

La spiruline : indications thérapeutiques, risques sanitaires et conseils à l'officine

Audrey Manet

▶ **To cite this version:**

Audrey Manet. La spiruline : indications thérapeutiques, risques sanitaires et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01346709

HAL Id: dumas-01346709

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346709

Submitted on 19 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015/2016 N°

LA SPIRULINE : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES, RISQUES SANITAIRES ET CONSEILS À L'OFFICINE

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Audrey MANET
[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le lundi 27 juin 2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :
Dr Serge KRIVOBOK, Maître de Conférences en Botanique et Biologie Végétale

Membres :
Dr Catherine GILBERT, Docteur en Pharmacie (Directeur de thèse)
Dr Isabelle HININGER-FAVIER, Maître de Conférences en Biochimie et Nutrition

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE DES ENSEIGNANTS

Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	**Christophe**	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
		(Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaiterais adresser mes sincères remerciements à chaque membre du jury :

À Monsieur le Docteur Serge Krivobok,

Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury. Toujours disponible et à l'écoute, vos conseils m'ont été précieux, et vous avez trouvé des solutions à tous mes problèmes, merci d'avoir pris du temps pour corriger ma thèse et de vous être investi dans mon projet.

À Madame le Docteur Isabelle Hininger-Favier,

Merci de vous être libérée pour faire partie de mon jury et juger mon travail. Vos enseignements en nutrition m'ont incité à creuser sur la spiruline et à aboutir à cette thèse.

À Madame le Docteur Catherine Gilbert,

Merci tout d'abord de m'avoir accueillie dans votre pharmacie, il y a quelques années déjà et de m'avoir appris et fait partager votre métier de pharmacien. Vos connaissances en micro-nutrition et en phytothérapie et votre implication dans ces domaines m'ont donné envie de m'intéresser plus particulièrement à la spiruline.
Merci pour votre soutien dans mon projet, merci pour vos avis, corrections qui aboutissent à cette thèse aujourd'hui.

****

Je tiens à dédier cette thèse,

À mes parents, vous m'avez toujours soutenue, encouragée, supportée durant ces longues années d'études, vous avez toujours cru en moi. Merci pour tout ce que vous faites pour moi. Merci à toi, papa, correcteur d'orthographe et de syntaxe qui a pris le soin de relire ma thèse.

À Elodie et Thibaud, même si désormais des centaines voire des milliers de kilomètres nous séparent, quelle complicité, entraide (cf. résumé en anglais) nous rapprochent, merci pour votre soutien, quelle fratrie de choc : deux docteurs et un kiné ! (Ne me faites pas mentir !)

À toute ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines, grands-parents, merci d'être toujours là à mes côtés : de Conques à Honfleur, en passant par Saint-Etienne et Vénosc, de Bombay au cratère Ngorongoro, merci à tous et à toutes pour votre indéfectible soutien.

À tous mes amis, tout d'abord ceux de la fac, Alice, Amélie, Amandine, Anne-Laure, Audrey, Bérangère, Claudie, Flavie, Sigrid, Geoffrey, Jean-François, Romain et Gabriel… des mots fléchés du « 20 minutes » dans les amphis gelés, aux sorties kayak ou aux vacances en Corse, que de bons moments passés ensemble et à tous ceux que nous allons encore partager.

À mes amis annéciens, que de belles rencontres et de beaux moments passés ensemble. A mes « voisines » Raissa et Fanny, à Claire, Chloé et Clarisse, vous êtes vraiment trop « chouettes »

À Christelle, merci d'avoir été là pour moi, tes conseils m'ont été précieux, merci de m'avoir obligé à m'aérer l'esprit un certain vendredi, merci aux skieurs Stéphanie et Marlon d'avoir été là pour m'aider à rebondir.

****

Enfin, je souhaiterais remercier toute l'équipe de la Pharmacie de Veyrier, Mme Imbert, Catherine, Danielle, Héloïse, Pauline, Magali, Marion qui m'avait accueillie dès la 4e année de pharmacie, j'ai appris mon métier au contact de vous, quelle « fine équipe » sur laquelle je peux toujours compter et avec laquelle c'est un réel plaisir de travailler.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS....1
LISTE DES TABLEAUX....5
INTRODUCTION....6
PARTIE I....7
PRÉSENTATION DE LA SPIRULINE....7
I.1. GÉNÉRALITÉS....8
I.1.1. Découverte....8
I.1.2. Histoire....8
I.1.3. Habitat naturel....9
I.1.4. Classification taxonomique....10
I.1.5. Structure....11
I.1.6. Reproduction....12
I.1.7. Développement et activité....12
I.2. CULTURE, FERME DE PRODUCTION, PRODUCTION....13
I.2.1. Culture....13
I.2.2. Récolte....16
I.2.3. Séchage....17
I.2.4. Conditionnement....17
I.2.5. Tests avant la mise sur le marché....17
I.2.6. Label BIO ?....18
I.3 : COMPOSITION....18
I.3.1. Protéines....19
I.3.2. Lipides....20
I.3.3. Glucides....20
I.3.4. Vitamines....20
I.3.5. Pigments....21
I.3.6. Enzymes....22
I.3.7. Minéraux et oligo-éléments....22
I.3.8. Métaux lourds....22
I.3.9. Tableau récapitulatif de la composition de la spiruline....23
PARTIE II....26
ACTIVITÉS THÉRAPEUTIQUES DE LA SPIRULINE....26
II.1 : EFFETS BIOLOGIQUES....27
II.1.1. Effet hypocholestérolémiant....27
II.1.2. Effet hypoglycémiant....31

II.1.3. Aide contre la malnutrition 32
II.1.4. Effet anti-anémie ferriprive 35
II.1.5. Effet préventif contre le cancer 37
II.1.6. Renforcement du système immunitaire 40
II.1.7. Effet sur l'hyperactivité 43
II.1.8. Effet antihypertenseur 44
II.1.9. Antioxydant 45
II.1.10. Activité antivirale 47
II.1.11. Spiruline et sport 52
II.1.12. Effet antiallergique 54
II.1.13. Effet chélateur de métaux lourds 56
II.1.14. Spiruline et vue 58
II.1.15. Effet sur la sténose hépatique 59
II.1.16. Lutte contre la fatigue 60
II.2. PERSPECTIVES NUTRITIONNELLES : ÉTUDES CHEZ L'ANIMAL 61
II.2.1. Maladies neurodégénératives 61
II.2.2. Activité anti-inflammatoire 62
II.2.3. Néphropathie diabétique 63
II.2.4. Pathologies digestives 64
II.2.5 : Effet anticoagulant 64
II.3 : PERSPECTIVES NUTRITIONNELLES SANS ÉTUDE CLINIQUE 65
II.3.1. Aide-minceur 65
II.3.2. Accompagnement de la femme enceinte et allaitante 66
II.3.3. Trouble du sommeil/ anxiété/ fonctionnement cérébral 66
II.3.4. Effet anti-âge 66
II.3.5. Effet sur la peau et les phanères 67
II.3.6. Agir comme un complément alimentaire 68
PARTIE III 70
TOXICOLOGIE/NUTRIVIGILANCE DE LA SPIRULINE 70
III.1. MÉTAUX LOURDS 71
III.2. SURDOSAGE EN VITAMINE A 75
III.3. PRÉSENCE DE TOXINES 76
III.4. PRÉSENCE D'AUTRES CONTAMINANTS 78
III.5. INTERACTION AVEC LA VITAMINE B12 78
III.6. NUTRIVIGILANCE 79
PARTIE IV 83
UTILISATIONS DE LA SPIRULINE À L'OFFICINE 83
IV.1. PRODUITS DISPONIBLES EN PHARMACIE 84
IV.2. POPULATION CIBLE 84

IV.3. UTILISATION SÉCURISÉE 84
IV.3.1. Posologie 84
IV.3.2. Contre-indications 85
IV.3.3. Interactions médicamenteuses 85
IV.3.4. Précautions d'emploi 85
IV.3.5. Effets indésirables 86
IV.4.4. Conseils associés 86
BIBLIOGRAPHIE 90
ANNEXES 99

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : Acide Arachidonique

AB : Agriculture Biologique

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AGPI : Acide Gras PolyInsaturé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AJR: Apport Journalier Recommandé

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation

ALA : Acide α-Linoléique

ALAT : Alanine Amino Transférase

ATP : Adénosine Tri Phosphate

ARN: Acide RiboNucléique

ART : AntiRéTroviral

ASAT : ASpartate Amino Transférase

ASEX : *Arizona Sexual Experience Stale*

AVC : Accident vasculaire Cérébral

AVK: Anti-Vitamine K

BGA: *bleue green algae*

BMAA : β-N-Methylamino-L-Alaline

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

Ca-SP: Calcium Spirulan

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLDQ: *Chronic Liver Disease Questionnaire*

CMV : CytoMégalo Virus

CO2 : Dioxyde de carbone

COX : Cyclo-OXygénase

CPK: Créatine PhosphoKinase

DHA : Acide DocosaHexaénoïque

DGLA : Acide Dihomo-γ-Linolénique

DI/DL: Dose Inhibitrice/ Dose Létale

DMLA : Dégénérescente Maculaire Liée à l'Age

DOX : Doxorubicine

DSI-EC : *Dietary Supplements Information Expert Committee*

EBV : Epstein-Barr Virus

ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EPA: Acide EicoPentaénoïque

EPO: Erythropoïétine

EROS/ ROS : Espèce Réactive de l'Oxygène

ESCOP: *European Scientific Cooperative On Phytotherapy*

FAO: *Food and Agriculture Organization*

FDA: *Food and Drug Administration*

FOLFOX4 : 5 Fluoro-Uracile , Acide Folinique, Oxaliplatine

GABA: Acide Gamma-AminoButyrique

GGT : GammaGlutamyl-Transférase

GLA: Acide Gamma-Linolénique

GP : Glutathion Peroxydase

GRAS: *Generally Reconized As Safe*

H_2O_2: Peroxyde d'hydrogène

HAART : traitement antirétroviral hautement actif

HACCP: *Hazard Analysis Critical Control Point*

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HDL: *High Density Lipoprtotein*

HMGCR : HydroxyMéthylGlutaryl-CoA Réductase

Hg: Mercure

HPLC : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

HSV: Herpès Simplex Virus

ICP-MS : Spectroscopie de Masse à Couplage Inductif

IDO: Indoleanine 2, 3-Dioxygenase

Ig: Immunoglobuline

IIMSAM: *Intergovernmental Institution for the use of Micro-Algae Spirulina Against Malnutrition*

IL: Interleukine

IMC: Indice Masse Corporelle

ISO: *International Organization for Standardization*

LDH: Lactate DesHydrogénase

LDL : *Low Density Lipoprotein*

MCV: Maladies CardioVasculaire

MDA: Malondialdehyde

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MMP : Métaloprotéine

NACO : Nouveaux Anti Coagulant Oraux

NAFLD: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-oxidase

NASA: *National Aeronautics and Space Administration*

NKC/ NK: *Natural Killer Cell*

NO: Oxyde Nitrique

NOAEL: *No Observed Adverse Effect Level*

NPU : Utilisation Protéique Nette

O_2 : Oxygène

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OH°/ RO° : radicaux libres

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

ONU : Organisation des Nations Unies

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PAM : Programme Alimentaire Mondiale

PGE : Prostaglandine

PRV : PseudoRage Virus

ppm : Partie Par Million

PVD : Pays en Voie de Développement

SIAL : Salon de l'Industrie Alimentaire agroalimentaire

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SNC : Système Nerveux Central

SOD : Super Oxyde Dismutase

SSPE : PanEncéphalite Sclérosante Subaigüe

SVS : Virus Stomatite Vésiculaire

TAOS : *Total Antioxydant Statut*

TCA : Temps Céphaline Activé

TDAH: Trouble Déficit de l'Attention Hyperactivité

TG: Triglycérides

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

TOVA: Test of Variables of Attention

TP : Temps prothrombine

UI : Unité Internationale

UNESCO*: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*

USP: *United States Pharmacopeia*

UV: Ultra Violet

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHC : Virus Hépatite C

VLDL: *Very Low Density Lipoprotein*

VO_2: Debit d'oxygène

WFC: *World Food Council*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison entre les genres *Spirulina* et *Arthrospira*

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de la composition de la spiruline

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur le cholestérol et les profils lipidiques

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur le profil glycémique

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur la malnutrition

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur l'anémie

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur l'hypertension

Tableau 8 : Tableau récapitulatif de l'activité antiviral de la spiruline sur plusieurs virus

Tableau 9 : Tableau récapitulatif de 4 études de dosages de métaux lourds dans des échantillons de spiruline

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des résultats de surveillance d'agence de pharmacovigilance

INTRODUCTION

Pourquoi la spiruline, cet être unicellulaire, à l'origine du monde animal et végétal, et consommée depuis des siècles par des peuples d'Afrique et d'Amérique centrale est-elle présentée comme l'algue aux mille vertus ?

Plébiscitée par de nombreux sites internet, présente dans tous les magasins biologiques et les pharmacies, les diverses propriétés annoncées méritent un examen sérieux pour voir la véracité et les preuves de ces activités pharmacologiques et thérapeutiques.

En effet, il existe un intérêt mondial à utiliser des compléments alimentaires, pour la prévention ou le traitement d'une maladie et pour préserver sa santé. Le chiffre d'affaires de ce marché est de 30 à 60 milliards de dollars par an aux États-Unis, en Europe et au Japon et pourrait atteindre 197 milliards de dollars d'ici quelques années avec une croissance de près de 20 % par an.

Vu la composition de la spiruline, un marché lucratif et imminent s'ouvre, car ces caractéristiques sont uniques (taux de caroténoïdes, acides aminés, accumulation de micronutriments). Elle a été présentée comme le meilleur aliment pour l'avenir « *best food for the future* » lors de la conférence des Nations Unies sur l'Alimentation en 1974 et plusieurs structures au sein de l'ONU et de l'OMS œuvrent pour l'utilisation de la spiruline pour lutter contre la malnutrition aiguë. Pour l'UNESCO c'est : « l'aliment idéal et le plus complet de demain » et pour la FDA « l'une des meilleures sources de protéines ».

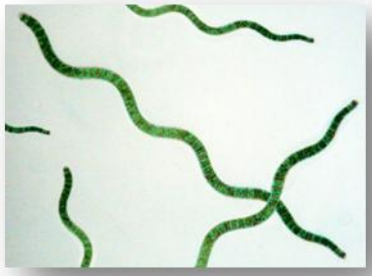
Cette algue présente sur le pavillon français à l'exposition universelle de Milan en 2015 et dont le titre était « Nourrir la Planète, Énergie pour la Vie », est régulièrement récompensée de prix comme celui du SIAL, Salon de l'Industrie Alimentaire agroalimentaire, qui a décerné le prix de l'innovation 2014 à une boisson à base de spiruline. La spiruline est par ailleurs reconnue comme l'aliment le plus nutritif, et fait partie des 24 algues autorisées à la vente sur le territoire français.

La première partie de cette thèse permettra de découvrir la spiruline, son histoire, sa culture et sa composition, Puis la deuxième partie, sous forme de revue bibliographique permet de faire un point sur toutes les indications thérapeutiques qui peuvent être allouées à la spiruline. La troisième partie sera consacrée à ses risques sanitaires. Enfin, la quatrième partie expliquera comment conseiller la spiruline à l'officine.

« Que votre nourriture soit votre médecine et votre médecine soit votre nourriture » Hippocrate

PARTIE I

PRÉSENTATION DE LA SPIRULINE





I.1. GÉNÉRALITÉS

I.1.1. Découverte

Il y a 3,6 milliards d'années, durant le précambrien, les premières formes de vie, les cyanobactéries, sont apparues sur terre, parmi lesquelles, une minuscule algue bleue, la spiruline. Elle est donc l'un des micro-organismes vivant le plus ancien de la planète. Des traces de cyanobactéries ont été retrouvées dans des stromatolithes datant de plus de 3 milliards d'années en Afrique du sud et en Australie. À la naissance de l'univers, ces cyanobactéries produisaient de l'oxygène à partir du dioxyde de carbone (concentration 100 fois supérieure à nos jours) pour les autres formes de vie présentes à ce moment-là. Elles ont ainsi rendu l'atmosphère respirable permettant une possible vie aérobie, et ont servi de nourriture aux poissons, mammifères marins et à l'espèce humaine. La spiruline a survécu aux périodes glaciaires grâce à sa capacité dite de cryptobiose, c'est-à-dire qu'elle est capable de se rétracter sous forme d'agrégat de filaments si les conditions de température et d'humidité lui sont défavorables, conservant au centre de cet agrégat un minimum d'humidité pour sa survie, en attendant que les conditions redeviennent favorables.

I.1.2. Histoire

La spiruline est utilisée par de nombreux peuples dans l'antiquité, puis par les Aztèques et les populations du lac Tchad qui la récoltaient à la surface des lacs grâce à des filets à mailles très fines (5). Séchée, elle était utilisée comme farine pour les tortillas et gâteaux.

Plusieurs légendes entourent l'origine de l'utilisation de la spiruline :

- Les soldats de l'empereur aztèque Montezuma au XVe siècle parcouraient plusieurs centaines de kilomètres en mangeant de la spiruline à chaque pause, afin de rapporter du poisson à l'empereur. En effet, les Aztèques récoltaient une boue bleue verte dans le lac de Texcoco qu'ils faisaient sécher au soleil, avant de découper des petites briques. Ce produit était appelé *Tecuithal* « excrément de pierre » car ils pensaient qu'il était produit par des minéraux, et il entrait dans la composition de galettes que les soldats emportaient au combat. Cette boue était utilisée comme complément de farine pour le pain ou mangée comme du fromage. La population aztèque s'alimentait donc de spiruline et de poisson.

- L'autre légende possible provient d'Afrique, d'un peuple du Tchad, les Kanembous au XV^{e} siècle qui filtraient la spiruline du lac Tchad et la mélangeaient avec du mil pour former un gâteau qu'ils mangeaient avec une sauce aux tomates, épices et piments et du poisson et étaient ainsi épargnés des épisodes de famine causée par la sécheresse.

Par la suite, au XVI^{e} siècle, les conquistadors asséchèrent les lacs pour faire des terres cultivables et des pâturages, entraînant la disparition de l'algue bleue.

La redécouverte de la spiruline est due à Turpin qui l'isola en 1827 à partir d'un échantillon d'eau douce, puis en 1844 deux chercheurs Wittrock et Nordstedt signalèrent la présence d'une micro-algue bleu-vert près de Montevideo (5).

Durant la seconde guerre mondiale, plusieurs pays dont le Japon et l'Allemagne essayèrent de faire « pousser » des algues afin de nourrir les soldats face au blocus. Pour le Japon ce fut la chlorelle, une autre cyanobactérie qui fut utilisée et incorporée dans de nombreux aliments (biscuits, lait en poudre, boissons…) Ensuite dès 1940, un physiologiste français, Pierre Dangeard s'intéressa à la consommation de dihé, un pain tchadien à base de spiruline, par les populations du lac Tchad et des lacs de la vallée du Rift et dont les enfants ne souffraient pas de malnutrition. En 1964-1965, Jean Léonard, botaniste français, témoigna de gâteaux verdâtres vendus sur les marchés tchadiens. Et en 1967, la spiruline fut nommée comme *wonderful future food source* par *the Internationnal Association of Applied Microbiology* (1). Cette même année, un ingénieur français, Hubert Durand-Chastetchadl, qui prit la direction d'une unité de production de carbonate de soude sur le lac Texcoco, comprit que l'algue qui le gênait tant dans ses chaînes de production était consommée depuis des années par les peuples du lac Tchad. Avec l'américain Riplex Fox, ils commencèrent la culture de la spiruline, car ils voyaient en elle, un complément alimentaire d'exception et la solution au problème de la faim dans le monde.

En 1974, La FDA reconnaît les bienfaits de la spiruline. Cette même année, *the United Nations World Food Conference* déclare la spiruline comme *« best food for the future »*. Elle peut être légalement commercialisée comme nourriture ou complément nutritif si elle est étiquetée correctement et qu'elle ne contient pas de substances contaminées ou altérées et peut être ainsi incorporée dans des produits alimentaires (pâtes, barre de céréales, composant de salade…). Elle peut aussi être utilisée comme colorant alimentaire.

En France, il aura fallu 10 ans pour que le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique donne un avis favorable à la consommation d'algues en 1984 (3).

En 1979, la spiruline arriva dans les premiers magasins au États-Unis. La même année fut créée en Californie une firme, *Earthrise Spirulina Compagny*, aujourd'hui leader mondial sur le marché de la spiruline.

I.1.3. Habitat naturel

Contrairement à de nombreuses autres algues, la spiruline se développe naturellement dans des lacs alcalins riches en sels minéraux des régions chaudes et ensoleillées, soit dans une zone tropico-équatoriale entre la 35° latitude nord et 35° latitude Sud (zone qui comporte en Afrique : Tchad, Kenya, Tanzanie (lac Natron), Djibouti, Éthiopie, Congo, Zambie, Algérie, Soudan, et

Tunisie ; en Europe : France, Corse, Espagne ; en Asie : Inde, Thaïlande, Myanmar, Sri Lanka, Pakistan, Chine et en Amérique : Pérou, Mexique, Uruguay, Équateur, Californie, Haïti, République Dominicaine).

Son habitat naturel est une eau :

- natronée (contenant du bicarbonate de sodium naturel) dont le pH doit être compris entre 8,5 et 11 –
- saumâtre (de 20 à 70 g de sel par litre d'eau).
- chaude (entre 35 et 40°C), la croissance varie durant la journée, en dessous de 15°C et au-dessus de 39°C, elle s'arrête.
- où le rayonnement solaire est important (donc soit sous les tropiques soit en altitude).
- riche en nutriments apportés par les affluents des lacs et des sols (fer, azote, urée, acide phosphorique, sulfate de magnésium…).
- riche en gaz carbonique et oxygène.

Par ailleurs ce milieu chaud et alcalin, et la forte concentration en bicarbonate sont peu propices à la prolifération d'autres micro-organismes, garantissant une propreté microbiologique ; les autres espèces ayant du mal à survivre.

La présence d'ammoniac empêche la croissance des amibes.

I.1.4. Classification taxonomique

Voici la classification taxonomique de la spiruline :

Règne : Monera Sous règne : Procaryota

Phylum : Cyanophyta Classe : *Cyanophyceae*

Ordre : Nostocales

Famille : Oscillatoriacées

Genre : *Arthrospira* Stizenberger ou *Spirulina* Turpin

Espèce : Il en existe plus de 15 en fonction du lieu de découverte :

- *A. platensis* Nordstedt la plus commune est celle où il existe le plus d'études, retrouvée au Tchad, Congo, Éthiopie, Afrique du Sud…
- *A. geitleri* Stizenberger ou *A. maxima* Stizenberger retrouvée au Mexique
- *A. paracas* Planchon retrouvée au Pérou
- *A. subsala* Oersted retrouvée en mer
- *A. major* Kutzing, *A. jenneri* Stizenberger.

De nouvelles espèces apparaissent suite à des améliorations pour développer une souche plus résistante, plus productive et dont la qualité nutritionnelle est optimale. En fonction des articles,

deux noms de genre sont donnés à la spiruline. La confusion entre le genre *Spirulina* et *Arthrospira* est due au fait que les genres *Arthrospira stizenberger* (nom initialement donné à la forme avec septum par M. Stizenberger) et *Spirulina turpin* (forme asseptée) ont ensuite été unifiées sous le nom *Spirulina* en 1932 par M. Geitler se fondant uniquement sur la base de leur forme hélicoïdale malgré leurs différences morphologiques rappelées dans le tableau 1 mais les deux noms de genre persistent (2).

Arthrospira	***Spirulina***
Trichomes en hélice ouverte	Trichomes en hélice presque fermée
Paroi cellulaire visible si les vacuoles à gaz ne sont pas trop nombreuses	Paroi cellulaire difficilement visible (gaine non prononcée)
Cellules de 6 à 12 μm de large, possibles constrictions entre les cellules adjacentes	Cellules de 2 à 4 μm de large, de forme non fixe et avec peu ou pas de constrictions entre les cellules adjacentes
Mobilité par rotation	Mobilité permanente par rotation
La reproduction s'effectue par scission simple ou multiple, par bourgeonnement ou encore par fragmentation au hasard	Reproduction probable par rupture trans cellulaire du trichome
ADN : 43% de G+C	ADN : 44 à 53% de G+C

Tableau 1 : Comparaison entre les genres *Spirulina* et *Arthrospira*, données tirées de *Spirulina plaensis* et ses constituants intêrets nutritionnels et activités thérapeutiques, de Lauret Dargent (3)

En 1962, les taxonomistes diffèrent les procaryotes des eucaryotes. Les algues furent classées chez les procaryotes. Mais finalement la spiruline est à la charnière entre le règne des bactéries (qui échangent des informations génétiques entre elles), le règne des végétaux (qui contiennent de la chlorophylle) et le règne animal (qui a des parois cellulaires dépourvues de cellulose).
Finalement les algues bleues-vertes furent appelées cyanobactéries en 1974 par le *Bergey's Manual of Determinate Bacteriology*, avec comme préfixe « cyano » du nom du pigment bleu, la phycocyanine.

I.1.5. Structure

La spiruline est une micro-algue uni ou multicellulaire et filamentaire. C'est une bactérie grâce à sa structure procaryote qui possède une membrane pluristratifiée de 4 couches. Son nom dérive de la configuration physique spiralée et hélicoïdale de ses filaments, en latin *spira* signifie enroulement. Les filaments prennent une forme hélicoïdale uniquement quand l'environnement est favorable (liquide ou milieu de culture). Les vacuoles de gaz font flotter les filaments et leur permettent de se protéger d'un ensoleillement excessif mais aussi d'atteindre les fonds remplis de sels nutritifs. Quand la température est trop élevée (70°C sur les rochers chauds dans les régions tropicales ou désertiques), la spiruline passe en état de repos et ne se reproduit plus. Les filaments prennent des formes irrégulières voire linéaires. De couleur habituellement bleu-vert qui devient blanc nacré, la spiruline a un goût sucré car les protéines se transforment en sucres

polysaccharides sous l'effet de la chaleur.

C'est une cyanobactérie microscopique, sa taille étant de l'ordre du micromètre de 50 à 500µm de long et 3 à 4 µm de large. Sous microscope optique, des filaments bleu-vert composés de cellules végétatives sont observés ; ces trichomes sont régulièrement enroulés et enveloppés d'une gaine mince formant des constrictions. Dans une cuillère à café se trouvent un million de spires.

La spiruline se déplace à la vitesse de 5 µm/s, mais aussi et surtout grâce aux migrations du flamant rose qui la transporte dans ses plumes ou son bec.

I.1.6. Reproduction

La spiruline se développe de 25% chaque jour, sa quantité doublant en 4 jours.

Sa reproduction est végétative (asexuée) et s'effectue par scission simple, fission binaire ou multiple, par bourgeonnement ou fragmentation au hasard.

Les 3 étapes fondamentales de son cycle de vie sont :

- la fragmentation des trichomes,
- puis les cellules s'élargissent, le trichome mature,
- et se divise en filaments par fission binaire, ces filaments prenant une forme hélicoïdale (3).

I.1.7. Développement et activité

Les cyanobactéries sont des photo-litho-autotrophes :

- *photo* car elles pratiquent la photosynthèse en réduisant le CO_2 à la lumière,
- *litho* car elles se nourrissent de minéraux,
- *autotrophe* au carbone et à l'azote car elles sont capables de réduire l'azote atmosphérique en ammonium ou en nitrates ce qui leur permet de produire des acides aminés et des protéines.

Les algues produisent près de 90% de l'oxygène de la planète soit 330 milliards de tonnes par an (10% étant produits par les arbres et les plantes). En absorbant le dioxyde de carbone, elles permettent de lutter contre le réchauffement climatique.

I.2. CULTURE, FERME DE PRODUCTION, PRODUCTION

I.2.1. Culture

22 pays différents ont produit en 2013 plus de 5.000 tonnes de spiruline même si 50 % de la production mondiale vient de Chine. Cette production a doublée en 8 ans (4).

Le prix de vente sur le marché est entre 90 et 150 € le kilo.

En 2013, 2 % des Français déclaraient consommer de la spiruline (4), correspondant à 150 T/an.

Il existe deux types de culture :

- Les pays industrialisés produisent à grande échelle depuis les années 70, pour le marché des compléments alimentaires. Les États-Unis ont les plus grandes fermes de production en Californie et à Hawaï, régions à fort taux d'ensoleillement. Pour exemple, la ferme d'*Earthrise* en Californie fait 43 hectares et produisait à elle seule 450 tonnes de spiruline en 2002 (15% de la production mondiale). Ses bassins font la taille d'un terrain de football, la récolte se fait par aspiration, la spiruline est atomisée à haute température pour être séchée par pulvérisations successives (*spray-drying*) et réduite en poudre. Cette poudre est mise en gélules mais a perdu beaucoup de ses principes actifs notamment les plus sensibles (phycocyanine, SOD, vitamines, oligo-élément…). La ferme utilise l'eau du Colorado riche en minéraux pour son milieu de culture.

- Les pays en voie de développement cultivent la spiruline dans des fermes à petite échelle, c'est une source de protéines pour lutter contre la malnutrition. Ils utilisent comme intrant le natron des lacs voisins, l'eau provient des puits. Un des problèmes que rencontrent ces cultures est le coût des matières inorganiques si elles ne peuvent pas utiliser les déchets d'affluents alentour.

Et en France ? Il existe depuis 2009 une Fédération des spiruliniers de France. Ils se fédèrent autour d'une charte d'engagement et de valeurs de respect de la qualité de la production, de respect de l'environnement, des consommateurs et une entraide entre producteurs (Voir la charte détaillée en annexe 1). Le nombre de producteurs en France est passé de 10 à 105 de 2009 à 2014, ils produisent entre 40 et 50 tonnes de spiruline/an essentiellement pour le marché français, mais entre 70 et 80 % de la spiruline consommée en France est importée.

Les sites de production français sont rassemblés sur une carte présente en annexe (cf annexe 4).

I.2.1.1. Mode de culture

- A basse échelle de production : la culture domestique et artisanale dite culture des pots de boues. Dans un pot de 35 à 40 litres sont mélangés une bouillie de bio-gaz, des sels marins, du dihydrogène, potassium, phosphate, chlorure de sodium et des souches de spiruline dans de

l'eau. Ces pots sont conservés au soleil, agités au moins 4 fois par jour et après 3 à 4 jours de maturation, le mélange est filtré sur un chiffon propre et lavé à l'eau douce avant d'être séché puis consommé sous forme de poudre.

- A moyenne échelle : des fermes, comme celles en France, produisent dans 1000m^2 de bassins plus de 500kg de spiruline par an. En mars, les spiruliniers ensemencent les bassins de spiruline, la récolte commence fin mai jusqu'à octobre. L'eau de source ou de montagne qui alimente les bassins est au préalable filtrée par des filtres à charbon, ou à sable. Sont ajoutés dans les bassins des oligoéléments qui permettent la prolifération. L'eau est continuellement brassée par une roue à aube afin que la spiruline absorbe un maximum de dioxyde de carbone et que celle qui est en surface ne soit pas brûlée par les rayons du soleil. Au moment de récolter, des pompes aspirent l'eau des bassins remplis de spiruline et la font passer par des filtres de 30 à 40 microns. La biomasse obtenue est ensuite pressée : 15 kg de biomasse donne 5 kg de spiruline qu'il ne reste plus qu'à sécher sous forme de spaghettis grâce à un extrudeur pendant 6h dans un séchoir à basse température (40 °C afin de conserver un maximum de vitamines et nutriments) avant de la conditionner sous forme de paillettes, de poudre, de gélules ou de comprimés.

Depuis 2005, une formation pour la culture de spiruline a été mise en place au Centre de Formation Professionnelle et de Promotion Agricoles (CFPPA) de Hyères (France). Chaque année une session de 3 mois est proposée pour devenir responsable d'exploitation de spiruline dans les pays en voie de développement.

- Enfin, il existe de grandes firmes avec des bassins de plusieurs hectares produisant des tonnes de spiruline.

I.2.1.2. Conditions optimales

Le bassin de culture idéal est:

- en béton ou en PVC,
- sous serres pour protéger des intempéries, fientes d'oiseaux, pollens, feuilles, soleil, mais aussi pour éviter la mousson dont les pluies diluviennes dilueraient le milieu de culture, tout en laissant passer la lumière,
- sa taille est de 15 à 18 centimètres de profondeur et de plusieurs centaines de mètres de longueur soit 250 à 350 m² pour permettre un contrôle des constances physico-chimiques plusieurs fois par jour,
- son pH doit être autour de 11,
- la température de l'eau entre 30 - 35°C,
- les intrants chimiques utilisés sont tracés et de qualité, ils répondent à un cahier des

charges rigoureux ; un contrôle de la qualité et de la pureté de l'eau par des organismes certifiés et indépendants est nécessaire pour assurer une spiruline de bonne qualité,

- un brassage constant à l'aide d'une grande roue à aube, de 2 m de diamètre dont la vitesse de rotation est de 10 tours par minute ou d'une pompe afin que tous les filaments de spiruline soit exposés au soleil,
- la culture doit utiliser une souche de spiruline de qualité.

Ainsi un bassin de 4 m^2 de 20 cm de profondeur produit 40 g de spiruline sèche par jour.

Il existe huit principaux facteurs qui influent sur la productivité de la spiruline(3) :

- la luminosité (photopériode de 16h par jour (l'ombre permet d'augmenter la photosynthèse et donc la productivité),
- la température (30°C), la plus constante possible, la biomasse diminue avec la chute de la température la nuit,
- la vitesse d'agitation,
- le pH (8,5-10,5),
- la qualité de l'eau,
- la présence de macro et micronutriment (C, N, P, K, S, Mg, Na, Cl, Ca, Fe, Zn, Cu, Ni, Co, Se),
- la taille de l'inoculation (une concentration plus faible améliore la croissance),
- les solides dissous (10-60 g/l).

D'autres variables impliquées dans la production existent(1) :

- la concentration en oxygène, plus cette dernière est élevée et plus la croissance est forte,
- la présence d'urée, de nitrate de potassium, et d'ammoniaque augmente la productivité. Rajouter 1% de CO2, augmente la concentration finale en spiruline,
- à 25°C le taux en glucides augmente alors qu'à 35°C c'est le taux de protéines qui augmente,
- les contaminations : la forte concentration en bicarbonate (0,2 M) empêche la contamination par d'autres algues, l'addition d'ammoniaque à 2 mM empêche le développement des amibes,
- le mélange par roues à aubes : des essais avec d'autres systèmes pour créer des turbulences sont en cours,
- le choix de la souche *maxima* ou *platensis* qui sont des souches très résistances, qui s'adaptent à tous types de milieux et toutes conditions climatiques, donc massivement utilisées dans les fermes de culture
- le milieu RM6 (1) est le meilleur milieu de culture : phosphate à 1,25 g/l, nitrate de

sodium 2,5 g/l, chlorure de potassium 0,98 g/l, chlorure de sodium à 0,5 g/l, sulfate de magnésium à 0,15 g/l, chlorure de calcium à 0,04 g/l et bicarbonate de sodium à 8 g/l,

- des régulateurs de croissance des végétaux peuvent être utilisés (1) pour améliorer la croissance de la spiruline comme le 6-benzyladénine,
- l'ajout d'azote permet de produire une spiruline plus riche en protéines,
- une température inférieure à 35°C, une culture sous lumière rouge et une concentration élevée en NaCl > 30 g/l permet d'augmenter le taux en β-carotène.

I.2.1.3. Spiruline *versus* autres cultures

Les avantages de la culture de la spiruline par rapport à d'autres cultures sont :

- Elle donne beaucoup plus de protéines, à de bons rendements (un hectare rapporte 50 Tonnes de protéines/an (260 fois plus que la viande de bœuf, 230 fois plus que le riz, 60 fois plus que le blé, 35 fois plus que le maïs, 30 fois plus que le soja (5) ;
- Elle n'a pas besoin de terres fertiles, mais plutôt des conditions salines défavorables à de nombreuses autres cultures ;
- Les besoins en eau sont faibles (4 fois moins d'eau que la culture du soja, et 5.000 fois moins que celle du bœuf) l'eau peut être recyclée, la seule perte est par évaporation ;
- L'empreinte écologique et environnementale est faible, elle ne menace pas la biodiversité, ne participe pas à l'érosion des sols, ni à la désertification ou la déforestation ;
- Elle nécessite moins d'intrants d'énergie : l'efficacité énergétique :

$$\frac{production\ \ énergie\ \ alimentaire/kg}{apport\ \ d'énergie/kg}$$

est 5 fois plus élevée que le soja, 2 fois plus que le maïs et 100 fois plus que le bœuf ;

- L'activité est génératrice de revenus en plus de la consommation locale et de l'utilisation dans l'alimentation animale et aquatique ;
- La technologie pour la culture est très simple, elle nécessite un fossé sans revêtement, un écoulement d'eau faible, une agitation, un tapis de récolte et un tapis de séchage ou même juste un pot de boue comme en Inde ;
- La culture n'utilise ni pesticide ni insecticide ;
- La spiruline peut servir à dépolluer l'eau mais l'algue deviendra impropre à la consommation.

I.2.2. Récolte

Les huit étapes de la récolte à l'emballage final sont(1) :

- Filtration et nettoyage dans le bassin de culture,

- Pré-concentration : la biomasse est lavée à l'eau pour réduire la teneur en sel,
- Concentration pour retirer le maximum d'eau de la biomasse,
- Neutralisation à l'aide d'une solution acide,
- Désintégration à l'aide d'un broyeur pour briser les trichomes,
- Déshydratation par séchage : pulvérisation ou atomisation (étape qui coûte de 20 à 30% du coût total de la production),
- Emballage de la poudre sèche dans des sacs scellés,
- Stockage dans des réserves sèches, fraîches, non éclairées, et propres.

La spiruline est récoltée après une période de 7 jours, l'eau des bassins est alors pompée puis filtrée deux fois (filtres de 60 μm) afin d'obtenir une pâte de spiruline humide, lavée à l'eau douce, filtrée à travers des mailles très fines (de l'ordre de 35 à 40 microns, filtre inclinant ou vibrant) puis un pistolet extrudeur permet de transformer la biomasse en filaments, comme des spaghettis. Ces derniers sont séchés à basse température et concassés pour obtenir une poudre de spiruline.

I.2.3. Séchage

Le séchage solaire est trop inconstant pour être utilisé. Les spiruliniers utilisent un séchage ventilé à basse température permettant de ne pas dénaturer la spiruline et donc de conserver ses qualités intrinsèques. Le *spray-drying* utilisé dans les grosses industries fait baisser le taux de vitamines et notamment de vitamine E. L'étude publiée en 2004 par Desmorieux[1] montre que pour avoir une meilleure conservation des sucres, des protéines et de la structure des filaments, il faut préférer l'utilisation de séchoir à basse température. Il est par ailleurs dommage que les concentrations en constituants les plus fragiles de la spiruline, à savoir les vitamines et l'acide γ-linolénique n'aient pas été étudiées avant et après séchage.

I.2.4. Conditionnement

En France, la spiruline est retrouvée en vrac sous forme de poudre broyée, de gélules ou de comprimés. Ces derniers ont parfois des concentrations en excipients élevées jusqu'à 20 à 30% d'amidon, agissant comme liant, et 0,1% de silice comme agent de compression.

I.2.5. Tests avant la mise sur le marché

Pour une spiruline de qualité, il faut du personnel respectant les normes d'hygiène et de qualité de type ISO et HACCP à toutes les phases de la chaîne : ensemencement, maturation, récolte,

[1] Desmorieux H (2006) Convective drying of *Spirulina* in thin layer *Journal of Food Engineering* , 64–70

séchage, conditionnement avec une surveillance et une traçabilité continue et optimale.
Il existe des normes de qualité et de sécurité (5) encadrant la vente de spiruline, normes qui garantissent l'origine, la conformité, les techniques de récolte, de séchage et de conditionnement. Elles seront revues dans la troisième partie sur la sécurité et contiennent un test de microbiologique, de composition chimique, un contrôle du taux en métaux lourds et la recherche de la présence de pesticides et de matières étrangères.

I.2.6. Label BIO ?

La spiruline ne peut pousser spontanément dans l'eau, il faut des intrants chimiques et des apports nutritifs importants pour enclencher sa prolifération. Ils correspondent aux engrais pour l'agriculture traditionnelle. Or l'apport d'azote chimique n'est pas accepté dans le label AB en France. Si de la spiruline est retrouvée sur la marché français avec le label AB, cela signifie qu'elle n'a pas été produite en France mais dans un pays ou le cahier des charges est plus laxiste.
Les producteurs français font donc appellent à Ecocert, un organisme français de certification « d'origine biologique » mais qui peut aussi certifier n'importe quel cahier des charges. Ecocert ne veut pas dire bio car il n'existe pas de cahier des charges bio pour la spiruline en France mais celui qui s'en rapproche le plus s'intitule : « production écologique des plantes aquatiques et leur transformation » et il comprend entre autre : de ne pas utiliser d'OGM, ni de boues d'épuration pour la fertilisation, ni de radiations ionisantes pour la conservation, un respect de l'environnement, de la vie, du développement durable, de la conservation des sols, des eaux et de l'air, un système de management environnemental et de qualité de la production, et la protection des employés et des consommateurs.
Pour le futur, des expériences sont menées afin de produire une spiruline stimulée par des vibrations physiques tels que des ondes sonores, infra soniques, ou électromagnétiques dans le but de produire une spiruline de meilleure qualité et bio, sans utiliser d'intrant. Enfin, pour ne pas utiliser des engrais chimiques, le natron peut remplacer le bicarbonate de sodium, l'urée être la source d'azote et la chaux celle du carbone, mais cela n'est pas possible dans de grandes exploitations.

I.3 : COMPOSITION

La composition de la spiruline varie selon les conditions de culture, la période de récolte, l'origine géographique, le procédé de récolte, de séchage, de broyage, de conditionnement, mais aussi par le taux d'ensoleillement et par le fait que certains industriels supplémentent les milieux de culture afin que la spiruline produite soit plus riche en fer, en zinc ou encore en acides gras.
En général la spiruline est composée de 70% de protéines, 20% de glucides, 5% de lipides, 7%

de minéraux et de 3 à 6 % d'eau. Cette composition est très complète et variée : avec un excellent apport en protéines, une bonne répartition des lipides, des glucides, des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments.
Seul bémol la spiruline ne contient ni vitamine C, ni iode, ni oméga 3.

I.3.1. Protéines

Indispensables à la vie, les protéines sont les molécules organiques les plus abondantes dans le corps humain – responsables de la structure et de la constitution chimique des individus – sous forme d'enzymes, d'hormones, d'anticorps, réparant les tissus, et essentiels à l'équilibre acido-basique. 20 acides aminés sont à la base des protéines, le corps étant capable d'en fabriquer 12, les 8 autres étant considérés comme essentiels et doivent être apportés par l'alimentation. La spiruline contient ces 8 acides aminés essentiels en proportions intéressantes et directement assimilables. Elle possède 50 à 70 % de son poids sec en protéines avec des variations de 10 à 15 % selon le moment de la récolte. Plus la luminosité est élevée, plus le pourcentage en protéines est élevé. Les acides aminés essentiels sont présents représentant 47 % du poids total des protéines. Les acides aminés les moins représentés sont le tryptophane et ceux soufrés (méthionine, cystéine et lysine).
Concernant les protéines, une notion importante est l'utilisation protéique nette (NPU) déterminée par la digestibilité, et calculée à partir du pourcentage d'azote absorbé. La paroi cellulaire de la spiruline étant fragile – car ne contenant pas de cellulose –, la biodisponibilité des nutriments est optimale. Il n'est donc pas nécessaire de cuire ou de faire un traitement particulier pour rendre les protéines accessibles. Au bout de 18 h, 85 % des protéines sont digérées et assimilées. La NPU de la spiruline (83-90%) est d'autant plus intéressante lorsqu'elle est comparée à celle des lentilles (30 %), de la viande de bœuf (15 %) ou du lait de vache (12 %) (5).
La FAO et l'OMS préconise un apport minimal en protéines de 0,57 g/kg/j soit 42 g pour un adulte de 75 kg. 10 g de spiruline n'apporte finalement que peu de protéines (7 g) sur les 42 nécessaires mais l'apport qualitatif, la composition en acides aminés essentiels est plus importante que l'apport quantitatif. (Voir les % par rapport aux AJR dans le tableau ci-dessous).
La spiruline contient des acides nucléiques (4,2 à 6 % du poids sec) (30 % ADN et 70 % ARN) qui en se dégradant produit de l'acide urique, cet acide urique pouvant entraîner des calculs rénaux ou des crises de goutte, la spiruline est à utiliser avec précaution chez les patients ayant déjà fait une crise de goutte. Même s'il faudrait 80 g de spiruline pour atteindre 4 g d'acides nucléiques, la dose maximale tolérable à long terme(6).

I.3.2. Lipides

Selon les modes d'extraction, ou la souche de spiruline utilisée, les lipides totaux peuvent correspondent de 5,6 à 11% du poids sec(6). La teneur en cholestérol est faible (3,25 mg /10g) ; une cuillère à soupe de spiruline contient 1,3 mg de cholestérol et 36 kcal(1). La spiruline contient peu d'acides gras saturés (par ex. palmitique, stéarique, arachidique) mais de nombreux acides gras polyinsaturés (AGPI) (25 à 60 % des lipides totaux). Elle est l'une des rares sources d'acide γ-linolénique (GLA) (30 - 35 % des AGPI) et d'acide linoléique. Le taux de GLA peut être augmenté (de + 1,2 à + 1,6 %) si la culture se fait avec une alternance de lumière/obscurité.

Le GLA est présent dans les huiles d'onagre, de bourrache, de pépin de cassis, de chanvre et dans la spiruline, c'est un oméga 6 indispensable à la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines. La spiruline n'apportant que des omégas 6, il est important de compléter l'alimentation avec une source d'oméga 3, du poisson gras par exemple. En effet ni l'acide α-linoléique (ALA) ni l'acide eicosapentaénoique (EPA) ni l'acide docosahexaénoique (DHA), trois oméga 3 ne sont détectés par chromatographie dans des échantillons de spiruline(7).

I.3.3. Glucides

Représentant 15 à 25 % de la matière sèche, les glucides sont constituants de la membrane de la spiruline (2). Les glucides simples (fructose, glucose et saccharose) sont en faible quantité comme le glycérol, mannitol et sorbitol. Cette faible proportion fait de la spiruline un aliment peu calorique.

Deux substances glucidiques sont importantes :

- le méso-inositol phosphate, excellente source de phosphore,
- et le calcium-spirulan un polysaccharide composé de rhamnose, fructose et en quantité moindre de ribose, mannose, glucose, xylose, soufre et calcium. Il a été isolé par plusieurs équipes, et fait l'objet de nombreuses recherches qui seront abordées plus loin.

I.3.4. Vitamines

Les vitamines sont des composés organiques qui agissent en petites quantités et ayant un rôle dans le développement, le fonctionnement et l'entretien de l'organisme. Hormis la vitamine D qui est synthétisée au niveau de la peau, les vitamines doivent être apportées par l'alimentation en quantité minimes, quelques milligrammes voire microgrammes par jour.

Les carences mettent du temps à s'installer mais peuvent se traduire par de la fatigue, des troubles de la mémoire mais aussi des maladies tels que le scorbut (carence en vitamine C), le béribéri (carence en vitamine B1)… Il existe 13 vitamines décrites et de nombreuses fonctions

peuvent et leur seront encore attribuées, comme un rôle préventif contre des maladies telles que le cancer, la cataracte, les pathologies osseuses, maladies cardio-vasculaires, malformations fœtales et déficit de l'immunité.

Pour rappel, la spiruline ne contient pas de vitamine C.

I.3.4.1. Les vitamines liposolubles

Les vitamines A, D, E et K sont liposolubles. Elles sont retrouvées dans les aliments riches en graisse et sont stockées dans le foie ou dans le tissu adipeux d'où le risque de surdosage.

Si la vitamine D est présente dans les corps gras (source exogène) elle est aussi produite par la peau (source endogène) suite à une exposition au soleil.

Le β-carotène représente 80 % des caroténoïdes contenu dans la spiruline, les 20 % restants sont de la physoxanthine et de la cryptoxanthine. Ces deux caroténoïdes sont convertit en vitamine A uniquement par les mammifères. La vitamine A est retrouvée dans les aliments d'origine animale (foie, huile de foie de morue, poissons, œufs et laitages) sous forme de rétinol, directement utilisable; dans les végétaux c'est son précurseur, le β-carotène, ou provitamine A, uniquement transformé selon les besoins de l'organisme qui est retrouvé. 4 g de spiruline apportent autant de β-carotène que 100 g de légumes de couleurs vives.

I.3.4.2. Les vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C ne sont pas stockées par l'organisme mais éliminées par le rein et dans la sueur donc si les besoins journaliers ne sont pas satisfaits les réserves s'épuisent. Selon la provenance de la spiruline, la vitamine C est soit absente soit en quantité négligeable.

I.3.5. Pigments

La spiruline contient deux principaux pigments :

- La chlorophylle a hauteur de 1 % de la masse sèche, pigment responsable de sa coloration verte. Si les plantes l'utilisent pour la photosynthèse, elle permet au corps humain de capter le magnésium organique nécessaire au maintien de l'équilibre acido-basique. Sa structure moléculaire ressemble à l'hémoglobine mais la molécule centrale est le magnésium et non le fer. De plus la chlorophylle s'associe à un cofacteur, la porphyrine (composant également présent dans la spiruline), pour chélater les métaux lourds, mercure, plomb, arsenic, ou nickel et les éliminer de l'organisme. La chlorophylle augmente le péristaltisme et soulage ainsi la constipation, elle normalise aussi la sécrétion digestive acide et la pepsine responsable d'ulcères digestifs. Cependant la chlorophylle est détruite à haute température d'où l'importance d'un

séchage à basse température ;

- La phycocyanine, responsable de la coloration bleue représente entre 12,6 % et 20% du poids sec selon les sources (8). Cette protéine qui n'est retrouvée que dans la spiruline, contient un noyau renfermant un ion fer et un ion magnésium, et est donc considérée comme le précurseur de l'hémoglobine (noyau avec un ion fer) et de la chlorophylle (noyau avec un ion magnésium), à la charnière entre le monde végétal et animal. Elle fait l'objet de nombreuses recherches abordées plus loin.

I.3.6. Enzymes

La spiruline contient une quantité intéressante de SOD (superoxyde dismutase) (1.000 à 4.000 UI/g), une puissante enzyme anti-oxydante, à la base du système endogène de la lutte contre le stress oxydatif. La biodisponibilité de la SOD est très importante grâce à la membrane de la spiruline dépourvue de cellulose.

I.3.7. Minéraux et oligo-éléments

La différence entre minéraux et oligo-éléments est qu'un minéral excède 1/10 000 du poids du corps alors qu'un oligo-élément est présent dans des quantités 10 fois moindre ; ainsi les besoins en minéraux sont de l'ordre du gramme alors que les besoins en oligo-élément sont de l'ordre du milligramme ou microgramme. La spiruline contient tous les minéraux essentiels (7 % du poids sec). Selon le pH et la composition du milieu de culture, elle absorbe plus ou moins les minéraux d'où des teneurs variables. Concernant le fer, il est 2 à 3 fois mieux assimilé que celui des légumes ou de la viande. En effet, le fer de la spiruline n'est pas à l'état libre mais chélaté à des acides aminés qui vont favoriser son absorption

I.3.8. Métaux lourds

Les taux de métaux lourds doivent être contrôlés et les plus bas possible, le paragraphe III.1 leur sera consacré.

I.3.9. Tableau récapitulatif de la composition de la spiruline

Composants	Quantité dans 10 g de *Spirulina platensis*	Activités principales
Protéines	7 g	Construction de l'organisme, rôle de maintien
Acides aminés essentiels		
Isoleucine	350 mg (50% des AJR)	Réparation tissulaire, anabolisant
Leucine	540 mg (49% des AJR)	Réparation tissulaire, anabolisant
Lysine	290 mg (36% des AJR)	Croissance des os, des tissus, fixation du calcium
Méthionine	140 mg (23% des AJR)	Croissance des phanères, aide à maintenir taux de cholestérol bas
Phénylalanine	280 mg (140% des AJR)	Contribue aux activités mentales et à la santé mentale, mémoire, stimule les endorphines (douleur et idées positives)
Thréonine	320 mg (64% des AJR)	/
Tryptophane	100 mg (48 % des AJR)	Antidépresseur, aide à l'endormissement, précurseur de la sérotonine
Valine	400 mg (44% des AJR)	Réparation tissulaire, anabolisant
Acides aminés non essentiels		
Alanine	470 mg	Tonique, source d'énergie pour les muscles
Arginine	430 mg	Médiateur du stress, rôle dans la croissance et le système immunitaire
Acide aspartique	610 mg	Stimule immunité et endurance
Cystine	60 mg	Croissance des phanères
Acide glutamique	910 mg	Anti-radicalaire, augmente la formation du glutathion
Glycine	320 mg	Composant des os, tendons et peau
Histidine (essentiel chez le nourrisson)	100 mg	Croissance, réparation tissus, hématopoïèse
Proline	270 mg	Production de collagène
Tyrosine	300 mg	Précurseur de la dopamine et de la noradrénaline → anxiolytique, et de la mélatonine (protège du soleil)
Serine	320 mg	Formation des membranes, de l'ADN et de l'ARN, renforce système immunitaire, articulations et masse musculaire.

Composants	Quantité dans 10 g de *Spirulina platensis*	Activités principales
Lipides	0,43g/10g graisses saturées 1,95 g Cholestérol <0,1 g	Réserve énergétique, production des hormones, étanchéité des membranes cellulaires nerveuses et cérébrales, système immunitaire, régularisation température du corps
γ-linolénique (Ω6)	20,1% des acides gras = 2 % du poids de la spiruline : 0,2g	Précurseur des prostaglandines, Anti-inflammatoire
Oléique	2 - 5 %	
Palmitique	25,8 - 35 % des acides gras	
Lipides insaponifiables	Stérols, terpènes et hydrocarbures saturés (paraffine)	
Glucides	1,78 g/10 g	Apport d'énergie
Vitamines hydrosolubles		
B1 (thiamine)	0,35 mg (30 % des AJR)	Métabolisme des glucides et des lipides, croissance des phanères
B2 (riboflavine)	0,35 mg (21 % des AJR)	Fonctionnement du système nerveux, de la vision, hématopoïèse, collagène
B3 (niacine, PP ou acide nicotinamique)	1,46 mg (9 % des AJR)	Croissance des phanères
Panthoténate (B5)	0,5-10 mg (10 % des AJR)	Croissance des phanères et des tissus, fatigue et vitalité
B6 (pyridoxine)	0,08 mg (5 % des AJR)	Synthèse des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine), réduit l'homocystéine
B7 (Inositol)	6,4 mg (pas d'AJR)	Tonique du SNC (gaine de myéline)
B8 (Biotine)	0,5 µg (0,5% des AJR)	Perte des cheveux, métabolisme des lipides et glucides et synthèse des vitamines B9 et B12, fonctionnement du SNC
B9 (Folate, acide folique)	0,01 mg (2,5 % des AJR)	Synthèse de l'ADN, métabolisme du fer, croissance du fœtus et fermeture du tube neural
B12 (cobalamine)	0,015 – 0,032 mg (1000 % des AJR)	Fonctionnement du système nerveux, du métabolisme de l'homocystéine, de l'hématopoïèse, fatigue
Pigments		
Phycocyanine	100-160 mg	Voir plus loin
Lutéine	0,2 mg	Vision
Zéaxanthine	11 mg	Vision
Chlorophylle	60 mg	Chélateur de métaux lourds, équilibre acido-basique
Vitamines liposolubles		
β-carotène	15 à 24 mg 1000 % des AJR	Vision, croissance, antioxydant
K	0,2 mg (300 % des AJR)	Antihémorragique

Composants	Quantité dans 10 g de *Spirulina platensis*	Activités principales
D	1200 UI	Croissance des os, régule taux de calcium et améliore son absorption
E (α-tocophérol)	1 UI (3 % des AJR) : 0,5 à 1,9 mg	Antioxydant
Minéraux et oligo-éléments	1,1 g	
Calcium	130 mg (10 % des AJR)	Croissance, coagulation, contractions musculaires, neurotransmission
Phosphore	67 mg (8 % des AJR)	Croissance et mémoire
Magnésium	25-50 mg (9-25 % des AJR)	Fonctionnement des cellules, influx nerveux, contraction et développement des muscles.
Fer	7-18 mg (50-100% des AJR)	Formation de l'hémoglobine, transport de l'oxygène, résistance à la fatigue, aux infections et au stress
Zinc	0,4 mg (4 % des AJR)	Antioxydant, stimule immunité, synthèse ADN, fonctions cognitives, métabolisme des protéines et des acides gras
Sélénium	0,1-2,55 mg (20-100 % des AJR)	Antioxydant, détoxiquant, renforce immunité, neutralisation des radicaux libres
Cuivre	0,1 mg (5 % des AJR)	Contre infections, composition des os et cartilages
Chrome	0,03-0,25 mg (16 % des AJR)	Métabolisme des glucides
Manganèse	0,4 mg (12 % des AJR)	Anti radicaux libres, pour utilisation des glucides et lipides par l'organisme
Sodium	0,09 mg	Répartition de l'eau dans l'organisme
Potassium	100-200 mg (5-10 % des AJR)	Perméabilité des membranes, régule rythme cardiaque et tension
Iode	14 µg ou pas (8 % des AJR ou moins)	Formation des hormones thyroïdiennes
Fibres	0,5 g pour 10 g de spiruline	Digestion
SOD	10.000 à 40.000 UI	Puissante enzyme antioxydante
ADN	46 mg	
ARN	245 mg	
Eau	0,7 g	

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de la composition de la spiruline.
Données tirées de « La spiruline, un super aliment » (5)
Remarque : La valeur énergétique de la spiruline est de 150 Kj soit 375 Kcal pour 100g ou 11,25 KCal pour 3g

PARTIE II

ACTIVITÉS THÉRAPEUTIQUES DE LA SPIRULINE



Après avoir découvert la spiruline, son histoire, son mode de culture et sa composition exceptionnelle, la deuxième partie a pour but de voir si toutes les indications avancées par les revendeurs sont fondées sur des preuves scientifiques et des études cliniques.

Cette étude bibliographique a été réalisée à partir du site Pubmed avec comme mots clés « *Spirulina* », « *Spirulina platensis* » et « *phycocyanin* ». En ne sélectionnant que les *clinical trial*, 40 résultats apparaissent jusqu'au 2 mars 2016. Seuls 27 sont exploitables. Les *impact factor* des journaux où sont publiés les études cliniques vont de 0,407 pour un article en français publié dans les archives de pédiatries à 3,98 pour un article sur les sportifs publié dans *Medicine and science in sports and exercice*. La moyenne des *impact factor* est de 2,22. L'ordre d'apparition des indications thérapeutiques est fonction du nombre d'études.

II.1 : EFFETS BIOLOGIQUES

II.1.1. Effet hypocholestérolémiant

Le cholestérol, indispensable à la composition et à la souplesse des membranes cellulaires, est aussi précurseur des hormones stéroïdes. Mais deux de ses lipoprotéines : à faible densité (LDL) et à très faible densité (VLDL) sont athérogènes et donc facteur de risque des maladies cardio-vasculaires alors que la lipoprotéine à haute densité (HDL) est protecteur du développement de l'athérosclérose et permet le transport inverse du cholestérol.

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans les pays développés comme en France avec 180.000 décès par an. Elles ont de nombreux facteurs de risques (âge, sexe, excès de cholestérol, hypertension, diabète, tabagisme, sédentarité, stress, mauvaise alimentation….) dont certains peuvent être prévenus grâce à la spiruline. En effet, son action sur les lipides plasmatiques, cholestérol total, HDL et LDL est l'une des plus étudiées. Ces essais sont prometteurs et commencent à toucher un grand nombre de sujets.

C'est la richesse de la composition de la spiruline qui lui procure un effet hypolipémiant : la phycocyanine augmente la réabsorption des acides biliaires au niveau de l'iléon (5), les caroténoïdes, l'acide γ-linolénique, les fibres et stérols font diminuer l'absorption jéjunale et iléale du cholestérol et inhibent l'expression de la HMG-CoARéducatse (3-hydroxyle 3-methylglutaryl CoA Réductase) hépatique, enzyme responsable de la biosynthèse du cholestérol. Les acides gras essentiels abaissent le taux de cholestérol, diminuent la formation de la plaque d'athérome et le risque d'infarctus. Ils augmentent la flexibilité des membranes. L'acide γ-linoléique, précurseur des prostaglandines dont la PGE1, régule la tension artérielle et le ralentissement de la production de cholestérol. De plus, la spiruline contient de la vitamine PP encore appelée acide nicotinique qui est une vitamine hypocholestérolémiante.

Il est donc légitime de se demander si la spiruline peut être une alternative thérapeutique naturelle comme la levure de riz rouge, aux statines afin d'éviter leurs nombreux effets indésirables ?

Les résultats chez l'homme ont été rassemblés dans le tableau 3 ci-dessous.

Comme le montre ces études, la spiruline permet d'améliorer le profil lipidique d'adultes en bonne santé ou dyslipidémiques sans effet secondaire contrairement aux effets hépatiques et myalgiques des statines. Si la diminution en LDL et Cholestérol est toujours significative par rapport à un groupe placebo, elle représente une baisse du cholestérol entre 9 et 33 %, de LDL entre 9 et 45 % et une augmentation de HDL entre 4,2 et 15 %.

Ces résultats sont encourageants, malheureusement la spiruline n'a jamais été comparée aux molécules de référence, les statines, pour voir si elle pourrait être rajoutée à l'arsenal thérapeutique. De plus il n'existe pas d'étude récente sur l'effet à long terme de la spiruline.

En 1988 des chercheurs ont montré que si les patients arrêtent la complémentation pendant 4 semaines, après avoir pris 4,2 g de spiruline par jour pendant 4 semaines, alors leur profil lipidique revient à leur niveau de base (5).

Cependant, à l'officine, un patient qui arrive avec une analyse de sang et des taux de cholestérol au dessus de la normale, peut, en plus de respecter des règles hygiéno-diététiques (limiter les aliments riches en graisses, manger du poisson 2 fois par semaine, de la viande maigre, des laitages allégés, utiliser des margarines au tournesol ou enrichies en stérols végétaux), faire une cure de spiruline avant d'envisager la mise en place d'un traitement hypocholestérolémiant.

Par ailleurs un patient qui se plaint de douleurs suite aux statines l'empêchant d'être observant, peut discuter avec son médecin d'une cure de spiruline dont l'efficacité sera contrôlée tous les 3 mois par une prise de sang.

Nombre de volontaires et particularités	Dose de spiruline en g/jour	Durée	Résultats	Référence
3 (43-77 ans)	4,5 g/j *vs* placebo	3 mois	↓ 19 % des TG totaux ; ↓ 16 % du cholestérol total ; ↓ 22 % de LDL	(9)
15 hommes sains	4,2 g/j *vs* placebo	2 mois	HDL stable, LDL ↓ significativement, ↓ significative de l'effet athérogène	(9)
15 patients diabétiques	2 g *vs* placebo	2 mois	↓ significative des TG, LDL et VLDL et HDL, Glycémie diminuée	(10)
25 patients diabétiques	2 g *vs* placebo	2 mois	↓ significative des TG (-21,3 mg/dl), du cholestérol total (-6,4 mg/dl) du LDL (-7,1 mg/dl) et ↑ du HDL (+ 1,4 mg/dl) ↑ du rapport A1/B (apoprotéines) composants majeurs du HDL et LDL	(34)
78 adultes + 60 ans	8 g/j *vs* placebo	4 mois	↓ significative du cholestérol total ($p < 0,05$)	(11)
36 hommes sains (18-65 ans)	4,5 g *vs* placebo	6 semaines	↓ significative des TG (de 234± 178 à 168±101 mg/dl= 28%), du cholestérol total (182 ± 37 à 163±34 mg/dl= 10 %), du LDL (103± 30 à 86±28 mg/dl) et ↑ du HDL : 43± 14 à 50±19 mg/dl = 15 %) ↓ significative de la pression diastolique (85± 9 à 79±9 mmHg) et systolique (120± 9 à 109±9mmHg)	(12)
30 patients avec une ischémie cardiaque	2 g ou 4 g par jour	3 mois	Dans le groupe avec une posologie de 2 g/j : Cholestérol total : -22 % ; LDL : -31 % ; VLDL : - 22 % ; TG : - 22 % et HDL : + 11,5 % Dans le groupe 4 g/j : Cholestérol total : - 33,5 % ; LDL : - 45 % ; VLDL : - 23 % ; TG : - 23 % et HDL : + 12,8 %	(13)
169 patients VIH+ naïfs de traitement	10g /j *vs* alimentation locale	12 mois	↑ significative de HDL (48,0± 21,1 mg/dl à 100,9± 28,7 mg/dl $p<0,001$) ↓ significative de LDL (127,0± 92,2 mg/dl à 29,3±16,8 mg/dl $p<0,001$) et des TG (206,9± 122,7 mg/dl à 123,5± 44,6 mg/dl $p<0,01$) ainsi que de l'indice athérogène.	(14)
30 volontaires sains	4,2 g/j *vs* placebo	1 ou 2 mois	Cholestérol total et LDL ↓ significativement, ↓ plus importante si le taux de départ est élevé.	(12)

23 enfants avec un syndrome néphrétique	1g/j *vs* placebo	2 mois	↓ significative (p<0,5) du cholestérol (- 116,33 mg/dl), des TG (- 67,72 mg/dl), du LDL (- 94,14 mg/dl)	(15)
12 volontaires sains âgés	7,5g/j *vs* placebo	6 mois	↓de TG, Cholestérol total, et LDL	(9)
51 femmes atteintes d'hypercholestérolémie	7,5 g/j *vs* placebo	2 mois	↓de Cholestérol total, du LDL, de l'apoprotéine B et d'IL-6	(9)
37 patients diabétiques de type 2	8 g/j *vs* placebo	3 mois	↓significative des TG (125,8 à 98,5 mg/dl) ↓ du cholestérol total, LDL et TG plus importante si taux initiaux élevés	(16)
60 patients diabétiques de type 2	1 ou 2 g/j	2 mois	↓ significative du Cholestérol total, TG, VLDL, LDL	(9)
52 patients dyslipidémiques récemment diagnostiqués (crétois)	1 g/jour *vs* placebo	3 mois	↓ significative du cholestérol total : -8,9 % (281,6±24,6 mg/dl à 256,5± 21,6 mg/dl) des TG : -16,3%(166,3± 29,1 à 139,1± 24,8 mg/dl) du LDL : -10,1% de 211,8 ± 24,8 à 190,5± 20,3 mg/dl du VLDL de 10,8 % donc une ↓ significative de l'index athérogène de 11,5% (7,8± 1,4 à 6,9± 1,2) ↑ de 3,5 % du HDL non significative	(17)
9 Sportifs de 10 à 26 ans	5 g/jour *vs* placebo	15 jours	↓ significative des TG (71,47± 5,8 mg/dl à 57,06± 2,4 mg/dl), du Cholestérol-total et du LDL sachant que les sportifs ont une augmentation des lipides postprandiaux plus faible que la population générale. Taux de réponse à la spiruline de 72 %	(18)
15 adultes atteints de NAFLD	6 g/j *vs* placebo	6 mois	Cholestérol : -9,1 %, Triglycérides : - 24,8 %, LDL : -9,6 %, HDL : +4,2 %	(19)

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur le cholestérol et les profils lipidiques

II.1.2. Effet hypoglycémiant

Le diabète de type 2 touche environ 422 millions de personnes (chiffres de l'OMS en 2014). Dès les années 1980, des chercheurs japonais (20) s'intéressent au rôle que pourrait avoir la spiruline sur la diminution de la glycémie et la perte de poids.

L'effet de la spiruline sur le profil glucidique, glycémie à jeun et postprandiale est mitigé.

Chez le rat : s'il n'y a pas de différence sur la glycémie suite à 1 mois de supplémentation, il y a une diminution de l'aire sous la courbe suite à un test oral de tolérance au glucose et au contraire chez 15 souris diabétiques nourries avec 2 g de spiruline après 21 jours une diminution de la glycémie à jeun est observée (9).

Chez l'homme, les mêmes résultats mitigés sont observés et rassemblés dans le tableau 4.

Les mécanismes pour la diminution de la glycémie sont inconnus :Est-ce les fibres qui diminuent l'absorption du glucose ? La digestion des protéines qui stimule la sécrétion d'insuline ? La présence de polysaccharides facilement assimilables dans la spiruline qui permet de maintenir un taux de sucre constant, ou encore celle de l'acide γ-linolénique ?

L'acide γ-linolénique est essentiel chez le diabétique car un taux élevé de glucose empêche la conversion de l'acide linolénique en acide γ-linolénique et cet acide γ-linolénique permet de maintenir une fonction neuronale et une micro-circulation normale par son rôle structural et ainsi ralentir les effets secondaires de la maladie (23). Dernière hypothèse, la modulation de l'immunité par la spiruline et notamment la réduction des interleukines dont IL-6 qui contribue à la résistance à l'insuline en inhibant des récepteurs et la cascade de réactions responsable de la translocation des récepteurs GLUT4, ceux qui transportent le glucose du sang aux muscles peut expliquer la diminution de la glycémie après la prise de spiruline. En tout cas, si la spiruline améliore le contrôle glycémique à court (glycémie à jeun et postprandiale) et à long terme (HbA1c) et améliore le profil lipidique chez le patient diabétique alors c'est une algue à préconiser afin de diminuer deux des facteurs de risque cardio-vasculaires. Et si les résultats ne sont pas toujours positifs, la spiruline pourrait être utilisée chez toute personne voulant réguler sa glycémie de manière naturelle tout comme le chrome, ou pour toute personne nouvellement diagnostiquée en hyperglycémie, lorsque le médecin préconise des règles hygiéno-diététiques, de l'activité physique et un amaigrissement de 5 % du poids initial avant de mettre en place un traitement, la spiruline peut permettre de retarder le début du traitement.

Nombre de participants	Posologie (g/j)	Durée de l'étude	Résultats	Réf.
25 diabétiques de type 2	2	2 mois	Glycémie à jeun : -19,3 mg/dl Glycémie 2h postprandiale de -16,1 mg/dl ↓ significative de HbA1c (-1%) → meilleure régulation glycémique à long terme	(9)
23 enfants atteints de syndrome néphrotique	1	2 mois	↓ non significative de la glycémie à jeun	(15)
15 adultes non diabétiques	2	2 mois	↓ significative de HbA1c et de la glycémie à jeun et postprandiale	(21)
52 patients dyslipidémiques récemment diagnostiqués	1	3 mois	↓ significative de la glycémie à jeun : de 97,8± 7,0 à 91,7± 4,8 mg/dl	(17)
33 patients insulino-résistants VIH+ *	19 g/j de spiruline ou 19g de soja	2 mois	Groupe spiruline : sensibilité à l'insuline +224,7 % (100 % ont réagi) Groupe soja : + 60 %	(22)
169 VIH+ naïfs de traitement	10 g/j *vs* alimentation locale	12 mois	Glycémie à jeun : ↓ de manière significative au bout de 12 mois (105,89 ±25,91 à 95,35± 9,63 mg/L)	(14)
60 hommes de 40 à 60 ans	1	2 mois	-16,3 % glucose à jeun et -12,5 % postprandial	(9)
	2		-21,8 % à jeun et – 18,9 % postprandial	
	Placebo		Aucun changement significatif	
36 adultes	4,5	6 semaines	Aucun changement	(31)
37 diabétiques de type 2 (aucun traitement)	8	3 mois	Pas de différence significative dans les taux plasmatiques de glycémie à jeun, et de HbA1c	(16)

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur le profil glycémique.

* Les patients VIH+ développent des anomalies glycémiques à cause du virus et des traitements antirétroviraux qui ont comme principaux effets indésirables : dyslipidémies, modification de la répartition des graisses, prise de poids et résistance à l'insuline (19).
La glycémie, le cholestérol total, les triglycérides ont augmenté au bout des 8 semaines mais l'augmentation est significativement moins élevée dans le groupe spiruline, cela permet de dire que la spiruline semble retarder les effets indésirables des traitements HAART.

II.1.3. Aide contre la malnutrition

Selon les chiffres de l'OMS, la faim et la malnutrition tuent plus que le SIDA, le paludisme et la tuberculose réunis. Elles touchent 30 % de la population mondiale et sont responsables de plus de 30 millions de morts par an. Ce ne sont plus les grandes famines

mais la malnutrition au quotidien qui tue. C'est un véritable problème de santé publique.
L'OMS définit la malnutrition comme l'état pathologique dû à la consommation prolongée d'une nourriture ne fournissant pas l'ensemble des éléments nécessaires à la santé (24).
La malnutrition entraîne des dommages physiques et mentaux, une augmentation de la mortalité et de la morbidité, une sensibilité aux maladies infectieuses, une destruction de cellules hépatiques, pancréatiques et cérébrales, une fatigue empêchant une vie active.
Dans les pays en voie de développement, c'est le maigre apport en protéines qui entraîne la malnutrition. En effet les aliments végétaux ne sont que faiblement dosés en protéines (riz : 8 %, lentilles : 24 %, soja : 35 % mais spiruline : 70 %). La malnutrition est aussi caractérisée par un déficit en énergie, micronutriments et vitamines.
Cependant, la malnutrition n'est pas réservée aux PVD, les personnes défavorisées sont plus souvent atteintes de diabète, maladies cardio-vasculaires, maladies chroniques, cancers, hypertension artérielle et obésité et 40 à 80 % des personnes âgées en institution souffrent de dénutrition ou malnutrition contre 5 % à domicile (25).
Même si toutes les ONG telles que Médecins du Monde ou action contre le Faim, sont convaincues des apports bénéfiques de la spiruline contre la malnutrition, il existe peu d'études car les ONG n'ont pas assez de moyens pour les mener et les groupes pharmaceutiques ne sont pas intéressés par des compléments alimentaires destinés aux pays en voie de développement. C'est à partir de 1991 que le Pr Jean DUPIRE, alors qu'il est en voyage humanitaire à Bangui en République Centrafricaine, et qu'il réceptionne plusieurs tonnes de spiruline initialement destinées au Zaïre, il décide de l'utiliser pour des enfants malnutris. L'étude ne peut être publiée à cause de nombreux biais mais il observe une amélioration chez les enfants supplémentés par de la spiruline et des sardines (5).
Voici les résultats de quelques autres études existantes réunies dans le tableau 5. Aucun de ces organismes internationaux, OMS, PAM, Action contre la Faim ou UNICEF ne recommande l'utilisation de la spiruline dans la lutte contre la malnutrition, en partie car les preuves scientifiques sont faibles et que son coût de revient est trop élevé (24). Certes, la spiruline a un intérêt nutritionnel mais qu'à des fortes quantités même chez un nourrisson malnutris, et l'apport énergétique est très faible. Mais les choses sont en train de changer, les pays africains développent la culture de la spiruline, la FAO depuis 2008 commence à reconnaître l'intérêt de la spiruline, et voudrait élaborer un guide pratique pour la production de cette dernière ou pour diversifier les cultures existantes.

Nombre de participants/ âge	Posologie	Durée de l'étude	Résultats	Ref.
56 / 6 à 24 mois (Niger)	10 g	14 jours	Protéinémie et albuminémie ↑ de 30% avec des œdèmes, diarrhées et anorexies ↓	(7)
150 nourrissons de 9 mois (Bangui)	5 g/j+une sardine	9 mois	Durée récupération 38,6 j gain de poids 12,3 g/kg/j	(7)
	150 g mais-soja		Durée de récupération 50 j gain de poids de 7,1 g/kg/j	
52 adultes VIH+ malnutris Afrique subsaharienne	0,37 g/kg 1 mois puis 0,20 g/kg 2 mois	3 mois	IMC ↑ significativement (p<0,001) avec une prise de poids moyenne de 4,8 kg (IMC 20,0 ± 4,7 au début puis 21,9 ± 5,7 après 3 mois), ↑ de la masse maigre	(26)
550 enfants (-5 ans) (455 marasme sévère, 57 moyen, 38 kwashiorkor) répartis en 4 groupes de 170 Burkina-Faso	Misola (731±7kcal)	2 mois	+ 20 g/j	(27)
	Misola +spiruline (767± 5 kcal) (10 g spiruline)		+ 34 g/j prise de poids plus importante si la complémentation est plus calorique, plus protéique	
	10 g Spiruline (748±6 kcal)		+25 g/j	
	repas traditionnels (722±8 kcal)		+15 g/j	
165 enfants de 3 mois à 3 ans, Burkina-Faso	5 g vs 5 g+sardine *vs* renutrition habituelle	3 mois	Pas de différence entre les groupes sur la prise de poids, la prise de taille et la prise de poids pour la taille même si les meilleurs résultats sont dans le groupe spiruline-sardine	(28)

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur la malnutrition.
(Marasme : carence énergétique, calorique ; Kwashiorkor : carence protéique sévère ;
Misola : 60% de mile, 20% de soja et 20% de graines d'arachide)

L'OMS confirme le potentiel de la spiruline et recommande de poursuivre les recherches. La Chine a fait le premier pas en déclarant la spiruline aliment d'intérêt national en 2009. Même si les études existantes manquent de méthodologie, la plupart sont réalisées sans groupe témoin, et la spiruline utilisée en compléments d'autres nutriments/aliments, leurs résultats restent positifs, il ne faut pas aller à l'encontre des démarches humanitaires qui utilisent la spiruline même si les résultats ne sont pas toujours concluants (ex de l'étude

avec 5 g/j au Burkina Faso). Au vu du nombre d'enfants nourris avec de la spiruline en toute innocuité, les agences internationales devraient se prononcer clairement sur l'utilisation de la spiruline dans la lutte contre la malnutrition après avoir effectué des études où le coût, la disponibilité et l'acceptabilité de la spiruline seront étudiés. Tout lobbying en faveur de la spiruline pourrait avoir des effets néfastes en détournant l'attention des décideurs et des organismes financiers vers des solutions viables et pérennes (farines enrichies dont la qualité et quantité nutritionnelle est contrôlée, et dont le prix est faible) plutôt que vers une solution très hypothétique qu'est la spiruline, même si certains de ses composants tel que la phycocyanine et ses propriétés immunostimulantes sont intéressantes dans la malnutrition où les enfants sont souvent atteints d'infections (29).

II.1.4. Effet anti-anémie ferriprive

L'anémie apparaît quand le taux d'hémoglobine est inférieur aux valeurs normales qui varient selon l'âge et le sexe (130 g/l chez l'homme adulte, 120 g/l chez la femme adulte et 105 g/l chez la femme enceinte à partir du 2^{e} trimestre...). Elle est due à une carence en vitamine E, B12 ou B9 mais surtout à une carence en fer. Elle se traduit par de la fatigue, des vertiges et plus généralement un manque de productivité. Les personnes à risque de carence en fer sont les femmes menstrues, enceintes, les enfants et les personnes âgées dont les besoins sont augmentés ; la croissance du fœtus pendant la grossesse est un gros pourvoyeur de fer. Les carences en fer sont dues principalement à un défaut d'apport par l'alimentation mais aussi à des pertes sanguines importantes. Selon les chiffres de l'assurance maladie française, 25 % des femmes non ménopausées ont un déficit en fer et 5 % présentent une anémie.

Concernant l'utilisation de la spiruline dans l'anémie, les études sont encourageantes chez le rat dès 1998 (30) où une augmentation du taux d'hémoglobine et de fer sanguin durant la gestation et la lactation des rats est observée après avoir remplacé 45% de leur alimentation quotidienne par de la spiruline. D'autres études chez l'animal existent : chez le rat, la spiruline est efficace contre l'anémie et la leucopénie provoquées par une intoxication au plomb ou au cadmium (31) et elle permet de contrecarrer les désordres hématologiques (hémoglobine, nombre de globules blancs et rouges) causés par la phénytoïne (antiépileptique) à des doses de 200 mg/kg/j(32), la phycocyanine chez la souris stimule l'hématopoïèse.

Des études chez l'homme existent et ont été regroupées dans le tableau 6 :

Nombre de patients/particularités	Posologie	Durée de l'étude	Résultats	Ref.
40/ +50ans anémiques	3 g/j	3 mois	Hommes : ↑ significative du taux d'hémoglobine, volume glomérulaire moyen, et teneur corpusculaire moyenne (p<0,05) Femmes : ↑ significative de la teneur corpusculaire moyenne, plus la femme est âgée et plus les bénéfices de la spiruline sont importants. Pas d'augmentation significative sur le taux d'hémoglobine, sur le nombre de globules blancs et de plaquettes mais pour plus de la moitié des patients une hausse de l'hématocrite est observée.	(28)
550 enfants de – de 5 ans	10 g/jour +mélange Misola		Le poids, le taux d'hémoglobine ↑ significativement grâce à l'apport en fer	(9)
91 filles de 11 à 13 ans	900 mg/j	6 mois	↑ significative (p<0,01) de l'hémoglobine passant de 117,13 ±12,50 à 128,28 ±12,99 g/l et ↑ significative de la ferritine : 54,098 ±12,034 à 68,318 ± 8,616 ng/ml Gain de poids de + de 2 kg pour 90 % d'entre-elles et de + de 3 kg pour plus de 75 %	(29)
Population soumise aux radiations de Tchernobyl	5 g/j	6 semaines	↓ des anémies et des infections graves grâce à une ↑ de la production des globules rouges et blancs malgré que les cellules souches de ces lignées sanguines soient endommagées.	(7)
52 adultes VIH+	0,37 g/kg/j pendant 1 mois puis 0,2 g/kg/j 2 mois	3 mois	Hémoglobine a significativement augmentée (P<0,001) (10,4±1,5 à 12,0 ±1,7 g/dl après 12 semaines) soit une augmentation moyenne de 1,2 g/dl	(26)

Tableau 6 : tableau récapitulatif des études cliniques sur l'anémie.

La spiruline soit par l'activation de l'érythropoïèse soit par l'apport en vitamine B12 et B9 et en fer peut corriger une anémie et permet d'améliorer l'attention chez les enfants à l'école, d'augmenter les performances physiques, et cognitives et le statut immunitaire. L'augmentation de la ferritine prouve que la spiruline est une source de fer très assimilable, 2 à 3 fois mieux que le fer de la viande. 10 g de spiruline apportant en moyenne 7 à 15 mg de fer (soit 50 à 100 % des AJR). Même si comme toujours le nombre d'études et de patients sont faibles, les résultats vont tous vers une amélioration de l'anémie.

À l'officine, la spiruline peut être proposée comme tout autre complément alimentaire ou médicament à base de fer, et présentera moins de désordres gastriques, en n'oubliant pas un contrôle de la ferritine après 3 mois.

II.1.5. Effet préventif contre le cancer

En France, le nombre de cancer a augmenté de 63% durant ces 20 dernières années (BEH, n°41-42 du 21 octobre 2003), selon l'institut national du cancer, un homme sur deux et une femme sur trois seront touchés par cette maladie et il est responsable d'un décès sur trois chez l'homme et d'un sur quatre chez la femme. Un mode de vie sain (5) peut permettre de prévenir du cancer, avec un régime alimentaire à base de végétaux, peu de protéines animales, peu de graisses mono-insaturées de sel et de potassium ; la pratique d'un exercice aérobie ; la prise de faible dose d'aspirine (75 mg/j) ; la faible consommation d'alcool et de tabac, et éviter la contamination microbienne en conservant correctement les aliments. Des études épidémiologiques (37) montrent que l'apport en soja est associé à un risque diminué de cancer de la prostate, du sein, de l'ovaire et du cancer colorectal, les végétaliens ont un risque de cancer diminué et l'incidence de nombreux cancers est plus faible chez les japonais que chez les américains (obésité, graisses mono-insaturées, résistance à l'insuline). L'apport d'oméga 3 à longues chaînes (EPA, DHA) qui peuvent agir comme inhibiteur compétitif de la liaison à la COX-2 diminue le risque de cancer du sein, de la prostate et du côlon. Un statut en vitamine D élevé diminue le risque de divers cancers, notamment colorectal mais des études de grande ampleur manquent. Pour revenir à la spiruline qui est une source de phycocyanine, un homologue de la bilirubine, si les études chez l'homme manquent, il en existe de très encourageantes avec la bilirubine, où la mortalité par cancer est statistiquement moins élevée quand le taux de bilirubine est supérieur.

En quoi la spiruline peut-elle apporter un effet anticancéreux ? (préventif ou curatif) :

Par sa composition :

- en polysaccharides qui améliorent l'activité enzymatique des endonucléases, enzymes réparatrices des dommages de l'ADN pouvant aboutir à des cancers,
- en antioxydant. Les plans anti-cancer français indiquent de pratiquer une activité physique régulière et de consommer 5 fruits et légumes par jour ; vu l'appauvrissement des sols et donc des fruits et légumes en minéraux et vitamines, si 5 fruits et légumes n'apportent plus assez d'antioxydants, l'alimentation peut être complétée par de la spiruline,
- en calcium-spirulan (Ca-SP), un polysaccharide dont l'administration IV de 100 mg a montré une diminution des métastases pulmonaires sur des cellules colonisées par des tumeurs pulmonaires .En effet le Ca-SP inhibe l'invasion tumorale avec une diminution du nombre de colonies, il empêche l'adhésion tumorale par inférence aux mécanismes d'adhérence et de migration (33),
- l'extrait total de spiruline augmente la durée de vie de souris atteinte de

lymphosarcome. Chez des hamsters atteints de tumeurs buccales, une régression totale des lésions chez 30% des animaux après 4 semaines de prise de spiruline est observée. La spiruline totale est chimio préventive contre la carcinogenèse mammaire induite par le 30mg/kg de DMBA (diméthylbenz[a]anthracène chez le rat, avec une réduction de l'incidence des tumeurs passant de 87 à 13% dans le groupe spiruline + DMBA en réduisant l'expression de ki-67 (qui est un marqueur de prolifération cellulaire) et des œstrogènes(33), résultats à approfondir chez des femmes ayant des risques de cancers du sein familiaux.

- en phycocyanine C qui a été étudiée dans la chimio prévention du cancer du côlon chez le rat. Le nombre et la taille des tumeurs et des lésions sont réduites sur des coupes histologiques (34) par une liaison au VEGF- récépteur (*vascular endothelial growth factor*) ainsi que par une diminution de l'expression de plusieurs molécules: MMP-2 et 9, des métaloprotéines angiogéniques, empêchant la formation de néo-vaisseaux et donc la croissance de la tumeur. Elle bloque le cycle cellulaire dans le stade G-1 mais ne favorise pas toujours l'apoptose. Elle est cytotoxique et cytostatique *in vitro* sur le carcinome à cellule squameuse ; et elle empêche le développement d'une tumeur chez des hamsters et chez des souris via le développement du système immunitaire. *In vitro*, elle a aussi un effet anti-COX-2 sélectif, et inhibe le cycle cellulaire, en affectant l'expression de P53, régulant l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, 2 et TNFα) et de facteurs de transcription (Janus kinase 3) et Stat3 (activateur de la transcription) ce qui inhibe la progression des tumeurs (35). Elle bloque aussi des voies de signalisation (PI3-K et Akt) qui sont sur exprimées lors de cancers (36).

Une méta-analyse a conclu que l'aspirine utilisée quotidiennement chez l'homme à des doses anti-agrégeant plaquettaire (75 mg/jour) (37) pour prévenir des maladies cardio-vasculaires protège contre la mortalité du cancer colorectal (-20 % après 20 ans). Cette protection serait due à l'inhibition de la COX-2, en effet ces résultats ne sont obtenus que sur les adénocarcinomes qui sur expriment COX-2 (38), est-ce que la phycocyanine de part son activité anti-COX-2 pourrait avoir le même résultat ?

Au vu de ses résultats *in vitro* ou chez l'animal quelques études chez l'homme existent :

- Tout d'abord pour montrer l'effet préventif de la spiruline sur le taux d'incidence des cancers, étude réalisée en 1995 sur 77 patients atteints de leucoplasie, lésion précancéreuse orale (due à la chique de tabac) au Kerala, étude ni randomisée ni en double aveugle. Les auteurs observent dans 45% des cas une régression complète de la leucoplasie après 1 an de supplémentation à 1 g de spiruline par jour. Ils n'ont pas pu déterminer quel

constituant de la spiruline avait conclu à cet effet mais après un an d'arrêt thérapeutique 45 % des lésions étaient revenues (39).

- La spiruline peut aussi augmenter l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie comme le montre l'étude sur un groupe de plantes (MB6) vendu à Taïwan à base de soja fermenté, de thé vert, de spiruline, d'extrait de pépin de raisin, de curcumine et d'*Antrodia camphrata mycelium* . 60 patients atteints de cancer colorectal métastasé et traité par un protocole anticancéreux FOLFOX4 ont participé à une étude en double aveugle MB6 à 6 gélules de 320 mg/j *vs* placebo pendant 16 semaines (40). Les patients ont été suivis 77 semaines après. MB6 augmente l'efficacité de la chimiothérapie et prolonge la durée de vie par rapport à la chimiothérapie seule. Il n'y a eu aucune progression de la maladie dans le groupe MB6 ; le taux de réponse globale est supérieur dans le groupe MB6 (42 *vs* 39 %) et surtout, le complexe de plantes MB6 ne diminue pas l'efficacité de FOLFOX4 ; il n'y a aucune interférence avec l'effet cytotoxique, améliorant même la tolérance de la chimiothérapie et diminuant les effets indésirables (6 *vs* 13).La progression de la maladie est plus lente et la qualité globale de survie meilleure. Le mécanisme d'action de MB6 n'est pas connu, il serait multi factoriel et dû aux différents composants. Cette étude chez l'homme confirme les études animales, MB6 augmentant la durée de vie sans progression de la tumeur et surtout sans les effets indésirables des anticancéreux, malgré les limites de l'étude : la taille de l'échantillon : 60 personnes, aucune recherche sur la dose optimale ni les ingrédients véritablement actifs dans le mélange mais ce résultat est encourageant et mérite de poursuivre les recherches avec seulement de la spiruline.

De plus la spiruline a un rôle de protection contre les effets secondaires des traitements anticancéreux :

- le cisplatine, un anticancéreux largement utilisé de nos jours entraîne une néphrotoxicité par augmentation des EROs avec nécrose du tissu rénal, or l'injection intra-péritonéale de 1000 mg/kg de spiruline 4 jours avant l'injection de 6 mg/kg de cisplatine chez le rat(41) permet de diminuer la peroxydation lipidique par l'apport d'antioxydant, réduit le taux de créatinine et d'urée et améliore les résultats histologiques (42) ;

- la doxorubicine est un antibiotique anthracycline utilisé comme antinéoplasique contre de nombreuses tumeurs solides et hématopoïétiques mais ayant comme principal effet indésirable d'entraîner des lésions cardiaques importantes avec une insuffisance cardiaque congestive liée à la génération d'espèces réactives de l'oxygène (EROS : O_2°, OH°, H_2O_2), à la diminution des enzymes anti-oxydantes et à un dysfonctionnement mitochondrial. Les radicaux libres attaquent les membranes des cardiomyocytes, la cellule

ayant moins d'antioxydant ne peut se défendre. Cette cardiomyopathie est irréversible après une dose aiguë ou une dose cumulée sur plusieurs cures de chimiothérapie. Une étude indienne a prouvé que le prétraitement par 10nM de phycocyanine ou 50mg/ml de spiruline sur des cardiomyocytes de rats adultes permettait de protéger les cellules de la doxorubicine par diminution des ROS sans interférer avec l'action anti-tumorale(43). D'autres effets indésirables de la DOX (augmentation du volume d'ascite, de la peroxydation lipidique, de la congestion du foie, et du stress oxydatif) ont aussi été étudiés chez 80 souris(44). Les résultats montrent que l'injection de spiruline avant l'injection intra-péritonéale de DOX protège de manière significative les souris contre les effets cardiotoxiques de la DOX : la mortalité baisse à 26 % dans le groupe spiruline *vs* 53% dans le groupe placebo. Elles ont moins de liquide d'ascite (0,91±0,2 *vs* 2,05±0,58 ml). La peroxydation lipidique –évaluée par le MDA– augmente dans les 2 groupes mais l'augmentation est atténuée par la spiruline, les enzymes anti-oxydantes ont significativement augmenté dans le groupe spiruline + DOX et les résultats histologiques montrent une faible amélioration au niveau du remodelage cardiaque dans le groupe spiruline et surtout ils montrent que la spiruline ne compromet pas l'activité anti-tumorale de la DOX. Au contraire il y a même une augmentation de l'apoptose avec la spiruline, peut-être que la spiruline aurait un rôle anti-tumoral ?

Pour conclure, la spiruline réduit la cardiotoxicité induite par la DOX et la néphrotoxicité induite par le cisplatine sans effet d'interférence avec l'anticancéreux, cet effet prometteur serait à développer chez l'homme pour vérifier que les même résultats soient obtenus.

Les nombreux modes d'action des composants (antioxydant, anti-radicalaire, anti-Cox2, cicatrisant, stimulant immunitaire, stimulant des NKC), font que la spiruline est prometteuse dans la prévention contre le cancer, un mode de vie sain, quelques complémentations (AGE, Vitamine D, spiruline) peuvent permettre de réduire l'incidence du cancer. Si ce n'est pas le rôle du pharmacien de conseiller la spiruline pendant la chimiothérapie, elle peut être utile lors de la convalescence.

II.1.6. Renforcement du système immunitaire

Le système immunitaire est la réponse de l'organisme à tous les composés reconnus comme du « non-soi » virus, bactéries, cellules cancéreuses…Il existe deux réponses immunitaires : l'immunité innée et acquise. Une partie des cellules immunitaires se trouvant dans le tractus digestif sont facilement accessibles pour stimuler l'immunité via

des compléments alimentaires comme des probiotiques.

En quoi la spiruline renforce le système immunitaire ?

- elle combat l'asthénie en apportant tous les nutriments pour permettre au système immunitaire de se reconstituer lors de convalescence,
- elle stimule le système immunitaire (thymus) et augmente la production de nouvelles cellules sanguines, améliore l'activité phagocytaire des macrophages et accélère la production du système humoral (anticorps et cytokines).

Ces affirmations sont confirmées par des études sur les animaux :

- Sur plusieurs modèles d'animaux : souris, rat, poussin, poisson-chat, crevette, une augmentation de la production d'anticorps, de cellules de la rate et du thymus, de l'interleukine IL-1 et une amélioration de la phagocytose, de la réponse des cellules T et des cellules NK, et une augmentation des IgA intestinales chez la souris sont observées.

Tout cela conduit dans une expérience chez des poussins à une diminution significative de la charge bactérienne dans le groupe nourri par de la spiruline. Cet effet sur le système immunitaire semble dû à une augmentation de l'activité des macrophages d'induire les cellules présentatrices d'antigène, et de stimuler la production de cytokines (39).

- Et sur des cellules humaines *in vitro*, il a été démontré une augmentation de la sécrétion des interleukines IL-1 et IL-4, de l'interféron-γ par la phycocyanine C ainsi qu'une augmentation du nombre de cellules NK, pouvant ainsi aider à lutter contre des pathogènes.

Et chez l'homme, la spiruline est reconnue comme un élément étranger par le système immunitaire humain, elle stimule le système immunitaire inné et la lignée myéloïde.

- Les enfants de la région de Tchernobyl après l'explosion du réacteur nucléaire immunodéprimés et anémiés suite aux radiations de la moelle osseuse, après 45 jours de spiruline à raison de 5 g/j, voient leurs taux de lymphocytes T normalisés et le système immunitaire renforcé contrairement aux enfants qui n'en n'ont pas pris.
- 78 coréens de 60 à 87 ans qui ont participé à une étude randomisée en double aveugle 8 g de spiruline/ jour *vs* placebo pendant 4 mois, une amélioration du profil immunitaire (augmentation de IL-2 et une réduction de IL-6) a été observée (11).
- 58 femmes atteintes du VIH et non traitées par antirétroviraux ont participé à une étude en double aveugle 5 g de spiruline/j pendant 3 mois *vs* un équivalent en protéines et énergie ne contenant pas les vitamines et minéraux de la spiruline. La prise de 5 g de spiruline n'affecte ni la charge virale ni le nombre de CD4, donc n'a aucun effet clinique ni activité immunologique sur le VIH mais elle a un effet sur la réduction des

événements concomitants (anorexie, fatigue, nausées, vomissements, toux, douleurs abdominales, diarrhée, constipation), avec moins d'infections opportunistes et un effet stabilisant sur la perte de poids. Or ce sont ces affections opportunistes qui indiquent la vulnérabilité et qui font passer du stade VIH au stade SIDA puis au décès. Une étude serait nécessaire sur l'incidence de la spiruline sur le temps entre la séroconversion et initiation du traitement antirétroviral pour voir si la diminution des événements concomitants retarde la mise en place de la multi-thérapie.

- 12 hommes ont participé à une étude randomisée en double aveugle, 50ml d'extrait de spiruline *vs* placebo pendant 8 semaines, les auteurs ont mesurés le taux de cellules NK, de IL-12 et 18 avant et après 1, 2, 4 et 8 semaines. La spiruline améliore le statut immunitaire en stimulant la sécrétion d'IL-12 par les cellules myélodïdes, et en augmentant la production d'interféron-γ par les cellules NK (45).
- 40 personnes de plus de 50 ans ont pris 3 g de spiruline par jour pendant 3 mois, le nombre de globules blancs a augmenté surtout chez les personnes les plus âgées (46). De plus l'enzyme IDO exprimée par les cellules immunitaires (B, macrophages, dendritiques), et qui indique le statut immunitaire est augmentée pour plus de la moitié des participants. La spiruline améliore donc l'immunosénescence (47).
- 3 études existent sur un extrait de spiruline en vente aux États-Unis sous le nom d'Immulina® :

- 10 adultes ont pris 400 mg/j *vs* placebo pendant 7 jours et les résultats montrent une augmentation dans 90 % des cas de l'activité tumoricide par les cellules NK, et dans 100 % des cas une augmentation du pourcentage des cellules tumorales tuées.
- 12 patients ont alterné dans un ordre aléatoire et en double aveugle : 200 mg/j, 400 mg/j et un placebo. Les résultats montrent +83% de cytotoxicité par les cellules NK pour la posologie de 200 mg/j et +54% pour la posologie 400 mg/j et -10% dans le groupe placebo, ainsi qu'une augmentation du récepteur NKG2D, un immunorécepteur des cellules NK (+ 55% dans le groupe 400 mg), une augmentation de la perforine (+75% dans le groupe 400 mg), protéine cytolytique retrouvée sur les lymphocytes CD8 activés.

Cependant 3,5 semaines s'écoulent entre 2 posologies et l'effet décline durant cette pause.

- 11 patients ont pris 400 mg/j, les résultats montrent une prolifération immédiate mais temporaire des lymphocytes B, des CD4, et des lymphocytes T helpers.

Ces études ne permettent pas de déterminer la posologie optimale (200 ou 400 mg) à cause du faible nombre de patients et des variables trop nombreuses mais elles montrent que la prise d'Immulina® a un impact sur deux fonctions du système immunitaire : sur la

muqueuse intestinale et sur la fonction immunitaire systémique et pourrait ainsi être utilisée pour améliorer la fonction immunitaire innée ou celle de patients immunodéprimés ou encore être utilisée en traitement complémentaire chez des patients cancéreux pour améliorer l'action des cellules NK contre les cellules tumorales durant le prise du complément alimentaire.

Même si l'amélioration du système immunitaire n'est que temporaire, et que le nombre de patients concernés est encore faible, la spiruline peut être utile en cas de convalescence, ou de maladies infectieuses chroniques pour aider l'organisme à lutter contre les pathogènes.

II.1.7. Effet sur l'hyperactivité

Selon l'association française du Trouble de Déficit de l'Attention/Hyperactivité en 2011, entre 3,5 et 5,6 % des jeunes français scolarisés étaient atteints de troubles hyperkinétiques et présentaient des difficultés comportementales et sociales, une hyperactivité, une impulsivité et des résultats scolaires faibles avec des déficits de l'attention. Ils sont de plus en plus – près d'un sur deux – à prendre des traitements lourds à base de psychostimulants. Il existe peu d'alternatives thérapeutiques lorsque les traitements sont mal tolérés, d'où l'intérêt de trouver des alternatives naturelles.

Plusieurs études ont été menées avec de la spiruline :

- La prise de 1 g/j de spiruline chez 1.567 écoliers pendant 6 mois a monté une amélioration de 81% des résultats scolaires (48) ;

- La prise de 3 g de spiruline pendant 2 mois a montré une amélioration du comportement et des capacités d'apprentissage ; plus concentrés, les enfants sont aussi moins agressifs, déprimés et angoissés (49) ;

- Une préparation à base de 6 plantes (*Paeoniae alba, Withania somnifera, Centella asiatica, Spirulina platensis, Bacopa monieri et Melissa officinalis*) cherche à améliorer 4 critères : attention, cognition, impulsion, et connaissance chez des enfants TDAH. Ces plantes ont prouvé des effets sur la cognition, les performances cérébrales et le contrôle des impulsions mais permettent aussi de couvrir les carences nutritionnelles des enfants hyperactifs en acides gras essentiels, phospholipides, acides aminés, vitamines du groupe B, minéraux nécessaires à la croissance et au développement du cerveau. Durant 4 mois, cette étude randomisée en double aveugle et concernant 120 enfants nouvellement diagnostiqués – de 6 à 12 ans – est intéressante car ceux-ci n'ont jamais été traités pour leurs troubles. Les résultats ont montré une amélioration durant les 4 mois de l'étude aux

tests TOVA (Tests des Variables d'Attention) ainsi que pour le score global, une bonne tolérance aux plantes, sans effet indésirable grave. L'effet prometteur de ce mélange à base de spiruline pourrait élargir les thérapeutiques pour traiter la TDAH, ces plantes apportant aussi de nombreux nutriments essentiels au fonctionnement cérébral.

Par ailleurs des études sur le rôle de l'alimentation pour améliorer les troubles de l'attention seraient intéressantes. En effet, les enfants atteints de TDAH présentent la plupart du temps un déficit en acides gras essentiels (DHA, AA et DGLA) et en vitamine B6 (diminuant la synthèse de sérotonine) (47) et présentent même des signes de ces carences comme des allergies, de l'eczéma, de la soif, des mictions fréquentes, la peau, cheveux et ongles secs et cassants… La raison de la carence en acides gras essentiels n'est pas établie mais il serait intéressant de voir si combler ces carences pourrait permettre de réduire les comportements impulsifs des enfants TDAH et si la prévention pourrait réduire l'incidence de la maladie.

Au vu de ces résultats, il est intéressant de proposer aux mamans d'enfants hyperactifs de compléter l'alimentation en acides gras essentiels, en fer, il existe de plus en plus de compléments alimentaires pour enfants à base d'oméga 3 et de faire des cures de spiruline à raison de 1 à 3g par jour pendant au moins 3 mois.

II.1.8. Effet antihypertenseur

L'hypertension touche près de 20 % des adultes français, elle est caractérisée par une augmentation de la pression du sang supérieure à 140 mm Hg de pression systolique et 90 mm Hg de pression diastolique et dans 10 % des cas elle est la conséquence d'une autre maladie. Les autres causes peuvent être variables : l'hygiène de vie avec une alimentation trop riche en sel et pauvre en fruits et légumes, la consommation d'alcool, de tabac, le stress, le surpoids, une activité physique insuffisante…(50)

Quel est le rôle de la spiruline dans l'hypertension artérielle ?

Des études *in vitro* montrent que la phycocyanine C agit de plusieurs façons pour diminuer la tension artérielle :

- elle est antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II au niveau central,
- elle augmente la bio-efficacité de NO, l'oxyde nitrite une substance vaso-relaxante au niveau central et périphérique,
- et elle bloque la NADPH oxydase, complexe enzymatique qui intervient notamment dans la synthèse d'angiotensine II.

Cette diminution de la tension artérielle a été également observé *in vivo* chez des rats hypertendus, l'extrait de phycocyanine C diminuant la tension de manière dose dépendante (51). Sur des anneaux aortiques de rat, l'administration quotidiennement de spiruline pendant 2 semaines a conduit à une diminution du tonus vasculaire en augmentant la libération de NO (39).

Trois études ont été réalisées chez l'homme dont les résultats sont résumés dans le tableau 7.

Nombre de participants	**Posologie (g/j)**	**Durée de l'étude**	**Résultats**	**Référence**
52	1	1 mois	Pas d'effet	(17)
36	4,5	6 sem.	Baisse significative de la tension ($p < 0,01$) après 4 semaines : PAD : 85±9 à 79±9 mmHg et PAS 120±9 à 109±9 mmHg nombre de volontaires ayant une tension normale passe de 11 à 36 plus la tension au début de l'étude est élevée et plus la baisse est importante.	(12)
37 diabétiques de type 2	8	12 sem.	↓ significative de la pression artérielle	(24)

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des études cliniques sur l'hypertension.

Même si le nombre de patients étudié est extrêmement faible, l'effet de la spiruline sur la tension en plus de celle sur le profil lipidique fait de la spiruline un bon candidat pour toute personne voulant diminuer ses facteurs de risque cardio-vasculaires.

Tout patient voulant faire de la prévention cardio-vasculaire peut faire un cure de spiruline ainsi que tout patient nouvellement diagnostiqué hypertendu, lorsque le risque cardiovasculaire est faible, doit respecter pendant 6 à 12 mois des règles hygiéno-diététiques avant d'instaurer un traitement (perte de poids (10 % du poids initial), arrêt du tabac, baisse de la consommation d'alcool, baisse des apports en sel à 4-6 g/j, changement alimentaire vers une consommation de fruits et légumes sans lipides saturés, reprise de l'activité physique), il peut durant cette période faire une cure de spiruline afin de retarder l'instauration des traitements.

II.1.9. Antioxydant

Le stress oxydatif et la production de radicaux libres est indispensable à l'être humain puisqu'il lui permet de se défendre contre virus et bactéries mais lorsque la production

devient anarchique, les radicaux libres, molécules instables deviennent dangereuses et agressent les molécules voisines avec des conséquences plus ou moins graves : mort de la cellule ou endommagement de l'ADN qui développe des cellules mutées à l'origine de cancers. L'oxygène vital pour l'organisme devient toxique et est à l'origine de nombreuses maladies (Alzheimer, Parkinson, diabète de type 2, cataracte par vieillissement prématuré, rides cutanées, artériosclérose…) Au total près de deux cents pathologies seraient en lien avec le stress oxydant. L'organisme possède de nombreux moyens pour lutter contre ces radicaux libres : systèmes enzymatiques (SOD, catalase, glutathion peroxydase), agents antioxydants (vitamines A, C, E), minéraux (sélénium), flavonoïdes…Certaines situations produisent plus de radicaux libres (pollution, tabagisme, rayons UV, certaines maladies, alimentation, pesticides, rayonnement : micro-ondes, téléphones portables…)

Comment lutter contre le stress oxydant ?

Tout d'abord grâce à l'alimentation. En effet, des études épidémiologiques (11) montrent un lien entre apport d'antioxydants et maladies chroniques/vieillissement prématuré, d'où les campagnes nationales privilégiant l'apport journalier de 5 fruits et légumes. Si l'alimentation n'est pas suffisante la prise de compléments alimentaires riches en antioxydants tels que la spiruline qui contient de nombreux systèmes antioxydants (enzymes : SOD, phycocyanine, acide γ-linolénique, β-carotène et vitamine E) peut être bénéfique. 1 kg de spiruline contient autant d'antioxydants qu'une tonne de fruits !

En effet, il existe de nombreuses études confirmant le rôle anti-oxydant de la spiruline :

In vitro :

- La phycocyanine est un puissant inhibiteur de la NADPH oxydase or une cuillère à soupe de spiruline (15 g) apporte 100 mg de phycocyanine C, en extrapolant à partir des études chez les rongeurs deux cuillères à soupe apporteraient une quantité suffisante pour avoir des effets antioxydants intéressants par inhibition de la NADPH oxydase(52). La phycocyanine C inhibe la peroxydation lipidique plus que le β-carotène et l'α-tocophérol, elle piège les radicaux libres (radicaux hydroxyles).

Chez l'animal :

- Chez le rat (49), la phycocyanine C diminue le taux de MDA, augmente le statut antioxydant, et inhibe la peroxydation lipidique

Et chez l'homme :

- La spiruline a été comparée à l'herbe de blé (50) (*Triticum aestivum*) comme source d'antioxydant (de vitamine E et de βcarotène), dans une étude sur 30 volontaires sains de 18 à 21 ans. 10 personnes ont pris 500 mg de spiruline 2 fois/j, 10 ont pris 500 mg 2 fois/j

d'herbe de blé et 10 un placebo pendant 30 jours. Si les résultats pour l'herbe de blé sont meilleurs que pour la spiruline, on observe avec une prise de 1g/ j de spiruline sur un mois : une diminution de la MDA, un marqueur de l'oxydation lipidique et donc du stress oxydatif, une augmentation du statut total en antioxydant plasmatique, une augmentation de la concentration plasmatique en vitamine C et une augmentation de l'activité de la SOD.

- 78 coréens de 60 à 87 ans ont participé à une étude randomisée en double aveugle 8 g de spiruline/ jour *vs* placebo pendant 4 mois une augmentation du statut antioxydant dont la superoxyde dismutase ($p<0,05$) (11) est observée.
- 37 diabétiques de type 2 ont participé à une étude randomisée en double aveugle 8 g de spiruline/ jour *vs* placebo pendant 3 mois (24) une baisse du taux de malondialdéhyde (passant de 2,57 à 1,85 µmol/l), et une augmentation du taux d'adiponectine (de 5,52 à 6,62 µg/ml) est observée. L'étude confirme l'effet sur le stress oxydatif, en améliorant le statut antioxydant, stress oxydatif responsable de complications du diabète. En effet des glycémies élevées entraînent l'activation de la protéine kinase qui elle-même active la NADPH oxydase qui produit des EROs responsables des complications du diabète (53). La spiruline contient plusieurs molécules antioxydantes, acides phénoliques, tocophénol et β carotène, cette étude permet de voir que la spiruline a tendance à augmenter le statut antioxydant même si les différences ne sont pas statistiquement significatives avec le groupe placebo.
- 73 femmes VIH+ont participé à une étude randomisée en double aveugle 5 g de spiruline/ jour *vs* un équivalent en protéines et énergie pendant 3 mois, le TAOS (total antioxydant score) augmente significativement de 56 µM.
- Une amélioration des dommages oxydatifs et de la peroxydation lipidique chez 9 sportifs (cf. II.1.11. Spiruline et Sport) est à noter.

Dans l'ensemble l'alimentation occidentale est pauvre en antioxydants par excès de cuisson et pas défaut d'apport par les fruits et légumes, donc en cas de carence la spiruline peut servir de source d'antioxydants dans le but de lutter contre le vieillissement prématuré, contre le stress oxydant, protéger ses artères, sa peau...

II.1.10. Activité antivirale

Dès 1989, un groupe de scientifiques de la faculté de médecine d'Harvard a montré que de faibles quantités d'extraits de spiruline et notamment de son composant le calcium-

spirulan, ont une action antivirale prometteuse *in vitro* permettant de réduire la réplication virale du VIH et à de plus fortes concentrations interrompent complètement sa réplication.
La spiruline empêche la pénétration du virus dans la membrane cellulaire qui ne peut donc plus se répliquer. Le virus reste dans la circulation extracellulaire et est éliminé par les défenses immunitaires. De plus, une étude comparative entre le Ca-spirulan et le sulfate de dextrane, un anti-HIV connu, a montré *in vitro* une activité 4 à 5 fois plus élevée pour le Ca-spirulan car il cible l'absorption, la pénétration et certaines étapes de la réplication. Le Ca-Sp montre une activité anti-VIH et anti-HSV-1 (54), et pourrait être candidat pour un traitement antirétroviral. L'action antivirale a été testée sur d'autres virus enveloppés *in vitro* (55).Ces virus ont été mis en contact avec une solution de 100 g de spiruline extraite dans 3 fois 500 ml d'eau. Voici les résultats regroupés dans le tableau 8 :

Virus	**Cytotoxicité DI_{50} (mg /ml)**	**Activité antivirale DE_{50} (mg/ml)**	**Index de sélectivité (ID/ED)**
HSV-2	8,9± 0,16	0,069± 0,0015	128
PRV pseudorage	7,9± 0,12	0,103± 0,002	76
CMV	2,2± 0,16	0,142± 0,001	15
HSV-1	8,9± 0,16	0,333± 0,01	26
Adénovirus, poliovirus 1,rotavirus SA-11, Measles vaccine virus, SSPE, VSV	8,9± 0,16	NA	/

Tableau 8 : Tableau récapitulatif de l'activité antiviral de la spiruline sur plusieurs virus.
Remarque : DI_{50} : concentration pour avoir 50% des cellules inhibées et
DE_{50} : concentration minimale pour avoir l'infection réduite de 50%.

Les résultats indiquent que l'activité la plus importante est sur HSV-2 avec une bonne sélectivité de 128. Il n'y a aucun effet sur la rougeole, le VSV, le SSPE, le SA-11 et sur le poliovirus de type 1, et il existe un effet intéressant sur la pseudo rage, le HSV-1 et sur le CMV. D'autres éléments de l'étude montrent que le groupement responsable de l'activité antivirale est hautement polaire et qu'il n'avait pas un effet virucide mais un rôle sur les événements initiaux : absorption et pénétration cellulaire. Sur HSV-1 il bloque la pénétration mais pas l'absorption et sur HSV-2 il bloque la pénétration et l'absorption.
Pour conclure, la spiruline *in vitro* a donc un effet inhibiteur sur l'herpès simplex 2 mais aussi sur PRV, le CMV, et HSV-1, si le groupement responsable est polaire, il n'est pas encore isolé, serait-ce le calcium spirulan, un polysaccharide sulfaté qui a une activité antivirale et une haute sélectivité aux virus enveloppés ? Il manque cependant encore des études pour voir l'effet antiviral chez l'animal ou l'homme.
Il existe d'autres études sur l'effet antiviral *in vitro* de la spiruline :

- sur EBV (Epstein-Barr Virus), la spiruline inhibe la libération du virus et en inhibant le cycle lytique qui permet la libération des virions (56),

- sur des cellules de rhabdomyosarcome, l'allophycocyanine isolée à partir de *S.platensis* possède une activité antivirale (CI50 de 0,045± 0,012 µM)(57) contre l'entérovirus 71, virus à ARN+, de la famille des Picornaviridae, responsable de fièvre aphteuse, et de méningite chez les enfants et dont il n'existe pas de traitement efficace,

- un extrait aqueux de *S.platensis* inhibe la réplication du VIH-1 sur des lignées cellulaires humaines *in vitro* (58). Des concentrations de 0,3 à 1,2 µg/ml réduisent la production virale de 50 %. Cependant si les concentrations nécessaires pour avoir une activité inhibitrice sont entre 5 et 10µg/ml cela correspond à une prise de 50 g de spiruline, ce qui est difficilement envisageable quotidiennement.

De rares études chez l'homme existent :

- une étude a comparé l'effet de l'application topique d'acciclovir *vs*, une crème à base d'extrait de Ca-SP (57). La crème à base de Ca-SP est moins puissante sur la prévention d'une poussée d'herpès que la prise d'antiviraux per os (valaciclovir et acciclovir) mais elle est plus puissante que la crème topique à l'acciclovir de concentration 50 mg/g et pourrait ainsi être utilisée en prophylaxie contre l'herpès labial ;

- deux études existent sur l'hépatite C.

Le virus de l'hépatite C de transmission sanguine affecte le foie et se traduit par une infection hépatique aiguë avec fièvre, nausées, ictère, coloration des selles et des urines puis devient chronique et souvent asymptomatique dans 80 % des cas. C'est pour cela qu'il y a entre 130 et 150 millions de porteurs chroniques selon l'OMS (60) et 500.000 décès par an. La maladie évolue vers la cirrhose (dans 10 à 20 % des cas) et le cancer du foie (1 à 5%). Les médicaments antiviraux actuels permettent de guérir 90 % des personnes infectées mais ils sont très chers (ex de Solvadi® qui coûte 58.000 € les trois mois) et selon les génotypes du virus (il en existe 6) pas toujours efficaces, et ont de nombreux effets indésirables. *In vitro*, il a été montré que le calcium spirulan, composant de la spiruline, bloque l'absorption des virus enveloppés, la pénétration cellulaire et la réplication ; et que la lectine de la spiruline en se liant aux glycoprotéines de l'enveloppe du VHC empêche son entrée dans la cellule (61). Et chez l'homme ?

- 24 patients atteints de maladie chronique du foie soit à cause d'une hépatite C ou B ou les deux, ont participé à une étude randomisée en double aveugle 3,2 g de spiruline par jour *vs* placebo pendant un mois (62). Les résultats ne montrent aucune différence sur la qualité de vie et l'échelle de la douleur mais une diminution plus importante des ALAT et des ASAT

dans le groupe placebo que dans le groupe traité. Les auteurs pensent soit que cela est dû au hasard soit à un possible effet toxique de la spiruline mais ne peuvent conclure au vu du faible nombre de patients et de la durée de l'étude.

- Une autre étude est plus encourageante. Elle compare la spiruline à la silymarine, qui est une substance issue des graines du chardon-marie, et qui a des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, hépato-protectrices, stimulantes de la régénération hépatique et bloquante du processus de fibrose et de cirrhose. 66 patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 4 ont été inclus dans un essai randomisé (61) en double aveugle : 1,5 g de spiruline par jour *vs* 420 mg/j de Silymarine pendant 6 mois. Ces patients n'ont jamais été traités par interféron et en échec thérapeutique ou ayant arrêté tout traitement 3 mois avant le début de l'étude. Les résultats montrent que sur les 30 patients traités par la spiruline, 4 (13%) ont eu une réponse complète c'est-à-dire que l'ARN viral est devenu indétectable et 2 patients (7%) ont une réponse partielle car une diminution de la charge virale de 2log10. Malgré cela 80% des patients ne répondent pas à la spiruline. Ceux qui ont répondu avaient une virémie plus faible au début de l'étude. Les ALAT, les scores ASEX – *Arizona Sexual Experience Stale*– et CLDQ–: *chronic liver disease* questionnaire– ont été nettement améliorés dans le groupe spiruline, ce qui signifie que la qualité de vie et la libido sont améliorées (scores significativement plus élevés que le groupe silymarine). Il y a aussi une réduction significative des taux d'ALAT dans le groupe spiruline. Aucun effet indésirable grave est attribuable au traitement sauf de légers ballonnements, vertiges et maux de tête pour 6 patients, 3 dans chaque groupe donc non attribuable à la spiruline. C'est une 1ère étude sur le rôle de la spiruline dans l'hépatite C ; si elle améliore la qualité de vie et réduit le taux d'ALAT, il n'y a pas de différence significative sur la réponse virologique par rapport au groupe silymarine sauf lorsque la virémie initiale est basse. De plus, il faudrait suivre les patients après 6 mois pour voir l'évolution de l'effet. La spiruline sans soigner, pourrait au moins améliorer la qualité de vie de ces patients atteints de cette maladie chronique. Il manque encore une étude associant la spiruline aux gold standard pour voir si elle pourrait potentialiser la baisse de la charge virale ou améliorer le statut immunitaire en plus de la qualité de vie.

Et concernant le VIH :

- Un essai clinique de phase I et II existe (63) : 5 personnes naïfs de traitement antirétroviral ont pris 6 g de spiruline par jour pour évaluer la toxicité aiguë sur 12 semaines (phase I) puis 6 sujets supplémentaires ont intégré l'essai pour évaluer la toxicité à moyen et long terme (phase II). Une augmentation du taux de CD4 (447±47 à

484±67 cell/µl) et une diminution de la charge virale (61,884± 24,767 à 18,015± 7,130) au bout de 3 mois ont été observées. Aucun effet secondaire n'est à déplorer. D'autres auteurs arrivent à la même conclusion : et veulent supplémenter les patients VIH+ dans le but de retarder la progression de la maladie en améliorant la réponse immunitaire.

- 169 patients naïfs de tout traitement ont été suivis pendant 12 mois en prenant 10g de spiruline/j les 6 premiers mois ou un placebo en plus d'une alimentation équilibrée locale. Les résultats montrent une diminution significative de la charge virale dans le groupe spiruline (74770,33 ± 3,19 à 30872,33± 3,93 copies/ml) alors que celle du groupe témoin augmente. Le taux de CD4 quant à lui, augmente significativement contrairement au groupe contrôle. (596,32±198 à 614,92± 179,43 cellules/µl au bout de 12 mois) (14). La spiruline stimule les défenses immunitaires en activant les macrophages, les lymphocytes T les anticorps et phagocytes qui finissent par éliminer le virus et augmente la production de γ-interféron qui inactive les virus. De plus, ces défenses permettent de lutter contre les infections opportunistes qui apparaissent durant le stade SIDA. Le taux très faible de séropositifs dans les rivages du lac Tchad prouve que la consommation de forte quantité de spiruline (10 g par jour) protège contre l'infection à HIV. Dernier effet bénéfique de la spiruline chez le patient VIH est une prise de poids, une augmentation sérique des lymphocytes CD4 et une diminution des surinfections opportunistes.

Pour résumer, la spiruline évite la pénétration du virus dans les cellules ; évite la duplication du virus dans les cellules et renforce les défenses immunitaires permettant de repousser les maladies opportunistes.

Enfin, la richesse nutritionnelle assure au malade une protection contre les carences.

La spiruline ne combat pas le SIDA mais améliore le statut immunitaire et les carences nutritionnelles : quatorze essais de petite taille ont été étudiés suite à des recherches bibliographiques de 1966 à février 2012 (essais contrôlés randomisés, macro nutriments *vs* absence de suppléments nutritionnels ou placebo) afin d'évaluer différentes supplémentations en macronutriments spécifiques (acides amines, concentré de protéines de lactosérum, spiruline) et leur éventuelle influence sur une diminution de la morbidité et la mortalité, une réduction des complications associées au VIH, une amélioration de la qualité de vie ou une atténuation de la progression du virus chez des adultes et enfants atteints du VIH. La malnutrition influence la progression de la maladie et le manque de protéines et de calories altère la réponse immunitaire. C'est pourquoi l'OMS recommande que le régime alimentaire des patients VIH+ soit complété par des macro et micronutriments. Au total, 1725 adultes et 271 enfants ont été inclus dans cette revue (64),

et les principales conclusions sont que ni les compléments alimentaires ni la supplémentation en spiruline ne permettent de diminuer le risque de décès même si la supplémentation en formules de macronutriments combinés aux conseils nutritionnels a amélioré l'apport en énergie. Mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée étant donné le faible nombre d'études. En effet d'autres auteurs (26) arrivent à des conclusions différentes : ceux qui ont comparé les fèves de soja *vs* la spiruline chez 52 patients âgés de 18 à 35 ans à des doses de 0,37 g/kg de spiruline/j pendant 1 mois puis 0,2 g/kg/j pendant 2 mois et qui ont commencé un traitement antirétroviral en même temps que la complémentation observent à la fin de l'étude un taux de CD4 significativement augmenté ($P<0,01$) (96± 58 à 195± 90) , hausse significativement plus importante dans le groupe spiruline que dans le groupe soja ($P= 0,02$). La réponse immunitaire est plus efficace chez les patients sous ART+ spiruline que sous ART+soja. La charge virale est réduite de manière significative ($P<0,001$) (4,86± 0,35 à 4,45± 0,49) uniquement dans le groupe spiruline, la spiruline aurait un effet antiviral intrinsèque sur le VIH, même si aucune étude clinique contre des patients non traités par ART n'est publiée pour des raisons d'éthique.

Améliorer l'état nutritionnel d'un patient VIH+ améliore son état immunitaire, son nombre de CD4 impliquant une baisse de la charge virale, la spiruline est donc un bon candidat pour la réhabilitation nutritionnel des patients VIH+ en Afrique.

Même si en aucun cas la spiruline peut être utilisée à l'officine comme antiviral, elle peut accompagner des patients atteints de VIH, ou hépatite C et les études sur la phycocyanine et le calcium-spirulan, encourageantes, doivent être poursuivies, dans le but de découvrir un nouvel antiviral naturel.

II.1.11. Spiruline et sport

Pratiquer une activité physique modifie les besoins nutritionnels, notamment en glucides source d'énergie pour le muscle, mais aussi en micronutriments (vitamines et minéraux).

Ces besoins sont généralement comblés par l'augmentation du volume des repas chez le sportif. Le sport entraîne déséquilibres électrolytiques, hydriques et énergétiques. Les hypokaliémies entraînent des crampes musculaires favorisées par l'hypersudation qui fait perdre des ions sodium et potassium ainsi que des accumulations de métabolites dans les muscles tels que l'acide lactique ou des enzymes tels que les CPK, LDH, entraînant douleurs, et contractures qui peuvent aller jusqu'à la tétanisation du muscle, mais aussi des désordres hydro-électrolytique qui entraînent crampes gastriques, nausées…Les vertus de la spiruline pour le sportif sont connues depuis l'Antiquité – l'empereur Montezuma en

donnait à ses soldats pour qu'ils parcourent des centaines de kilomètres et lui rapportent du poisson. D'un point de vue purement théorique, par sa composition en fer, dont les besoins sont 4 à 5 fois supérieurs chez le sportif (le fer est le noyau central de l'hémoglobine qui permet de transporter l'oxygène dans l'organisme), en acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine, anabolisants utiles pour la prise de masse musculaire), vitamines B1, B6, B12 pour la récupération et la restitution des muscles et tendons, vitamines liposolubles, oligo-éléments (sélénium, cuivre, magnésium, manganèse), enzymes antioxydantes (SOD) contre le stress oxydatif important lors d'un effort sportif font de la spiruline un complément alimentaire complet pour le sportif. C'est aussi la seule plante comestible qui contient du glycogène directement disponible pour le muscle ralentissant l'apparition de fatigue musculaire, et un pigment la phycocyanine qui a une activité anti-COX-2. Ainsi, la spiruline améliore la fatigue musculaire du sportif, améliore l'endurance, diminue les crampes, les muscles sont mieux oxygénés, et est anabolisante.

Quelques études sur l'utilisation de la spiruline chez le sportif existent :

- Une étude en double aveugle comprenant 9 sportifs modérés en bonne santé faisant 2 footings de 45 min par semaine, la moitié prend 6 g de spiruline par jour pendant 4 semaines et l'autre moitié un placebo (65). Après un mois, ils courent sur un tapis roulant pendant 2 heures à 70 % de leur VO2 max puis font un sprint à 95 % de leur VO2 max jusqu'à épuisement. Le temps pour arriver à l'épuisement est significativement plus élevé pour les sportifs ayant pris de la spiruline et le temps de récupération est plus faible 2,05 ± 0,68 min contre 2,70± 0,79min dans le groupe placebo soit une augmentation de 25 %. La spiruline permet donc une meilleure récupération après un effort physique intense et augmente le temps avant d'arriver à l'épuisement. La spiruline est donc importante dans la préparation, durant l'effort et dans la récupération. De plus, les oligo-éléments, minéraux et enzymes de la spiruline permettant de tamponner les lactates (18) au fur et à mesure de leur production, diminuant les douleurs musculaires ; et permettent une réabsorption des lactates dans le cycle de Krebs par stimulation de la lactate-déshydrogénase produisant ainsi 34 molécules d'ATP par molécule d'acide lactique et ainsi de l'énergie pour poursuivre l'effort.

- Des sportifs âgés de 10 à 26 ans ont pris 5 g de spiruline par jour pendant 15 jours (18). La spiruline même sur une courte durée diminue l'hyperlipidémie et surtout l'hypertryglycéridémie chez les jeunes sportifs après un repas riche en graisse. Et concernant l'état oxydatif au repos et post effort la spiruline diminue l'oxydation des glucides de 10 % et augmente l'oxydation des lipides de 11 % ainsi que la concentration en

glutathion. Ces deux augmentations contribuent à améliorer les performances sportives car pour fournir un effort physique, il faut tout d'abord l'oxydation des glucides qui proviennent des stocks de glycogène pour fournir de l'énergie puis l'oxydation des lipides pour prolonger l'effet et épargner les réserves de glycogène quand elles sont au plus bas. Ainsi la spiruline augmente la performance à l'exercice, l'oxydation des graisses, la concentration en glutathion et atténue la peroxydation lipidique due à l'activité physique mais les mécanismes restent à étudier.

- 16 étudiants ont participé à une étude en double aveugle 7,5 g de spiruline pendant 3 semaines *vs* 7,5 g de protéines de soja, après 3 semaines ils courent 30 minutes sur un tapis roulant. Les résultats montrent une baisse significative de la concentration de MDA (56,21 à 50,37 nmol/l), métabolite de la peroxydation des phospholipides et 1ersigne des dommages oxydatifs engendrés par la consommation excessive d'oxygène. Ils montrent une augmentation significative de la SOD, et de la glutathion peroxydase (GPx), deux enzymes puissantes pour réparer les dommages liés au stress oxydant. De plus, ils observent une diminution de la lactate déshydrogénase, cette enzyme du sarcoplasme du muscle squelettique qui élimine l'acide lactique produit par la consommation de glucose anaérobie. Un taux élevé de LDH indique des blessures des muscles squelettiques, la spiruline permet une baisse de 20 % de la LDH. La CPK est un autre marqueur des dégâts musculaires, son taux diminue de 29 % dans le groupe spiruline mais de manière non significative. Enfin le temps d'épuisement est augmenté dans le groupe spiruline (713 à 765 secondes). Cette étude confirme le rôle de la spiruline dans la protection des dommages du stress oxydatif, et l'amélioration des performances physiques avec une meilleure résistance à l'effort prolongé (66).

Chez le sportif la posologie est de 3 à 4 g de spiruline afin de couvrir les besoins mais cette posologie peut facilement être doublée voire triplée en fonction de l'intensité de l'activité, de la volonté de performance, cette posologie doit être augmentée progressivement afin de limiter les désordres digestifs. Grâce à la spiruline, le sportif se protège des dommages du stress oxydant, améliore son endurance, et ses performances. Lors d'un entraînement, le sportif se fatigue moins vite et récupère plus vite. De bons retours à la pharmacie encouragent à conseiller des cures de spiruline aux sportifs.

II.1.12. Effet antiallergique

La prévalence des maladies allergiques, asthme, dermatite atopique, rhinite allergique a augmenté au cours des 20 dernières années. L'allergie est un phénomène de réaction

immunitaire anormale envers certaines protéines étrangères (aliment, médicament, pollen, acarien, venin d'insecte...). Lors de cette réaction immunitaire il y a libération d'immunoglobulines et notamment de forte quantité d'IgE. Or la prise quotidienne de 5 g de spiruline pendant 45 jours chez des enfants a démontré une diminution des taux d'IgE et d'histamine, des réactions allergiques ainsi qu'une diminution de 50% de la sensibilité aux pollens (67). Concernant la dermatite atopique, ou eczéma atopique, des études ont montré que l'acide γ-linolénique a de très bons résultats sur l'eczéma atopique (68) en stimulant les défenses immunitaires. Contre l'asthme, maladie inflammatoire des voies aériennes supérieures, la prise de spiruline a montré plusieurs avantages et chez le rat : elle permet de réduire les phénomènes allergiques en inhibant la production d'histamine par les mastocytes et la production d'acide arachidonique, molécule à l'origine de la formation des leucotriènes qui déclenchent le bronchospasme (69).

Mais surtout ces résultats ont été confirmés chez l'homme (70) :

Trois groupes de 11 adultes asthmatiques : le groupe A traité par des médicaments contre l'asthme, le groupe B traité avec de la spiruline à 1 g/j et le groupe C traité par spiruline (1 g/j) + médicaments a montré des résultats très encourageants pour le groupe C avec une fonction pulmonaire améliorée. Et comme les asthmatiques ont un déséquilibre sanguin du rapport oxydant/antioxydant il est important d'apporter des antioxydants pour lutter contre le stress oxydatif.

Enfin sur la rhinite allergique (71) qui touche 10 à 25 % de la population générale, affectant leur qualité de vie. Cette pathologie parfois juste saisonnière n'est pas suffisamment contrôlée par les traitements actuels qui sont justes symptomatiques. Au vu des résultats chez le rat (72) où la spiruline diminue la réaction inflammatoire de la muqueuse nasale, le nombre de mastocytes, leur dégranulation, et le taux d'histamine et d'IgE sériques ; des essais ont été effectués sur l'homme :

Une étude randomisée en double aveugle pendant 6 mois avec 2g de spiruline/j *vs* placebo a été menée sur 150 patients atteints de rhinite allergique mais n'ayant aucune maladie chronique et notamment ni asthme ni sinusite chronique. Les patients ne devaient prendre aucun médicament contre la rhinite allergique durant l'étude. Les résultats évalués de façon quotidienne par les patients montrent que les signes physiques et les symptômes sont améliorés significativement, notamment au niveau de l'écoulement, des éternuements, de la congestion nasale et des démangeaisons. Les patients trouvent le traitement efficace, ils mettent une note de 7,44± 0,89 /10 et sont satisfaits (note de 7,21± 1,01/10).

La spiruline est cliniquement efficace pour lutter contre la rhinite allergique.

Le mécanisme est recherché ; il pourrait s'agir d'une modulation au niveau des cytokines, de l'IL-4, des variations dans la production des cellules T, de la sécrétion d'IgA, d'IgE, et de l'activité des cellules NK et sur la production de TNFα par les macrophages (39). En effet, un essai randomisé double aveugle 1 ou 2 g de spiruline *vs* placebo sur 12 semaines a formé 2 groupes de 18 personnes atteintes de rhume des foins, les cellules mononucléaires, les niveaux de cytokines : IL-4, IL-2 et interféron γ, molécule important dans la régulation des IgE ont été notifiés avant et après l'essai clinique. Les résultats montrent que la dose de 2 g de spiruline réduit significativement les taux d'IL-4 de 32 % (73). Ces résultats sont vraiment encourageants sur toutes les manifestations cliniques de l'allergie, mais il manque des études cliniques à grande échelle. Tout comme les probiotiques qui sont utilisés dans l'allergie pour renforcer la barrière intestinale et empêcher les allergènes de rentrer dans l'organisme, la spiruline peut être envisagée comme complément alimentaire dès l'arrivée des premiers pollens.

II.1.13. Effet chélateur de métaux lourds

L'organisme est de plus en plus exposé aux métaux lourds : hydroxyde d'aluminium ou mercure comme adjuvant de certains vaccins, mercure inorganiques dans les plombages dentaires, eau du robinet chargée en plomb ou en aluminium, cosmétiques contenant du plomb ou de l'aluminium… et ce sont les conséquences d'une exposition chronique qui sont encore mal connues même si ils sont de plus en plus mis en cause dans les maladies neurodégénératives (Alzheimer, sclérose en plaque, Parkinson, autisme), qu'ils augmentent le risque de maladies cardio-vasculaires, et sont responsables de toxicité rénale, hépatique, neuronale, et peuvent être tératogènes et cancérigènes. Ces métaux lourds sont largement distribués dans la croûte terrestre, et présents à de très faibles concentrations dans le corps. C'est leur présence dans l'atmosphère, le sol et l'eau, même à l'état de traces qui est préjudiciable.

Le CIRC[2] a d'ailleurs classé le cadmium comme cancérigène de catégorie 1 (75).

- L'arsenic cible et est stocké dans le système nerveux central, les reins, les poumons, le tube digestif et la circulation sanguine et entraîne cancers, gangrènes, lésions de l'épiderme (hyperkératose des paumes ou des pieds, hyperpigmenation ou dépigmentation du tronc, mélanome, désordres hématologiques et neurologiques, insomnies, perte du goût, de l'audition. Il augmente le risque de maladies cardio-

[2] CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

vasculaires, d'hypertension et athérosclérose (76) et l'incidence des cancers.

- Le plomb cible et est stocké dans les reins, le foie, le système nerveux central et les hématies et entraîne cancers, dommages aux reins et au cerveau, problème d'attention chez les enfants. Il est absorbé par l'os à la place du calcium mais ne permettant pas le métabolisme phosphocalcique, il va avoir une action délétère sur la production des nouvelles lignées sanguines.
- Le cadmium cible et est stocké dans les reins principalement, et dans le foie, les os, et les poumons et entraîne cancers, emphysème, BPCO, fibrose pulmonaire, et la maladie itai-itai (ostéoporose et ostéomalacie).
- Le mercure cible et est stocké dans le système nerveux central, les reins, le foie et les poumons et entraîne eczéma de contact, dommages aux poumons, reins et dommages neurologiques et des troubles de l'attention.

Le corps n'a aucun moyen d'éliminer le mercure qui s'accumule tout le long de la vie.
Le mercure dont la première source alimentaire est le poisson augmente le stress oxydant, les phénomènes inflammatoires et réduit les défenses oxydatives ce qui a pour conséquence clinique d'augmenter le risque de coronaropathie, infarctus, arythmies, maladies cardio-vasculaires, hypertension, et AVC (77). Manger du poisson apporte des oméga 3 protecteurs cardiaques mais attention à la provenance et à sa capacité à accumuler le mercure (les gros poissons en bout de chaîne alimentaire sont à limiter) (78). Si ces métaux lourds sont mal et peu absorbés par l'organisme, il est encore plus difficile de les éliminer. Pour les éliminer, l'organisme utilise un processus physico-chimique, la chélation, qui consiste à former un complexe avec le métal pour l'éliminer dans un second temps. En fonction de l'individu et du taux d'exposition ces systèmes ne sont pas assez efficaces, les métaux lourds s'accumulent. Il existe quelques chélateurs de métaux lourds naturels : le ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.), l'ail des ours (*Allium ursinum* L.) et la spiruline. C'est grâce à la phycocyanine, au β-carotène et aux flavonoïdes que la spiruline chélate les métaux lourds et en diminuant l'inflammation du foie, elle favorise l'élimination de nombreuses toxines, métaux lourds, xénobiotiques, alcool et tabac.
Quelques études existent sur le rôle de la spiruline dans la détoxification des métaux lourds :

- Sur l'arsenic :

Au Bangladesh, la spiruline est utilisée pour limiter l'empoisonnement à l'arsenic présent dans l'eau des puits nouvellement construits, arsenic qui crée des intoxications chroniques car absorbé quotidiennement. Une étude a été menée, étude en double aveugle sur 41

patients : 17 recevaient un placebo, et 24 patients recevaient 250 mg d'extrait de spiruline et 2 mg de zinc deux fois par jour pendant 16 semaines. De plus, un filtre avait été installé au niveau des ménages sur les arrivées d'eau afin de stopper la contamination. L'efficacité a été évaluée par les changements des manifestations cliniques au niveau de la peau et aussi sur les concentrations urinaires et dans les cheveux des taux d'arsenic. Les résultats montrent qu'avec la spiruline et le zinc il y a une forte augmentation de l'excrétion urinaire de l'arsenic (138 ± 43,6 µg/l). La spiruline enlève 47 % de l'arsenic présent dans les cheveux. De plus les scores cliniques pour la mélanose et la kératose sont significativement diminués ($p<0,05$) après avoir été traités par le mélange spiruline + zinc. Ainsi le traitement pendant 16 semaines à base de spiruline et de zinc est bénéfique dans l'empoisonnement chronique à l'arsenic sur la mélanose et la kératose, deux manifestations cliniques de l'intoxication par l'arsenic (79).

- Sur le cadmium :

La spiruline protège de l'hépatotoxicité induite par le cadmium chez le rat, par son action anti-oxydante, diminue la peroxydation lipidique et augmente les taux d'antioxydants (SOD, GSH) ce qui implique une amélioration histologique des lésions initiales du foie(80) De plus chez le rat, l'intoxication au plomb et au cadmium entraîne anémie et leucopénie qui sont compensées lors d'ajout de spiruline dans l'alimentation (31).

Lors d'une cure de détoxication au changement de saison, suite à une anesthésie générale, ou de la pose d'un amalgame dentaire, pourquoi ne pas faire une cure de spiruline pour purger l'organisme de tous les métaux lourds qui l'entoure.

II.1.14. Spiruline et vue

De nos jours, de nombreux ophtalmologues prescrivent des supplémentations en vitamines A, E, C B1, B2, sélénium, zinc, acides gras, lutéine, zéaxanthine…. afin de prévenir des détériorations vasculaires de l'œil. En effet, l'œil subit précocement les effets du vieillissement : presbytie dès 40 ans, puis cataracte, et dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La vitamine A est indispensable pour une bonne vision nocturne mais elle est aussi impliquée dans la production de la rhodopsine, pigment indispensable à la transmission d'informations visuelles (46). La spiruline est riche en vitamine A et en β-carotène, son précurseur, facilement assimilables (46) qui ont un rôle contre la cataracte, la DMLA et protège des UV. La zéaxanthine est un xanthophylle présent en forte concentration dans la rétine de l'œil humain et notamment dans la macula. C'est un piégeur de radicaux libres pour protéger la rétine des dommages oxydatifs, de la lumière et des UV.

Des études ont montré que de fortes concentrations en lutéine et zéaxanthine réduisent significativement le risque de cataracte et de DMLA (81). L'homme ne synthétise pas ce xanthophylle, il faut donc un apport alimentaire par des légumes verts (chou, épinards), du jaune d'œuf, du poivre orange ou du maïs. Il faut un apport de 6mg/j pour voir un effet bénéfique (81).La spiruline contient des concentrations élevées en zéaxanthine, 1 mg pour 1 g de poudre (46), sachant que la plupart des compléments alimentaires pour la vision apporte entre 1 et 2 mg de zéaxanthine par jour. Il reste à vérifier la biodisponibilité de cet élément. Une étude chez 14 hommes sains (48) ayant pris une dose unique de spiruline a été effectuée afin d'évaluer la biodisponibilité de la zéaxanthine et contrôler par des prises de sang faites régulièrement pendant les premières heures suivant la prise et jusqu'au 45^{e} jour. Les résultats montrent qu'une prise unique de spiruline augmente la concentration sérique de zéaxanthine de 0,06 à 0,15mmol/l à la fin du 1er jour, puis cette concentration se stabilise et diminue au cours des 45 jours suivants .Cela montre que la biodisponibilité est bonne grâce aux parois cellulaires de la spiruline composées de protéines et de peptidoglycanes facilement digérables et qu'ainsi la spiruline peut être une source de zéaxanthine alimentaire. Les résultats sont encourageants concernant la prise de spiruline, même s'il faudrait élargir l'âge et le sexe de la population de l'étude et le nombre de participants. La spiruline peut donc s'ajouter aux différents compléments alimentaires pour prévenir des déficiences ophtalmiques.

II.1.15. Effet sur la sténose hépatique

La sténose hépatique non alcoolique est due à une augmentation des lipides intracellulaires du foie, et une augmentation des acides gras libres qui entrainent stress oxydant, β-oxydation et donc des espèces réactives de l'oxygène. ROS qui activent le système immunitaire et la production de cytokines pro-inflammatoires. C'est cette inflammation qui développe la fibrose évoluant vers une cirrhose, un carcinome ou de l'hypertension portale(83). Sur la sténose hépatique, la spiruline a été testée sur le rat où une diminution du stress oxydatif et une inhibition de la lipogenèse hépatique montre une diminution de l'hépato toxicité puis *in vitro*, où l'effet antioxydant de la spiruline a été confirmé (diminution de la concentration en MDA, de la peroxydation lipidique, augmentation des statuts antioxydants (SOD, Gpx), stress oxydant responsable de l'athérosclérose stéatohépatique puis chez l'homme où 2 études existent :

- 3 patients de 43 à 77 ans atteints de sténose hépatique non alcoolique (NAFLD) diagnostiqués à l'échographie (foie brillant = foie gras) ont pris 4,5 g de

spiruline pendant 3 mois. Les résultats montrent une diminution de 41 % des ALAT, de 19 % des triglycérides totaux, de 16 % du cholestérol et de 22 % du LDL. L'amélioration est visible aussi à l'échographie où la brillance diminue en intensité et en volume. Sachant que les traitements actuels de la sténose hépatique sont un médicament hypolipémiant et un médicament sensibilisateur de l'insuline et un médicament ursodésoxycholique (pour les acides biliaires) et un antioxydant (vitamine E souvent) et la bétaïne (qui augmente la 5-adénosylméthionine hépatique) la spiruline pourrait être un traitement alternatif car elle diminue le taux de transaminases, améliore le profil lipidique diminue l'inflammation et le stress oxydant ce qui a des répercussions directes sur la maladie puisque l'échographie s'améliore.

- 15 adultes atteints de NAFLD ont pris 6g de spiruline/j pendant six mois (19). Au niveau des enzymes hépatiques une diminution significative est observée (les ASAT baissent de 38,5 % de 65,9 à 40,5 UI/ml, les ALAT de 37,5 % de 104,4 à 65,3 UI/ml et les GGT de 26,7 % 38,2 à 28 UI/ml), le profil lipidique s'améliore (- 9,1 % de cholestérol total, - 24,8 % de triglycérides, -9,6 % de LDL et + 4,2 % de HDL. La qualité de vie mesurée par l'échelle CLDQ s'améliore chez tous les patients.

Ces deux études ayant des résultats encourageants, les effets bénéfiques sur le foie et sur le profil lipidique seront à exploiter ultérieurement, la spiruline peut compléter la prise en charge thérapeutique de la sténose hépatique, voire être utilisée en préventif.

II.1.16. Lutte contre la fatigue

4 sujets atteints de fatigue chronique idiopathique, sans aucune maladie ni dépression ont pris aléatoirement 4 semaines de spiruline (3 g/jour) suivis de 4 semaines de placebo (84).

Les résultats de score de fatigue sur une échelle de 1 à 10 en fonction du degré de fatigue n'étaient pas significativement différent après la spiruline ou après le placebo. Aucun effet secondaire n'a été remarqué. Même si l'atténuation de la fatigue n'était pas sensible chez ces 4 patients, il faudrait élargir la population de l'étude. La spiruline par sa composition, l'apport de toutes les vitamines du groupe B, son incidence sur la récupération et sur la convalescence, peut être envisagée pour lutter contre la fatigue, même si elle ne contient pas de vitamine C, surtout si le patient à des carences nutritionnelles.

II.2. PERSPECTIVES NUTRITIONNELLES : ÉTUDES CHEZ L'ANIMAL

II.2.1. Maladies neurodégénératives

La maladie d'Alzheimer

Deux mécanismes biochimiques sont responsables des destructions de neurones cholinergiques impliqués dans la production du sommeil paradoxal et du fonctionnement de la mémoire lors de la maladie d'Alzheimer :

- la formation d'une plaque amyloïde, amas de protéines anormales qui cause, inflammation, oxydation et mort des cellules neuronales, et une agrégation des protéines Tau. Des composés inhibent l'accumulation de β-amyloïde et deviennent ainsi des agents thérapeutiques potentiels (85). Outre la cannelle (*Cinnamomum verum* J.Presl.), le curcuma (*Curcuma longa* L.), l'ail (*Allium sativum.*L.) le gingembre (*Zingiber officinale.*Roscoe), la rhubarbe (*rheum.*L), le resvératrol… la spiruline a été testée *in vitro* sur des tissus cérébraux. C'est l'aliment qui obtient les meilleurs résultats (*inhibitive effect* : 3,76µg –concentration nécessaire pour bloquer 50 % de liaisons protéiques–, mais aucun essai chez l'homme n'existe. Une carence en vitamine K pourrait aussi avoir un rôle dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (86) en apportant 300 % des AJR, 5 g de spiruline pourrait combler ces carences et réduire les dommages neuronaux.

- Un autre mécanisme responsable de la maladie d'Alzheimer : le stress oxydatif. Il n'existe pas de traitement pour guérir de la maladie d'Alzheimer mais l'alimentation pourrait réduire la sensibilité du cerveau à l'oxydation et à l'inflammation et ainsi retarder le processus. Manger du poisson gras de manière hebdomadaire réduit l'incidence de la survenue de la maladie d'Alzheimer (87). Un régime pauvre en sel réduit le risque de démence en diminuant le stress oxydatif, tout comme la prise de spiruline et notamment son composant la phycocyanine. Chez le rongeur, il passe la barrière hémato-encéphalique et diminue le stress oxydatif, médiateur de ces maladies neurodégénératives (88). De plus, une équipe de Zurich a isolé en 2005 une substance issue de cyanobactéries appelée « nostocarbine » dont l'activité est comparable à la galantamine, utilisée dans la maladie d'Alzheimer qui inhibe *in vitro* l'acétylcholinestérase de façon compétitive et réversible(89) et pourrait devenir chef de file dans le développement de nouvelles substances neurochimiques.

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est due à la destruction des neurones dopaminergiques situés dans le locus niger, zone qui contrôle les mouvements. Il n'existe aucun traitement curatif et le

stress oxydatif et l'inflammation jouent un rôle important. La spiruline et ses effets anti-inflammatoires et antioxydants stimulent la production de dopamine, et protègent les neurones dopaminergiques du stress oxydatif (90), et de l'apoptose (91) chez le rat. La spiruline permet de réduire la perte de neurones dopaminergiques chez des souris parkinsoniennes et diminue la neuro-inflammation (92). De plus la lutte contre les neurotoxines en absorbant les métaux lourds et en les éliminant, a un rôle important pour limiter la survenue de Parkinson. En effet le pré-traitement d'un modèle de souris (93) a raison de 25 à 200 mg/kg de spiruline par jour protège de la neurotoxicité du MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3,6-tetrahydropyridine), la peroxydation lipidique comme indicateur du stress oxydatif est diminué et la teneur en dopamine dans le striatum est protégée, la spiruline protège le rat d'une neurotoxine, protégeant ainsi les neurones dopaminergiques. Mais aucune étude chez l'homme n'existe à ce jour.

Enfin sur les maladies neurodégénératives les microglies ont un rôle central et surtout l'activité de la NADPH oxydase. *In vitro*, la phycocyanine C est un puissant inhibiteur de la NADPH oxydase neuronale, et il a été prouvé grâce à deux études chez le rongeur que cette phycocyanine C passe bien la barrière hémato-encéphalique et atteint le parenchyme cérébral avec des doses *per os* et dans des concentrations suffisantes pour supprimer le stress oxydant chez le rat et le souris mais il n'y a pas encore d'étude chez l'homme(94).

Pour lutter contre les maladies dégénératives de manière naturelle, il faut manger des antioxydants, prendre de la vitamine D (elle inhibe la NADPH) en effet, il existe une corrélation entre les latitudes et le taux de maladies neurodégénératives et pourquoi pas de la spiruline pour son action anti-oxydante et anti-inflammatoire, son apport en vitamine K et en « nostocarbine » tous protecteurs cérébraux.

II.2.2. Activité anti-inflammatoire

Dès les années 1990, des études chez le rat et la souris montrent que la phycocyanine C réduit l'inflammation, inhibe l'œdème induit par une injection de prostaglandines dans la patte, et réduit l'activité enzymatique responsable de l'inflammation et sur un modèle expérimental d'arthrose (95), maladie inflammatoire chronique, chez la souris, la spiruline a des doses de 100 à 400 mg/kg *per os* inhibe la production de β-glucuronidase, les résultats histologiques montrent une diminution du phénomène inflammatoire, de la destruction de l'articulation et de l'érosion, et une conservation des fibres de collagène et des chondrocytes (8).

La phycocyanine C est responsable de l'action anti-inflammatoire de la spiruline :

- elle inhibe la voie des leucotriènes et du métabolisme de l'acide arachidonique. Chez la souris à des doses de 100 à 200 mg/kg *per os* la phycocyanine C a un effet inhibiteur sélectif de la COX-2 empêchant la formation de leucotriènes B4 issus des oméga-6 (101). Cette concentration inhibitrice de 180nM est plus faible que le célécoxib (255 nM), et le rofécoxib (401 nM) (96), la phycocyanine est donc 2 fois plus efficace que deux autres anti-COX2 présents sur le marché des anti-inflammatoires ;

- elle est un inhibiteur direct de la 5-lipoxygénase *in vitro*. De plus, en inhibant la libération d'histamine par les mastocytes de rat, elle inhibe la réponse inflammatoire allergique (98). Elle a aussi un effet anti-hyperalgique en diminuant la nociception inflammatoire par l'inhibition de NO, de la prostaglandine E, de la COX-2 et du TNFα, en diminuant l'inflammation, la douleur diminue (99) ;

- elle piège les radicaux libres (OH° et RO°, espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'œdème) (103) ;

- elle diminue la concentration en IL6 et la translocation de NF-KB dans le cytoplasme du noyau et donc la production de TNF-α et de IL-1b pro-inflammatoire ;

- il est à noter que la spiruline contient de l'acide γ-linolénique, présent dans la voie des eiconsanoïdes anti-inflammatoires.

La spiruline réduit l'inflammation en inhibant les facteurs qui produisent les cytokines pro-inflammatoires, en piégeant les radicaux libres, en inhibant la libération d'histamine, et en inhibant la voie des leucotriènes et la 5-lipoxygénase. Ces résultats sont à confirmer chez l'homme, notamment pour les seniors toujours à la recherche d'anti-inflammatoire naturels, et plus généralement pour toutes les personnes souffrant de problèmes inflammatoires chroniques.

II.2.3. Néphropathie diabétique

Les effets antioxydants de la spiruline et notamment de la phycocyanine ont des effets bénéfiques sur les complications vasculaires liées au diabète et notamment sur la néphropathie de la souris diabétique. La prise de 300 mg/kg pendant 10 semaines de phycocyanine C diminue l'activité de la NADPH oxydase rénale et diminue donc les sources de ROS dans les tissus qui est la 1ère source de stress oxydatif dans le rein diabétique, diminue les marqueurs inflammatoires rénaux (TNFα), diminue l'albuminurie et diminue l'expansion mésangliale rénale qui est une caractéristique histologique de la néphropathie diabétique en inhibant le stress oxydatif. L'albuminurie et l'expansion mésangliale sont normalisées. L'arsenal thérapeutique pour prévenir la néphropathie

diabétique est faible, il y a une place pour la spiruline mais il faudrait une étude chez l'homme car les résultats des études pré-cliniques ne sont pas toujours transposables chez l'homme.

II.2.4. Pathologies digestives

Près de 7 français sur 10 souffrent de pathologies digestives de manière intermittente ; diarrhées, constipation, ballonnements... Chez le rat, la spiruline augmente par 4 (+186 %) la production de bactéries lactobacilles or chez l'homme ces lactobacilles sont indispensables à la bonne régulation du système digestif (diarrhées, constipation, ballonnements), restaurant ainsi la flore intestinale en supprimant la flore pathogène. Ces probiotiques sont très en vogue de nos jours, de plus en plus d'études leur donnent de nouvelles allégations : outre le fait d'améliorer la digestion et l'absorption des nutriments, elles permettent de renforcer les défenses immunitaires, de protéger des infections gastro-intestinales, de la prise d'antibiotiques, des allergies, des MICI... (100).

Chez le rat, la spiruline stimule la digestion et l'élimination de bactéries digestives telles que *E. coli* ou des *Candida* (tel que *Candida albicans*) grâce aux lactobacilles et bifidobactéries, elle normalise la sécrétion des sucs gastriques apaisant les brûlures. Enfin la chlorophylle pourrait cicatriser la muqueuse digestive lors d'ulcères (100). De plus, lorsque la spiruline est comparée à la sulfasalazine chez le rat (101) pour traiter la colite ulcéreuse, les résultats histologiques encouragent à poursuivre l'étude chez l'homme. Une augmentation de l'activité des enzymes anti-oxydantes (SOD) et une diminution des marqueurs de la peroxydation lipidique (MDA, catalase) et de l'inflammation (prostaglandine PGE2, TNFα, IL-6) améliore les coupes histologiques de la muqueuse).

Enfin, chez la souris, la phycocyanine C résiste au pH acide de l'estomac et empêche l'adhésion de *H. pylori*, résultat intéressant au vu de l'augmentation des résistances aux antibiotiques contre cette bactérie (102). Il est difficile de savoir si ces résultats chez l'animal seraient aussi obtenus chez l'homme. En l'absence d'études ces indications ne peuvent être retenues. Un patient colopathe peut faire des cures de spiruline en faisant attention à l'augmentation progressive des doses les premières semaines.

II.2.5 : Effet anticoagulant

In vitro, l'effet de la spiruline sur la coagulation a été comparé à l'héparine et il en ressort que la spiruline inhibe l'agrégation plaquettaire (1ère phase de l'hémostase) mais aussi la coagulation (2ème phase), la spiruline rallonge le TP (temps prothrombine) et le TCA

(temps de céphaline activée) donc la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (surtout) de la coagulation sont impliquées et plus la concentration en spiruline augmente et plus la coagulation est retardée (103). Les composants responsables de cet effet sont :

- le Ca-Sp, il augmente l'activité antithrombinique de l'héparine cofacteur II (104) par dix, et est aussi un activateur de la synthèse du plasminogène (105) via l'urokinase, il a donc une très faible activité anticoagulante (54),
- La phycocyanine C augmente l'activité fibrinolytique de manière dose-dépendante, (106) et inhibe le thromboxane A2 et la mobilisation du calcium intracellulaire.

Ces études sont uniquement *in vitro* quid de l'effet anticoagulant sur l'homme avec des prises *per os* qui n'a pas encore été évalué. Ces essais *in vitro* mettent en garde quant à l'utilisation de la spiruline chez des personnes prenant des anticoagulants.

II.3 : PERSPECTIVES NUTRITIONNELLES SANS ÉTUDE CLINIQUE

Dans les indications proposées (publicité sur internet, articles dans des revues tout public, démarchage…) concernant des produits contenant de la spiruline, certaines n'ont aucun fondement scientifique puisqu'aucune étude n'a été menée actuellement. Ces indications sont fondées uniquement sur la richesse de la composition de la spiruline. Nous les présentons ici pour information.

II.3.1. Aide-minceur

Aucune étude ne montre que la spiruline fait perdre du poids mais elle peut être un allié aux régimes qui ont tendance à faire perdre de la masse maigre (muscles), et de l'eau mais peu de graisses en maintenant la masse maigre par son apport conséquent en protéines, et en limitant les carences habituelles en cas de régime strict par sa composition en oligo-élément et en vitamines. L'apport du chrome, pourrait permette de réguler la sécrétion d'insuline, de diminuer la glycémie et le taux de lipides sanguins et de diminuer les envies sucrées. Enfin, les fibres pourraient avoir un effet coupe-faim en régulant l'appétit et limitant ainsi le grignotage entre les repas, cet effet satiétogène pourrait être obtenu avec une prise 30 min avant un repas avec un grand verre d'eau, tout comme l'association tryptophane-phénylalanine qui stimule les chimiorécepteurs des centres de la satiété et baisse ainsi l'appétit.

La spiruline apporte une supplémentation en zinc et restaure le métabolisme de la sérotonine qui est incriminés dans les crises de boulimie. Elle apporte du magnésium et de

l’inostitol, des vitamines B1, B2, B12, du calcium, du zinc et des acides gras, incriminés dans les phénomènes d’anorexie mentale. La spiruline pourrait aider le sevrage tabagique en limitant la prise de poids et les envies sucrées grâce à son effet satiétogène.
Mais ces effets ne sont pas prouvés scientifiquement alors que de nombreux laboratoires prônent cette indication.

II.3.2. Accompagnement de la femme enceinte et allaitante

Aucune étude clinique n'a été effectuée avec des femmes enceintes, mais la toxicologie est encourageante, aucune étude chez l'animal n'a montré d'effet tératogène.
Au vu de la composition de la spiruline, elle pourrait être à des doses de 3 à 5 g/jour, un apport en fer, en calcium et en acide folique dont les besoins sont soit, augmentés, soit importants pendant la grossesse, mais aussi d'acides gras essentiels pour le développement cérébral du fœtus. La spiruline pourrait améliorer la qualité nutritionnelle du lait maternel, notamment la quantité des acides gras et stimule la montée de lait, ses acides gras essentiels diminuant le risque de dépression post-partum (notamment le DHA) mais aucune étude n’existe dans ce sens.

II.3.3. Trouble du sommeil/ anxiété/ fonctionnement cérébral

Grâce aux vitamines du groupe B, au sélénium, magnésium, et tryptophane, la spiruline permet de lutter contre le stress, la fatigue psychique, l’irritabilité, la tristesse, le pessimisme, la démotivation, la dépression, favorise le sommeil, le bien-être, l’équilibre du système nerveux, et la sénescence. Le tryptophane, précurseur de la mélatonine, et la phénylalanine favorise l’endormissement et la phase de sommeil paradoxal permettant d’obtenir un sommeil normal, profond et réparateur sans effet secondaire. De plus elle apporte et stimule la production de mélatonine
L'étudiant, dont le régime alimentaire n'est pas toujours varié et qui a une activité intellectuelle intense donc avec des besoins nutritionnels augmentés, apporte grâce à la spiruline les vitamines, minéraux, et acides gras essentiels nécessaire au bon fonctionnement cérébral, la lysine et la phénylalanine peuvent améliorer la mémorisation, la vitamine B1 présente participe à l’équilibre du cerveau et du système nerveux.

II.3.4. Effet anti-âge

Le vieillissement est dû à un ensemble de facteurs : diminution de la production d’hormones, ADN endommagé, usure du corps et des cellules, présence de radicaux libres,

dysfonctionnement des mitochondries, rigidité des membranes. Or la spiruline intervient dans le processus de réparation de l'ADN, elle a un fort pouvoir antioxydant, avec les vitamines A, les vitamines du groupe B et la vitamine E permettant ainsi la régénération de cellules, notamment des cellules cérébrales. Enfin le vieillissement est dû à l'accumulation de métaux lourds (mercure, plomb, cadmium, aluminium pour ne citer que les plus dangereux). Au niveau du système nerveux central, cette accumulation entraîne démence, dépression, troubles du sommeil, perte de mémoire, déclin cognitif. La spiruline en chélatant les métaux lourds pourrait permettre de détoxifier l'organisme et limiter ces déclins. Le sélénium, le manganèse, le cuivre et le zinc permettent de lutter contre le vieillissement cellulaire. Faire régulièrement des cures de spiruline est un moyen de prévenir du vieillissement cellulaire et permet de vieillir en meilleure santé même si aucune étude clinique n'existe.

II.3.5. Effet sur la peau et les phanères

La présence d'antioxydants : vitamine A, E, B, β-carotène permettent d'avoir un joli teint, les acides gras notamment l'acide γ-linoléique apporte souplesse, élasticité et douceur à la peau, la SOD aide à oxygéner la peau et la protéger contre les dommages des UV, le β-carotène, antioxydant est photo-protecteur, protège du vieillissement lié aux UV, les vitamines du groupe B (B2, B5, B8, B12), la vitamine D, le calcium, magnésium, zinc et acides aminés sont nécessaires à la bonne croissance des phanères. Cet effet pourrait être obtenu par une prise de spiruline *per os* mais aussi en application locale, en cataplasme, ou dans les cosmétiques permettant d'absorber les impuretés, nettoyer la peau, hydrater et donner un teint éclatant. En effet, les laboratoires cosmétiques recherchent la formule anti-âge la plus complète et la plus efficace, or la spiruline contient des actifs pour nourrir la peau, des actifs antioxydants, cicatrisants, détoxifiants, régénérant, antirides, anti-dessèchement c'est pour cela qu'elle est utilisée par certaines marques de cosmétiques. De plus, elle a une action régénératrice locale, pour améliorer le processus de cicatrisation sur des brûlures, ulcères ou lichens, en apportant des acides aminés pour la croissance et la reconstitution des tissus en appliquant de la spiruline mélangée avec de l'eau formant ainsi une pâte molle à garder sur la plaie plusieurs heures par jour jusqu'à cicatrisation.

Et sur l'acné, 5g de spiruline par jour pendant 2 mois permet grâce au β-carotène, au zinc et à la vitamine E de lutter contre *P.acnes,* de cicatriser les boutons, d'éliminer les cellules mortes, de fabriquer des cellules cutanées saines et de réguler la sécrétion de sébum.

II.3.6. Agir comme un complément alimentaire

Un complément alimentaire est défini par la directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006 : « On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés […]commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. »

Or la spiruline permet de compenser les déséquilibres en nutriments de notre alimentation quotidienne, nutriments qui sont de plus en plus difficiles à trouver. Plus la production est intensive et industrielle et plus les aliments sont riches en pesticides et pauvres en vitamines et minéraux. Pour les groupes à risque de carences, femmes enceintes, personnes âgées en institution, populations en situation de grande précarité, les compléments alimentaires présents un grand intérêt. Par ailleurs la commission européenne n'autorise aucune allégation nutritionnelle ou de santé à la spiruline et par définition, un complément alimentaire ne peut avoir, ni revendiquer d'effets thérapeutique.

Par ailleurs, la spiruline est utilisée par la NASA et par l'agence spatiale européenne ESA comme complément alimentaire dans les missions spatiales de longue durée, elle sert de nourriture et permet de régénérer l'oxygène de l'air.

Elle est aussi utilisée chez les animaux, chez des chevaux de course, il a été montré comme chez l'homme une meilleure résistance à l'endurance, une meilleure récupération à l'effort, de plus des pansements à base de spiruline ont vu une cicatrisation accélérée. La spiruline est aussi utilisée chez les animaux de rente : elle permet des œufs plus jaune (grâce au fort taux de β-carotène) et donc plus vendeur chez des poules d'élevage, des chairs plus fermes chez les poulets d'élevage, une reproduction accélérée dans des bassins de pisciculture. Concernant les animaux de compagnies, la nourriture de certains poissons d'aquarium est enrichie en spiruline pour donner plus d'éclat à leurs écailles. Enfin, suite à l'interdiction de l'utilisation des produits hormonaux et des antibiotiques chez les animaux de rente, la spiruline est un facteur de croissance efficace et naturel et elle améliore la résistance aux maladies (*Vibrio alginolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*) (8).

La plupart des essais cliniques chez l'homme présentent un échantillonnage faible avec parfois une problématique peu approfondie. Toutefois, leurs résultats montrent que ces études– même si elles sont peu nombreuses – concordent avec les essais précliniques *in vitro* et chez l'animal.

Pour résumer la deuxième partie de cette thèse, la spiruline peut être conseillée à l'officine dans les cas suivants (en cas qu'adjuvant des traitements habituels – voir en IV.3.2 et IV.3.3 les précautions d'emploi et interactions médicamenteuses) :

- en cas de dyslipidémie, en plus du respect des règles hygiéno-diététiques,
- en prévention des facteurs de risques cardiovasculaires en cas antécédents familiaux ou prédispositions,
- en cas d'hyperglycémie, syndrome de pré-diabète,
- en cas de carences nutritionnelles (enfant « coquillettes- jambon »),
- en cas d'anémie ferriprive et lorsque d'autres complémentation en fer sont mal tolérés,
- pour la prévention du cancer et lors de la convalescence,
- comme stimulant du système immunitaire,
- chez les enfants hyperactifs,
- comme source d'antioxydant,
- chez le sportif,
- contre la rhinite allergique,
- comme détoxifiant de l'organisme, chélateur des métaux lourds,
- contre le vieillissement oculaire,
- contre le déclin cognitif,
- comme anti-inflammatoire,
- en accompagnement des régimes,
- pour aider à lutter contre la dépression, les troubles du sommeil,
- comme anti-âge contre le vieillissement cellulaire et cutané.

Cependant pour conseiller la spiruline, il faut être sûr qu'elle ne présente aucun risque pour la santé, risques qui vont être abordés dans la troisième partie.

PARTIE III

TOXICOLOGIE/NUTRIVIGILANCE DE LA SPIRULINE

Le 8 octobre 2014, au journal de 13H de France 2, Élise Lucet affirmait que la spiruline provoque des intoxications alimentaires. En effet elle dit avoir passé une mauvaise nuit (maux de ventre, nausées) après avoir consommé de la spiruline

La longue histoire d'utilisation de la spiruline comme source de nourriture, son profil d'innocuité dans les essais chez l'animal, est plutôt encourageant au moment d'aborder la question de sécurité de la spiruline. Selon la FDA, la spiruline est classée dans la catégorie GRAS : *Generally Reconized As Safe*, car de longues études sur l'animal n'ont montré ni toxicité ni effets indésirables graves mais une parfaite sécurité d'utilisation. La seule préoccupation est la capacité élevée de liaisons aux métaux lourds de l'environnement, d'où la recherche d'un risque en cas de consommation excessive ou au long cours.

Les deux possibilités d'une toxicité de la part de la spiruline seraient : une toxicité innée ou une toxicité externe due à une contamination au cours de la culture, de la récolte ou de la transformation c'est ce qui va être abordé dans la partie qui suit.

III.1. MÉTAUX LOURDS

Il existe trois types de métaux :

- les métaux essentiels pour le bon fonctionnement de l'organisme (sodium, potassium, calcium, magnésium, fer, cuivre, zinc, manganèse, chrome, nickel, cobalt, molybdène, vanadium)
- les métaux qui deviennent toxiques à forte dose : chrome, nickel, cobalt, manganèse, vanadium)
- et les métaux qui sont toxiques même en quantité infime (mercure, bismuth, béryllium, gallium, thallium, radium, uranium).

La spiruline est un puissant chélateur de métaux lourds, il est donc important de vérifier la provenance de l'algue, de doser les taux de métaux lourds, et de vérifier que l'eau de culture ne soit pas contaminée. Il faut donc mettre en place des systèmes de traçabilité pour s'assurer que de la spiruline provenant de tout horizon soit exempte de toute toxicité.

Les métaux lourds (plomb, mercure, cadmium, et arsenic) proviennent des pesticides de l'agriculture ; de la pollution des sols et se retrouvent dans les milieux de culture des algues et celles-ci l'accumulent. De fortes concentrations en cuivre, nickel, et zinc sont moins toxiques car elles mettent fin à la croissance des algues avant d'atteindre des concentrations toxiques pour l'homme. Le système de surveillance des contaminants contenu dans les aliments est crucial pour protéger les consommateurs. Les taux de métaux lourds sont définis par la FAO et l'OMS avec des doses hebdomadaires tolérées :

0,011 mg de mercure ou 5 µg/kg/semaine ; 0,658 mg de plomb ou 25 µg/kg/semaine ; 0,472 mg de cadmium ou 7 µg/kg/semaine. Malheureusement, il n'existe pas de taux standard à ne pas dépasser pour les producteurs de spiruline même si les gros producteurs commencent à en proposer.

Pour rappel, la spiruline est cultivée dans des milieux alcalins, le pH basique limite la solubilité des cations métalliques et donc la contamination par ces métaux lourds. Cependant, la spiruline qui avait permis au Dr Dupire de commencer ses études sur les vertus de la spiruline sur les enfants malnutris de Bangui et qui avait été cultivée près de l'aéroport de Mexico, contenait de grandes quantités de métaux lourds. Plusieurs études (107) ont démontré que la spiruline a la capacité d'absorber tout ce qui se trouve dans son milieu nutritif, ainsi que les particules de métaux lourds si l'eau de culture est polluée. En effet les polysaccharides et la chlorophylle fonctionne comme un aimant et attirent les atomes des métaux lourds. Par la suite, ces métaux lourds vont être absorbés par l'organisme humain et avoir des actions délétères comme vu précédemment.

Deux tests permettent de certifier l'intoxication du corps humain par les métaux lourds :

- Le dosage des porphyrines urinaires (visée quantitative),
- Le test Melisa (Memory lymphocytes immunostimulation assay) (visée qualitative) permettant de déterminer les anticorps liés aux métaux lourds (108).

Afin de prouver l'innocuité de la spiruline, plusieurs études ont cherché à mettre en évidence les concentrations en métaux lourds d'échantillons de spiruline. Les résultats ont été compilés dans le tableau 9.

- L'étude 1 (53) concerne 25 échantillons de spiruline provenant de 7 pays d'origine différents : États Unis, Australie, Royaume uni, Nouvelle Zélande, Japon, Inde et Canada. Les concentrations sont étudiées par ICP-MS (spectrométrie de masse couplée par induction)
- L'étude 2 (54) concerne des échantillons provenant d'une ferme en Arabie Saoudite et dosés par spectrométrie d'absorption
- L'étude 3 (111) concerne 6 échantillons du marché français et 12 du marché africain (Burkina, Mali, Niger, Tchad) dosés par spectrométrie de masse couplé par induction (ICP-MS)
- L'étude 4 (112) concerne 426 échantillons d'algues en tout genre, les métaux lourds sont dosés par ICP-MS

	Concentration des échantillons analysés	Concentration maximale (OMS)	Numéro de l'étude
Plomb	0,001-0,12 ppm	5 ppm	1
	0,109 ppm	5 ppm	2
	1,51-2,7 ppm	5 ppm	3 (dihé)
	1,99-3,31 ppm	5 ppm	3 (poudre Tchad)
	15 ppm	5 ppm	3 (spiruline Burkina-Faso)
Mercure	0,002-0,028mg/kg	0,03 mg/kg	1
	0,008 mg/kg	0,3 mg/kg	2
	0,04-0,11 ppm	1 ppm	3 (dihé)
	0,05-0,09 ppm	1 ppm	3 (poudre Tchad)
Manganèse	0,005-2,248 mg/kg		1
	27,88 mg/kg		2
Cadmium	0,031 mg/kg	0,5 mg/kg	2
	0,07-0,08 mg/kg	0,5 mg/kg	3 (dihé)
	0,09 mg/kg	0,5 mg/kg	3 (poudre Tchad)
	> 0,5 mg/kg	0,5 mg/kg	Pour 36,5% des échantillons de l'étude 4
Arsenic	0,002 mg/kg		2
	17,4 mg/kg	88,8 mg/kg	4(109)
	4,79 et 5,41ppm	3 ppm	3 pour 2 échantillons (dihé)
Cuivre	8,51 mg/kg		2
Fer	394 mg/kg		2
Zinc	0,533-6,225 mg/kg		1
	21,81 mg/kg		2
Nickel	0,211-4,672 mg/kg		1
Magnésium	0,002-0,042 mg/kg	0,05 mg/kg	1
Étain	0,22-0,38 ppm		3 (poudre Tchad)

Tableau 9 : tableau récapitulatif de 4 études de dosages de métaux lourds dans des échantillons de spiruline.

Voici les conclusions ressortant de ces études :

- Certains éléments traces retrouvés dans le dihé (étude 3) : silice, aluminium, fer, titane, Ba, Rb, Sr et Zr indiquent une pollution minérale lié au mode de récolte, la boue au fond des mares d'Afrique est mise en suspension par les personnes qui récoltent et se retrouvent dans les échantillons de poudre. La silice provient du sable lorsque les dihés sont séchés sur les dunes. La spiruline ne concentre pas ces éléments, la pollution est liée au mode de culture.

- Les métaux lourds les plus abondants qui ressortent dans ce tableau sont le zinc, le nickel, le cuivre, le fer et le manganèse des métaux essentiels qui exercent des rôles dans le métabolisme et ne sont pas nocifs (110).

- La teneur en arsenic est problématique car s'il est présent en faible quantité dans la boue, la spiruline le concentre durant sa croissance. Seul 10% de l'arsenic est sous la forme inorganique toxique, donc manger 11g de dihé par jour correspond à 0.5µg/kg d'arsenic ce qui est bien inférieur aux recommandations qui sont de 2µg/kg/j donc le risque est faible. Seul point noir, 2 échantillons de dihés contiennent de l'arsenic à des concentrations supérieures à la norme de qualité de 3ppm.

- Les taux de mercure et plomb sont inférieurs aux limites de détection sauf pour plusieurs échantillons burkinabés donc le taux est supérieur à trois fois la norme de 5 ppm.

- La spiruline du marché français (111) a des teneurs comparables aux taux de la littérature, taux différents selon les fermes mais elles ont toujours un contenu global en éléments traces faible (7-86 ppm), les éléments toxiques : arsenic, cadmium, mercure et antimoine sont en dessous de la limite de détection. Leurs milieux de culture sont pauvres en déchets toxiques, ne contenant que de faibles teneurs en Arsenic, Cadmium, Plomb et pas du tout de mercure. Et concernant les teneurs en terres rares : Argent, Béryllium, Bismuth, Chrome, Césim, Gallium, Germanium, Hafnium, Indium, Lithium, Niobium, Étain, Tantale, Vanadium, Tungstène, Yttrium, Zirconium, elles sont inférieures aux limites de détection dans les échantillons de spiruline tout comme dans les milieux de culture. (Voir détails en annexe 2 et 3).

- L'étude des dihés du Tchad montre une composition très différente : le contenu global en éléments majeurs est de 206-558 ppm. Les éléments toxiques : le Cadmium est détecté à des concentrations entre 0,07 et 0,08 ppm dans 3 échantillons, le mercure est à des concentrations entre 0,04 à 0,11 ppm et le plomb à des concentrations entre 1,51 et 2,78 ppm. Mais toutes ces concentrations sont inférieures aux normes de qualité qui sont respectivement de 0,5, 1 et 5 ppm.

- La composition en éléments traces d'autres spirulines venues d'Afrique (Niger, Burkina, Mali, Togo, Centre Afrique) indique une pollution minérale, la culture artisanale est polluée par des poussières, la mousson, le séchage aux sols, la récolte dans la boue…

- Enfin, sur les 426 échantillons d'algues du marché coréen (109) plusieurs ne sont pas conformes à la législation :

- 4 échantillons dépassent la valeur législative coréenne de 2 mg/kg pour le plomb mais la loi autorise 20 mg/kg pour la spiruline… les pays distribuant de la spiruline ne sont pas d'accord sur les teneurs en plomb qui sont très variables ce qui n'est pas très rassurant pour le consommateur.
- 36,5 % des échantillons dépassent 0,5 mg/kg de cadmium, la dose limite pour la France mais il n'y a pas de dose réglementée en Corée, or le cadmium est un contaminant qu'il faut surveiller de près car les algues peuvent, même à de faibles posologies, apportés 2/3 des doses hebdomadaires autorisées.

Les taux de métaux lourds sont dans la majorité des échantillons inférieurs aux doses journalières recommandées ce qui fait de la spiruline un aliment sain, pas nocive pour la santé. Les échantillons analysés n'ont montré aucun problème de toxicité même s'il faudrait déterminer des concentrations seuils pour être sûr de protéger le consommateur et uniformiser les taux sur le marché mondial. En France, il n'y a aucune pollution ; au Tchad, la spiruline est très polluée par des boues lors de la récolte, cette pollution provient du sol et non par le fait que la spiruline concentre les éléments lourds.

III.2. SURDOSAGE EN VITAMINE A

La problématique étant : existe-t-il un risque de surdosage en vitamine A en cas de consommation de spiruline et notamment pendant la grossesse ? Tout d'abord, l'hypervitaminose A génère des malformations congénitales. Elle est tératogène et entraîne aussi, outres des nausées, fatigue, perte d'appétit et œdème cérébral, des lésions hépatiques, des hémorragies, de l'ostéoporose ou des troubles des phanères (112). L'autorité européenne de sécurité des aliments a fixé l'apport maximal tolérable à 3,0 mg/jour soit 10.000 UI chez l'adulte comme chez la femme enceinte, cette dernière par précaution évitera les compléments alimentaires contenant plus de 1,5 mg (soit 5.000 UI) de vitamine A. La spiruline est une source importante de caroténoïdes mais surtout de provitamine A et non de vitamine A (46). En effet la vitamine A se trouve à l'état naturel sous deux formes : la provitamine A que le foie transforme par oxydation en vitamine A selon les besoins de l'organisme, et la vitamine A également appelée rétinol, la forme libre directement utilisable. Il existe plusieurs études sur la biodisponibilité des caroténoïdes de la spiruline dont voici les résultats :

- En Inde 60 enfants ont pris 1 g de spiruline par jour pendant 6 semaines, dans 90 % des cas une augmentation du taux de rétinol sanguin est observé ;
- une étude indienne sur 5.000 enfants souffrant d'un déficit en vitamine A

caractérisé par la tâche de Bitot (113) sur la conjonctive de l'œil a démontré une réduction des symptômes avec une dose quotidienne de 1 g de spiruline ;

- une 3ème étude inclue 10 hommes ayant pris 7,9 µmol de trans β-carotène. Une prise de sang, effectuée 5 jours après, montre une augmentation du rétinol sanguin. Cette étude détermine le facteur de conversion du β-carotène à la vitamine A dans la spiruline qui est de 4,5 à 1 (113). 50% des caroténoïdes de la spiruline sont des β-carotènes (114).

Ainsi la spiruline peut être considérée comme une source de vitamine A, 1 à 2 g de spiruline suffisent à couvrir les besoins journaliers. L'absence de rétinol (vitamine A libre) exclut le risque de surdosage car l'accumulation de β-carotène n'est pas toxique sauf chez le fumeur. Chez le non-fumeur on observe juste une coloration de la peau en jaune-orangée. Le β-carotène est stocké au niveau du foie et est libéré pour être converti en vitamine A lorsque l'organisme en a besoin. Autre raison qui limite le risque de surdosage, la barrière intestinale qui est loin d'absorber 100 % du β-carotène présent dans la spiruline, et les techniques de séchage (notamment le chauffage ventilé) qui font diminuer la teneur en provitamine A.

III.3. PRÉSENCE DE TOXINES

La principale préoccupation, qui pourrait altérer la sécurité de l'utilisation de la spiruline, est le risque de contamination avec d'autres algues bleues-vertes. Une quarantaine d'espèces de cyanobactéries telles qu'*Anabaena, Microcystis, Nodularia, M. aeruginosa…* produisent des microcystines toxiques et peuvent pousser en milieu alcalin comme la spiruline. Ces toxines peuvent être mortelles chez l'homme car elles sont hépatotoxiques, cancérigènes et peuvent atteindre le système nerveux central. Elles inhibent les protéines phosphatases PP1 et PP2A, conduisant à une hyper phosphorylation des protéines cellulaires. Les symptômes d'un empoisonnement aigu sont des douleurs abdominales, nausées, vomissements, fatigue et soif excessive qui apparaissent de 30min à 24h après la prise de microcystine, au long terme cette toxine entraîne une toxicité cardiaque, rénale et neuronale. La microcystine-LR (MCYST-LR) est la principale. Sa DL50 (dole létale 50%) est de 5 mg/kg de poids corporel chez le rat et la NOAEL (*no observed adverse effect level*) est de 40 pg/kg/jour d'où la décision en 1996 de la division de santé de l'Oregon d'établir la dose totale journalière admissible à 1 ppm ou 1 µg/g de microcystine(115).

De nombreux échantillons ont été analysés afin de vérifier s'ils contiennent des microcystines :

- Des échantillons italiens sont analysés par HPLC : ceux qui ne contiennent que de la spiruline ne contiennent pas de microcystine alors que certains de ceux qui contiennent un mélange de BGA (*Blue Green Algae*) dont *Aphanizomenon flos aquae* sont contaminés par de la microcystine (116).

- Une étude canadienne et une dans l'Oregon ont recherché des microcystines dans 15 échantillons de spiruline, elles retrouvent parfois MCYST-LR mais à des concentrations en dessous de 1µg/g, la concentration réglementaire. De plus, les auteurs affirment que la spiruline ne produit pas de cyanotoxine mais que des échantillons peuvent contenir des microcystines par contamination avec d'autres algues bleues-vertes (117).

- 90 échantillons de compléments alimentaires à base d'algues bleues-vertes dont 82 à base de spiruline présents sur le marché canadien et portugais ont été analysés par HPLC puis par spectrométrie de masse couplée à une chromatographie liquide pour rechercher la présence de microcystine hépatotoxique et des métabolites de l'anatoxine-a neurotoxique : le dihydro-anatoxine et l'époxy-anatoxine. Ces toxines sont produites par *Anabens sp* et *Aphanizomeron sp* mais pourraient avoir contaminé les échantillons. Les résultats de l'HPLC montrent que 4 échantillons dont un de spiruline contiennent des traces de dihydro-anatoxine à une concentration de 0,1 g/g mais les tests sur ces mêmes échantillons par la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie, test beaucoup plus spécifique, ne retrouve pas la présence des dérivés de l'anatoxine. Comme cette deuxième méthode est beaucoup plus spécifique, les auteurs concluent que les 90 échantillons analysés ne contiennent ni anatoxine-a ni ses métabolites et sont ainsi commercialisables et sûrs pour le consommateur(47).

De plus, 97 à 98 % des cyanobactéries sont susceptibles d'abriter ou de synthétiser un acide aminé, le BMAA : β-N-Methylamino-L-Alaline (108) mais ce n'est pas le cas de la spiruline qui ne possède pas le gène permettant de le synthétiser. Elle ne peut donc pas produire cette neuro et hépato-toxine qui est susceptible d'entraîner des maladies neurodégénératives au long cours. Une étude a testé 10 échantillons de spiruline et a cherché à doser le taux de BMAA par chromatographie liquide couplé à la spectroscopie de masse. Le BMAA n'a jamais été retrouvé dans les échantillons (sensibilité 80 ng/g) (118).

Ces études font de la spiruline une algue saine ne contenant aucune toxine, ni microcystines, ni BMAA.

III.4. PRÉSENCE D'AUTRES CONTAMINANTS

Malgré un pH élevé dans les bassins de culture (>10) qui est hostile à de nombreuses bactéries, des contaminations bactériennes ont déjà été retrouvées : salmonelle dans une culture à Bangui ; entérocoques dans les cultures de la Coopap de Ndrès (provenant probablement de matières fécales d'animaux) (5). En effet, le milieu de culture est optimale pour *Pseudomonas sp* mais aussi salmonelle, shigelle, entérovirus et entéropathogènes *(E.Coli, Leptospira)* même si ces bactéries seraient détruite lors du séchage. De plus, l'eau utilisée pour la culture peut être contaminée par des pesticides, des fertilisants, des composés organiques polluants ou métaux lourds présents dans les sols autour de la ferme.
Il est important de contrôler la qualité des eaux de culture mais aussi de procéder à des règles d'hygiène strictes – port de gants, charlottes, lavage de mains et du matériel–.

III.5. INTERACTION AVEC LA VITAMINE B12

La carence en vitamine B12 est très fréquente (près de 20 %) dans la population générale. La symptomatologie est très polymorphe, elle va de l'asthénie, pâleur, paresthésie, troubles de la marche, à des confusions, troubles cognitifs, glossite de Hunter, polynéphrite, problème neurologiques, troubles psychiques et dépressifs ou troubles du nerf optique. Sur le plan biologique, elle se traduit par une anémie macrocytaire mégaloblastique a-régénérative. Les causes sont principalement, une non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, un défaut d'apport chez les végétaliens notamment, et des pathologies digestives qui diminuent la production de facteur intrinsèque. En effet, les sucs digestifs libèrent la vitamine B12, son absorption nécessite l'intervention du facteur intrinsèque produit par l'estomac, seul 50 % de la vitamine B12 est absorbée. Les besoins journaliers sont de 2,4 µg il faut donc un apport de 5 à 6 µg. Le traitement est l'administration per os ou par voie intramusculaire de vitamine B12.
Les différents sources de vitamine B12 sont animales : viande, lait non pasteurisé, œufs, mollusques, crustacés, poisson et végétales dans les végétaux séchés, comme le nori (algue pour sushi) ou dans certains légumes : pousses de bambous, épinards, céleri, brocoli, asperges. Concernant la biodisponibilité, elle est élevée dans le poisson et la viande, mais faible pour les végétaux (sauf les algues comestibles qui ont des concentrations et des biodisponibilités intéressantes). Selon Jacques Falquet dans son livre « Spiruline : Aspects nutritionnels » une proportion importante de la vitamine B12 de la spiruline est un analogue dépourvu d'utilité nutritionnel. En effet, elle contient principalement de la pseudo vitamine B12 qui est inactive chez l'homme et qui a une biodisponibilité très faible,

faiblement absorbée par l'intestin, elle a une faible affinité au facteur intrinsèque. Ainsi les végétaliens ne doivent donc pas compter sur la spiruline pour combler leurs carences en vitamine B12 mais en des céréales enrichies. La spiruline contient environ 83% de pseudo vitamine B12 (soit entre 127 et 244 µg/g) et 17 % de vitamine B12.

Le risque est, que la spiruline et ses 2 composants de la vitamine B12 pourraient bloquer le métabolisme physiologique de cette dernière, mais une étude sur le rat a montré que la supplémentation par la spiruline n'induit pas une carence en vitamine B12 donc il n'y a pas d'interférence entre la prise de spiruline et le métabolisme intrinsèque la cobalamine chez le rat. Cela se confirme chez l'homme puisqu' après de nombreuses années d'utilisation de la spiruline dans des populations africaines (étude à Bangui), il n'a pas été retrouvé d'anémie pernicieuse, ce qui contredit des scientifiques, notamment les auteurs de « la vérité sur les compléments alimentaires », qui pensent qu'en prenant la forme inactive de la vitamine B12, cela augmente le risque de carence car la forme inactive gêne l'action de la cobalamine. Et cela conforte le Dr Jean DUPIRE, qui pense que cette carence en vitamine B12 n'est pas fondée scientifiquement.

En conclusion, la concentration des aliments en vitamine B12 peut parfois être surévaluée si on prend en compte la pseudo vitamine B12, cette dernière est biologiquement inactive chez l'homme. De ce fait, la spiruline ne peut être une source de vitamine B12 pour l'homme, mais néanmoins la présence de pseudo vitamine B12 n'empêche pas l'absorption de cobalamine provenant d'autre source alimentaire.

III.6. NUTRIVIGILANCE

Tout d'abord, le DSI-EC : *Dietary Supplements Information Expert Committee* de l'USP (*United States Pharmacopeia*) détermine la sécurité des compléments alimentaires pour dire s'ils sont admis, s'ils peuvent obtenir une monographie de qualité dans la pharmacopée américaine et s'ils peuvent rentrer dans le formulaire national. Les normes réglementaires de l'USP sont utilisées aux États-Unis mais aussi dans 130 pays. Si les bonnes pratiques de fabrication sont respectées, la mention « USP *verified* » peut être inscrite sur le produit. La DSI-EC a donc évalué la spiruline, examinant les essais cliniques chez les humains et animaux, pour évaluer la sécurité et non pas l'efficacité ; les sources réglementaires de la pharmacopée, et les rapports des effets indésirables(119).

L'utilisation de la spiruline est largement documentée depuis le XVI^{e} siècle, les tchadiens en mangeant du dihé ingèrent de 10 à 40 g de spiruline par jour sans aucun effet secondaire. L'étude la plus longue (12 mois) à la posologie la plus élevée (10 g/j) n'a

relevé aucun effet secondaire.

Pour vérifier la sécurité de la spiruline plusieurs moteurs de recherche ont été utilisés et plusieurs agences de pharmacovigilance ont été interrogées par la DSI-EC. Les résultats sont les suivants :

1) Un cas de rhabdomyolyse (128) a été observé chez un homme de 28 ans suite à la prise de 3 g spiruline/jour pendant un mois, les taux d'enzymes hépatiques ont augmenté (CPK, ALAT, ASAT, LDH et myoglobine) par ailleurs l'ECG est normal, les résultats sérologiques sont normaux ce qui confirme un cas de rhabdomyolyse, un trouble potentiellement mortel. C'est une maladie primaire ou une complication d'un large spectre de maladies, les autres causes peuvent être une blessure musculaire, un défaut de perfusion, des médicaments ou des toxines. suite à des lésions du muscle squelettique, on observe une libération du contenu des cellules musculaires dans la circulation systémique entraînant insuffisance rénale aiguë, acidose, troubles de la coagulation, faiblesse musculaire, crampes, urines sombres. Suite à une hospitalisation et une réhydratation pendant 4 jours, l'homme ne présentait plus aucun symptôme, après une semaine, ses dosages hématologiques étaient redevenus normaux. Cette rhabdomyolyse pourrait s'expliquer par la production de BMAA (β-N-méthylamino-L-alanine), une neurotoxine produite par les algues bleues vertes mais cette neurotoxine n'est pas retrouvée dans l'échantillon du patient. La spiruline a bien entraîné une rhabdomyolyse chez ce jeune homme sans facteur prédisposant.

2) Un cas de dermatomyosite – rougeurs des doigts, des mains et du visage – dans les deux jours suivant la prise de spiruline, la spiruline étant immunostimulante elle peut précipiter des troubles auto-immuns comme la dermatomyosite chez des personnes ayant des prédispositions génétiques à l'auto-immunité. Mais le lien avec la spiruline n'est pas clairement établi.

3) Un cas d'éruptions bulleuse, maladie du système immunitaire ; une femme de 82 ans a commencé à prendre de la spiruline un an avant le début de l'éruption avec cloques, bulles et macérations sur le tronc ; éruption qui a évoluée sur deux ans. Le tableau clinique est rentré dans l'ordre après l'arrêt de la spiruline et un traitement par 60 mg de prednisone par jour et un traitement topique à base de sulfadiazine d'argent et de néomycine pendant 3 mois. La réaction immunitaire et l'implication de la spiruline ont été confirmées in vitro avec une augmentation de + 19 % du taux d'interféron γ (120).

4) Un cas d'augmentation des enzymes hépatiques chez un homme de 52 ans prenant de la simvastatine et de l'amlodipine depuis 7 mois et qui se complémente avec de

la spiruline depuis 5 semaines. Le lien avec la spiruline ne peut être établi car les taux d'enzymes sont revenus à la normale lorsque tous les traitements ont été arrêtés donc quid du rôle de la simvastatine et de l'amlodipine.

D'autres résultats de surveillance par des agences de pharmacovigilance du monde entier ont été rassemblés dans le tableau 10 ci-dessous.

Site et date	**Résultats**
FDA 2001-2009	5 dommages sur le foie + 8 effets indésirables non graves. Aucun lien établi.
« *health Canada* » et *Canada Vigilance Program* 1965-2008	8 cas d'effets indésirables ⇒ les consommateurs peuvent utiliser en toute sécurité des produits fabriqués à partir de spiruline uniquement, car ils sont exempts de toxines.
Australie 2009	*S.platensis* et *A. maxima* sont autorisés. 8 cas d'effets indésirables dont une réaction idiosyncrasique est survenue suite à la prise de 2 comprimés de spiruline pendant 4 jours (malaises, douleurs abdominales, douleurs à la poitrine, fièvre, tachycardie et tachypnée), seul cas qui impute la spiruline.
Surveillance internationnale de 96 pays membres jusqu'en 2009	8 cas d'effets indésirables mais sans lien certain avec la spiruline car la composition n'est pas toujours spécifiée (spiruline ou mélange).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des résultats de surveillance d'agence de pharmacovigilance.

En France, un dispositif de nutrivigilance est mis en place par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation) pour protéger les consommateurs et prévenir des risques liés aux nouveaux produits et modes de consommation. Il permet d'identifier d'éventuels effets indésirables concernant les compléments alimentaires. En ce qui concerne la spiruline 15 signalements ont été déclarés depuis 2009 dont seuls 7 sont exploitables avec des désagréments tels que des allergies ou des symptômes de type gastro-entérite, les conclusions devaient être rendues en 2015. Pour le moment un seul cas est détaillé, (121) un cas d'allergie grave car ayant menacé le pronostic vital de l'individu, vraisemblablement lié à la consommation de spiruline. Un homme de 35 ans, sans antécédents médicaux, a consommé 2 cuillères à soupe de spiruline pendant 3 jours, le 3^{e} jour, 30 minutes après la prise, il est pris de rhinite, de dyspnée aiguë, d'une gêne pharyngée, d'un œdème palpébral et d'un urticaire. Il est admis aux urgences, les symptômes disparaissent après 15 min de traitement IV non spécifique. Les tests allergologiques effectués montrent un test cutané positif, mais un test de provocation labial négatif et aucun test de provocation par voie orale n'est effectué. L'imputabilité de la

spiruline est avérée, le score chronologique entre la prise et le délai d'apparition est jugé compatible ; le score sémiologique est positif au vu des résultats du Prick-Test, donc le score intrinsèque, qui résulte de la combinaison du score chronologique et du score sémiologique, indique que la responsabilité de la spiruline dans la survenue de la réaction allergique est très vraisemblable.

Un autre cas d'allergie a été rapporté dans la littérature, un jeune garçon de 13 ans qui a présenté une crise d'urticaire et d'asthme ainsi qu'un œdème labial, 6 heures après avoir ingéré 5 comprimés de spiruline. Les tests ont montré que l'allergène mis en cause est la phycocyanine C confirmé par un Prick-Test ainsi que par un test de provocation labial. 3 mois après le test de provocation par voie orale et le test cutané sont toujours positif. Cet enfant a un terrain allergique important, eczéma dans l'enfance, il est asthmatique depuis l'âge de deux ans, et a une allergie prouvée aux phanères d'animaux, à l'érythromycine et à la sulfadiazine-cotrimoxazole (122).

Ces deux cas imputent la spiruline dans la survenue d'événements allergiques.

Le comité DSI-EC a donc examiné la documentation relative à la sécurité et à la toxicologie de la spiruline. Il a conclu d'attribuer à l'unanimité le grade A pour *S.Maxima* et *S.platensis*, ces deux espèces ne présentent pas de risque grave pour la santé publique leur permettant d'obtenir des monographies de qualité et de rentrer dans la pharmacopée américaine mais elles sont toujours sous surveillance et leurs cas doivent être réexaminés régulièrement en cas de nouvelles informations.

La monographie proposée inclut :

- une description microscopique
- la teneur en microcystines (dosé par ELISA; et qui ne doit pas être >1 ppm)
- les taux de métaux lourds (pas plus de 10 µg / g); tel que le mercure, le cadmium, le plomb, l'arsenic
- le contenu en protéines (pas moins de 60 %)
- l'énumération microbienne

Le DSI-EC ainsi que la FDA a admis le grade A à *S.platensis* et à *S.Maxima*.

Lorsque l'intitulé USP *verified* apparaît, le complément alimentaire est sans risque.

L'attribution du grade A devra être révisée régulièrement.

Malgré les polémiques, le contenu de la spiruline en vitamine A et B12 n'est pas toxique pour l'organisme et concernant les polluants (Métaux lourds, microcystines, bactéries…) si la traçabilité de la spiruline est respectée alors la spiruline est un aliment sûr, elle ne possède pas de toxicité intrinsèque.

PARTIE IV

UTILISATIONS DE LA SPIRULINE À L'OFFICINE

IV.1. PRODUITS DISPONIBLES EN PHARMACIE

De plus en plus de laboratoires proposent de la spiruline à l'officine, sous forme de gélules ou de comprimés, sous le label Ecocert ou non, et des marques de cosmétiques incorporent de la spiruline dans leurs crèmes anti-âge.

IV.2. POPULATION CIBLE

Du nourrisson à la personne âgée, tous les âges peuvent prendre de la spiruline. Les sportifs apprécieront cet apport en protéines. Dès la diversification alimentaire, de la spiruline sous forme de paillettes peut être rajoutée aux purées du nourrisson. Puis la spiruline est retrouvée dans des sirops destinés aux enfants avant qu'ils puissent utilisés gélules ou comprimés.

Cas des femmes enceintes et allaitantes

Si les tests d'efficacité sur les animaux sont nombreux ce n'est pas le cas pour les tests de sécurité. Cependant aucune étude clinique ne montre d'effet tératogène, génotoxique, mutagène, ou de toxicité aiguë ou chronique suite à la prise de spiruline (9). 4 études sur des rates gravides ont été menées à doses de spiruline de 0 à 30 g de spiruline/100 g de poids avec aucun retentissement sur le fœtus même sur de longues durées (6 mois). Il n'y a aucun signe embryotoxique et pendant la lactation si la prise de spiruline permet d'augmenter le taux de protéines aucun problème de sécurité n'est retrouvé(123).

Il est nécessaire de poursuivre les recherches chez l'homme. Aucune information n'existe concernant des recommandations sur l'utilisation appropriée pendant l'allaitement. Dans la monographie de qualité se trouve une phrase à appliquer sur les compléments alimentaire : « Si vous êtes enceinte ou allaitante, demander l'avis d'un professionnel de santé avant d'utiliser ce produit », la DSI-EC préconise de ne pas utiliser la spiruline par précaution et par manque d'étude clinique chez la femme enceinte, même si aucune étude chez l'animal n'a démontrée d'effet tératogène.

IV.3. UTILISATION SÉCURISÉE

IV.3.1. Posologie

La dose appropriée dépend de l'âge, de l'utilisation et de l'état de santé de l'individu. Il n'y a pas assez de données pour déterminer une dose optimale et universelle même si la plupart des études se basent sur une consommation de 1 à 3 g par jour. Les laboratoires de complément alimentaire proposent jusqu'à 1 g par jour chez l'enfant et entre 1 et 3 g chez

l'adulte. Cette posologie peut être augmentée de 3 à 10 g/j en cas de carence avérée avec des cures de 3 semaines et les sportifs en période d'entraînement intensif pourront aller jusqu'à 20 g/j. Une consommation en continue n'est pas optimale, il est préférable de faire des cures de 3 semaines à renouveler et d'augmenter progressivement la dose (cf. conseils associés).

IV.3.2. Contre-indications

Il existe de rares cas où la spiruline est contre-indiquée :

- en cas de phénylcétonurie, une maladie génétique rare car la spiruline contient de la phénylalanine,
- en cas d'hyperparathyroïdie,

La spiruline n'est pas contre-indiquée en cas de dysthyroïdie car bien que ce soit une algue, elle est cultivée en eau douce et ne contient donc pas d'iode. Seule exception l'espèce *subsala* cultivée en mer mais qui n'est jamais retrouvée dans les compléments alimentaires.

- en cas d'allergie aux algues,
- en cas de maladie auto-immune (sclérose en plaque, lupus, polyarthrite rhumatoïde…) car la spiruline active le système immunitaire ce qui pourrait aggraver ces maladies.

IV.3.3. Interactions médicamenteuses

Il existe un risque modéré d'interaction médicamenteuse avec :

- les immunosuppresseurs (azathioprine, basiliximab, methotrexate, etanercept, adalimumab, infliximab, leflunomide, cyclosporine, mycophénolate et tacrolimus) et les corticoïdes (prednisone et corticostéroïdes) car la spiruline active le système immunitaire, mais il n'existe aucune preuve certaine.
- les anticoagulants (coumadine, Préviscan®, héparine), les antiagrégants plaquettaires (clopidogrel, aspirine) et les AINS (diclofénac, ibuprofène et naproxène) car la spiruline ralentit la coagulation donc le risque de saignement augmente.

Il n'existe aucune interaction connue à ce jour avec des plantes, d'autres compléments alimentaires ou des aliments.

IV.3.4. Précautions d'emploi

Il existe quelques précautions d'emploi :

- en cas d'hémochromatose car la teneur en fer de la spiruline est élevée,
- concernant les femmes enceintes et allaitantes, à évaluer au cas par cas,

- en cas d’antécédents de crise de goutte ou de calculs rénaux. La spiruline a un haut contenu en acides nucléiques (ADN et ARN) de 4,2 à 6 % du poids de la matière sèche totale (2) qui en se dégradant produit de l'acide urique pouvant se précipiter en cristaux d'oxalate de calcium se déposant dans les articulations déclenchant des crises de goutte ou créant des calculs rénaux. Par précaution, ces derniers ne doivent pas dépasser 5 à 10g de spiruline par jour même si une étude conduite à l’hôpital Bichat à Paris sur des enfants et adultes dénutris, n’a montré aucune augmentation de l’urémie alors que les patients consommaient jusqu’à 100 g de spiruline par jour (5),
- les fumeurs doivent limiter l'utilisation à cause de l'apport β-carotène,
- en cas de dialyse et immunodépression,
- en cas de prise d'anticoagulants (AVK, NACO).

IV.3.5. Effets indésirables

Plusieurs effets secondaires graves ont été décrits mais restent rares. (cf III.6 : NUTRIVIGILANCE). Des études font apparaître des troubles d’ordre digestif (fréquence de 3-4 %) : ballonnements, accélération du transit. Ils surviennent surtout en début de cure et sont réversibles au bout de quelques jours. Afin de les éviter, le pharmacien peut conseiller d’augmenter progressivement la posologie les premiers jours, d’autant plus si la personne à un régime plutôt faible en fibres. D'autres effets secondaires sont possibles: des symptômes de type céphalées, fatigue, éruptions cutanées. Ces effets seraient dus à l’élimination des toxines de l’organisme et ne sont que transitoires. De la même façon, une augmentation progressive des doses permet d’éviter la survenue de ces derniers. De plus, de la fièvre ou des sueurs peuvent apparaître les premiers jours. Elles sont dues à la composition de la spiruline riche en protéines et nutriments qui font accélérer le métabolisme qui libère de la chaleur dans le corps et peut être ressentie comme de la fièvre.

IV.4.4. Conseils associés

Voici quelques conseils que le pharmacien devrait mentionner au patient lors de la délivrance de compléments alimentaire à base de spiruline :

- faire des cures de 3 semaines par mois à renouveler ;
- éviter la prise le soir à cause de l'effet stimulant ;
- avertir que la présence de pigments (phycocyanine et chlorophylle) peut colorer les selles en noir ou vert ;

- conseiller une prise avec de l'eau plate froide ou tiède et non avec des jus de fruits, boissons gazeuses, thé, café ou alcool car ces boissons pourraient détériorer les nutriments et enzymes de la spiruline ;
- pour la conservation : afin de préserver la qualité nutritionnelle de la spiruline, il vaut mieux la conserver dans un milieu loin de toute source de chaleur et de lumière directe ; à l'abri de l'humidité, et la consommer dans les trois mois après ouverture en refermant correctement l'emballage après chaque utilisation. En effet sur 3 mois, aucune variation sur les teneurs en lipides, protéines et glucides n'est observée; par contre au bout de 10 mois, on peut voir une légère augmentation du pH et une diminution du taux de protéines mais rien de statistiquement significatif, la spiruline reste stable dans le temps(111) ;
- augmenter progressivement les doses en commençant à 1 g par jour pour éviter la survenue d'effets indésirables cités précédemment.

TITRE : LA SPIRULINE : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES, RISQUES SANITAIRES ET CONSEILS À L'OFFICINE

CONCLUSION

Aliment consommé depuis des centaines d'années, la spiruline bénéficie d'une composition très riche et variée faisant les frais d'un fort engouement ces dernières années, en autres sur le marché des compléments alimentaires.

Présentée comme une « algue miracle aux mille vertus », cette cyanobactérie est souvent mise en avant dans les officines et magasins bio. Il nous semblait important de vérifier certaines activités thérapeutiques avancées par les fabricants et revendeurs.

Suite à nos recherches bibliographiques, il ressort qu'il existe des études cliniques mais leurs protocoles expérimentaux manquent parfois de rigueur scientifique, avec très souvent un faible échantillonnage. Il n'existe malheureusement aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique chez l'homme, l'effet du premier passage hépatique et de la barrière intestinale n'ayant pas été étudiés. Or les études chez l'animal ou *in vitro* ne garantissent pas un effet similaire chez l'homme, et ne doivent pas orienter à tort vers une efficacité clinique. Il est difficile de savoir si les études actuelles se traduiront plus tard par une utilisation clinique. Cependant le nombre de publications est en augmentation constante ces dernières années montrant un intérêt croissant pour la spiruline et son pigment, la phycocyanine.

Les résultats chez l'homme sont prometteurs concernant l'amélioration du profil lipidique, du statut nutritionnel et immunitaire, vis-à-vis de l'anémie ferriprive, l'hypertension, la rhinite allergique et le vieillissement oculaire. Il est observé une action bénéfique de la spiruline chez les enfants hyperactifs et les sportifs. De plus, cette cyanobactérie renforce la lutte contre le stress oxydant – source d'antioxydants –, et consolide les parois cellulaires et les neurones grâce aux acides gras essentiels. Il a été aussi observé d'autres actions : elle détoxifie l'organisme des métaux lourds, prévient du vieillissement et du cancer, agit sur les maladies cardio-vasculaires et sur le syndrome métabolique.

Grâce à son forte teneur en oligo-éléments, minéraux, vitamines, enzymes et pigments, la spiruline est utile pour renforcer la qualité de l'alimentation dans les pays « riches » – baisse de la qualité nutritionnelle des plats industriels –, ou dans les pays en développement – lutte contre la malnutrition.

Sur le plan de la sécurité sanitaire, la spiruline est un aliment sûr, exempt de métaux lourds

et de toxines si sa provenance est connue.

Il existe quelques contre-indications et précautions d'emploi : phénylcétonurie, hyperparathyroïdie, maladie auto-immune, prise d'anticoagulants, d'immunosuppresseurs, hémochromatose, antécédents de crise de goutte ou de calculs rénaux, dialyse et fumeurs.

Les spiruliniers ont bien compris le potentiel économique de la spiruline, leur nombre ayant été multiplié par dix ces cinq dernières années en France.

Dans une société qui se tourne de plus en plus vers le naturel, pour se nourrir et se soigner, la spiruline se présente comme un aliment santé d'avenir.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 3 juin 2016

LE DOYEN | **LE PRÉSIDENT DE LA THESE**

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SEVE | **Dr Serge KRIVOBOK**

BIBLIOGRAPHIE

1. Habib MAB. (2008) A review on culture, production and use of *Spirulina* as food for humans and feeds for domestic animals and fish. 33 p Disponible sur ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/011/i0424e/i0424e00.pdf (dernière consultation mars 2016)

2. Mahavir J. SPIRULINA: THE BENEFICIAL ALGAE. Disponible sur: http://www.academia.edu/6281391/SPIRULINA_THE_BENEFICIAL_ALGAE (dernière consultation le 15 mars 2016)

3. Dargent L. *Spirulina plaensis* et ses constituants intêrets nutritionnels et activités thérapeutiques. 175p Thèse disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_LAURENT-DARGENT_JONATHAN.pdf (dernière consultation mars 2016)

4. Morin L. (14 sept 2014) Microalgue: La spirale vertueuse. *Libération* disponible sur http://www.liberation.fr/futurs/2014/09/14/microalgue-la-spirale-vertueuse_1100314

5. Dr Dupire J. (2011). La spiruline un super aliment. 151p

6. Charpy L., Langlade M-J, Alliod R (2008). La spiruline peut-elle être un atout pour la santé et le développement en Afrique. Disponible sur http://www.plancton-du-monde.org/fileadmin/documents/IRD_spiruine_atout_developpement_afrique.pdf (dernière consultation : mai 2016)

7. Otleş S, Pire R. (2001) Fatty acid composition of *Chlorella* and *Spirulina* microalgae species. *J AOAC Int.* **84**: 1708-14.

8. Patel S, Goyal A. (2013) Current and prospective insights on food and pharmaceutical applications of spirulina. *Curr. Trends Biotechnol. Pharm.* p.681-95.

9. Deng R, Chow T-J. (2010) Hypolipidemic, Antioxidant and Antiinflammatory Activities of Microalgae. *Spirulina*. *Cardiovasc Ther*.**28** : 33-45

10. Debon A. (2015) Spiruline et syndrome métabolique. Disponible sur: http://www.dietetique-lyon.fr/la-spiruline-dans-le-traitement-du-pre-diabete/

11. Park HJ, Lee YJ et coll. (2008) A randomized double-blind, placebo-controlled study to establish the effects of *spirulina* in elderly Koreans. *Ann Nutr Metab*.**52** : 322-8

12. Torres-Duran PV, Ferreira-Hermosillo A, Juarez-Oropeza MA. (2007) Antihyperlipemic and antihypertensive effects of *Spirulina maxima* in an open sample of Mexican population: a preliminary report. *Lipids Health Dis*. p.6-33.

13. Karkos PD, Leong SC, et coll. (2011) *Spirulina* in Clinical Practice: Evidence-Based Human Applications. *Evid-Based Complement Altern Med* Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136577/ (dernière consultation le 1 mars 2016)

14. Ngo-Matip M.-E., Pieme C. A.et coll. (2015) Impact of daily supplementation of *Spirulina platensis* on the immune system of naïve HIV-1 patients in Cameroon: a 12-

months single blind, randomized, multicenter trial. *Nutr. J.* **14** : 7. Disponible sur http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4508814/ dernière consultation le 15 mars 2016

15. Samuels R, Mani UV, Iyer UM, Nayak US. (2002) Hypocholesterolemic effect of *spirulina* in patients with hyperlipidemic nephrotic syndrome. *J Med Food.* **2**:91-6.

16. Lee EH, Park J-E, Choi Y-J, Huh K-B, Kim W-Y (2008). A randomized study to establish the effects of *spirulina* in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutr Res Pract*. **4** : 295-300.

17. Mazokopakis EE, Starakis IK, et coll. (2014) The hypolipidaemic effects of *Spirulina* (*Arthrospira platensis)* supplementation in a Cretan population: a prospective study. *J Sci Food Agric*. **94** : 432-7.

18. Torres-Durán PV, Ferreira-Hermosillo A,et coll. (2012) Effect of *Spirulina maxima* on Postprandial Lipemia in Young Runners: A Preliminary Report. *J Med Food*. **15** : 753-7.

19. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, et coll (2014) The hepatoprotective and hypolipidemic effects of *Spirulina (Arthrospira platensis)* supplementation in a Cretan population with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective pilot study. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. **27**: 387-94.

20. Hills C. (1980) The secrets of Spirulina Medical Discoveries Of the Japanese Doctors.

21. Mani UV, Desai S, Iyer U.(2000) Studies on the Long-Term Effect of *Spirulina* Supplementation on Serum Lipid Profile and Glycated Proteins in NIDDM Patients. *J Nutraceuticals Funct Med Foods.* **2** :25-32.

22. Marcel A-K, Ekali LG, Eugene S, et coll. (2011) The Effect of *Spirulina platensis* versus Soybean on Insulin Resistance in HIV-Infected Patients: A Randomized Pilot Study. *Nutrients.* **3** : 712-24.

23. Horrobin DF. (1992) the use of gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Agents Actions Suppl*. **37**:120-44.

24. Hug C, von der Weid D. La spiruline dans la lutte contre la malnutrition. 2011 Disponible sur: http://www.antenna.ch/medias/Spiruline-Bilan-et-perspectives.pdf (dernière consultation le 13 octobre 2015)

25. L'alimentation en EHPAD. *Les Echos,* article du 20 février 2002

26. Azabji-Kenfack M, Dikosso SE, et coll. (2011) Potential of *Spirulina Platensis* as a Nutritional Supplement in Malnourished HIV-Infected Adults in Sub-Saharan Africa: A Randomised, Single-Blind Study. *Nutr Metab Insights*. **4** :29-37.

27. Simpore J, Kabore F, et coll. (2006) Nutrition rehabilitation of undernourished children utilizing *Spiruline* and Misola. *Nutr J.* **5**:3.

28. Branger B, Cadudal J., et coll. (2003) La spiruline comme complément alimentaire dans la malnutrition du nourrisson au Burkina-Faso. *Arch Pédiatrie*. **10** :424-31.

29. Charpy L, Langlade MJ, Alliod R. (2008) La Spiruline peut-elle être un atout pour la santé et le développement en Afrique? Disponible sur: http://www.plancton-du-monde.org/fileadmin/documents/IRD_spiruine_atout_developpement_afrique.pdf (dernière consultation le 12 mars 2016)

30. Chamorro G, Salazar M, et coll. (2002) Actualización en la farmacología de *Spirulina (Arthrospira),* un alimento no convencional. *Arch Latinoam Nutr*. **52** : 232-40.

31. Simsek N, Karadeniz A, Kalkan Y, Keles ON, Unal B. (2009) *Spirulina platensis* feeding inhibited the anemia- and leucopenia-induced lead and cadmium in rats. *J Hazard Mater*. **164** : 1304-9.

32. Thaakur SR, Pushpakumari B. (2007) Influence of *spirulina* on the phenytoin induced haematological changes. *Anc Sci Life*. **26** :9-15.

33. Ismail MF, Ali DA, Fernando A, et coll. (2009) Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by *Spirulina*. *Int J Biol Sci*. **5** :377-87.

34. Saini MK, Sanyal SN. (2014) Targeting angiogenic pathway for chemoprevention of experimental colon cancer using C-phycocyanin as cyclooxygenase-2 inhibitor. *Biochem Cell Biol Biochim*. **92** :206-18.

35. Saini MK, Vaish V, Sanyal SN. (2013) Role of cytokines and Jak3/Stat3 signaling in the 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced rat model of colon carcinogenesis: early target in the anticancer strategy. *Eur J Cancer Prev* **22** :215-28.

36. Saini MK, Sanyal SN. (2012) PTEN regulates apoptotic cell death through PI3-K/Akt/GSK3β signaling pathway in DMH induced early colon carcinogenesis in rat. *Exp Mol Pathol*. **93**: 135-46.

37. Rothwell PM, Wilson M, Elwin C-E, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et coll.(2010) Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet Lond Engl*. p 1741-50

38. McCarty MF. (2012) Minimizing the cancer-promotional activity of cox-2 as a central strategy in cancer prevention. *Med Hypotheses*. **78** : 45-57.

39. Houston M .(2002) The Potential Application of *Spirulina (Arthrospira)* as a Nutritional and Therapeutic Supplement in Health Management. Disponible sur: http://biomatsa.com/uploads/spirulinareprintJANA.pdf (dernière consultation le 19 oct 2015)

40. Chen WT-L, Yang T-S, Chen H-C, Chen H-H, Chiang H-C, Lin T-C, et coll. (2014) Effectiveness of a novel herbal agent MB-6 as a potential adjunct to 5-fluoracil-based chemotherapy in colorectal cancer. *Nutr Res N Y N*. **34** :585-94.

41. Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity by Spirulina in rats. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16552571 dernière consultation le 12 mars 2016

42. Karadeniz A, Yildirim A,et coll.(2008) *Spirulina platensis* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Phytother Res*. **22** : 1506-10.

43. Khan M, Varadharaj S, et coll. (2006) C-phycocyanin ameliorates doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in adult rat cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. **1**: 9-20.

44. Khan M, Shobha JC, et coll. (2005) Protective effect of *Spirulina* against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Phytother Res*. **12** : 1030-7.

45. Hirahashi T, Matsumoto M, Hazeki K, Saeki Y, Ui M, Seya T (2002). Activation of the human innate immune system by *Spirulina*: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of *Spirulina platensis*. *Int Immunopharmacol*. p.423-34.

46. Tang G, Suter PM. (2011) Vitamin A, nutrition, and health values of algae: *Spirulina*, *Chlorella*, and *Dunaliella*. *J Pharm Nutr Sci* Disponible sur: http://www.lifescienceglobal.com/pms/index.php/jpans/article/view/61 dernière consultation le 5 octobre 2015

47. Selmi C, Leung PS, et coll. (2011) The effects of *Spirulina* on anemia and immune function in senior citizens. *Cell Mol Immunol*. **8** : 248-54.

48. Sevulla I, N Aguiree.(1995) Study on the Effets of Super Blue Green Algae.

49. Jarratt CJ et coll. (1995) The children and Algae Report, Center for Family Wellness Study, Harvard.

50. L'hypertension artérielle. Disponible sur: http://www.ameli-sante.fr/hypertension-arterielle/quest-ce-que-lhypertension-arterielle.html (dernière consultation le 6 mars 2016).

51. Ichimura M, Kato S, et coll. (2013) Phycocyanin prevents hypertension and low serum adiponectin level in a rat model of metabolic syndrome. *Nutr Res*. **33**: 397-405.

52. McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. (2010) Potential complementarity of high-flavanol cocoa powder and *spirulina* for health protection. *Med Hypotheses*.**74** : 370-3.

53. Sasaki S, Inoguchi T.(2012) The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Vascular Complications. *Diabetes Metab J*. **36**: 255.

54. Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. (1996) A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*: *in vitro* and *ex vivo* evaluation of anti-herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Res Hum Retroviruses*. **12**: 1463-71.

55. Hernández-Corona A, Nieves I, et coll. (2002) Antiviral activity of *Spirulina maxima* against herpes simplex virus type 2. *Antiviral Res.* **56** : 279-85.

56. Inhibitory activities of microalgal extracts against Epstein-Barr virus DNA release from lymphoblastoid cells. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21528487 dernière consultation le 4 avril 2016.

57. Shih S-R, Tsai K-N, Li Y-S, Chueh C-C, Chan E-C. (2003) Inhibition of enterovirus

71-induced apoptosis by allophycocyanin isolated from a blue-green alga *Spirulina platensis*. *J Med Virol*. **70** : 119-25.

58. Ayehunie S, Belay A, Baba TW, Ruprecht RM. (1998) Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis (Arthrospira platensis). J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*. **18** : 7-12.

59. Mader J, Gallo A, Schommartz T,et coll. (2016) Calcium spirulan derived from *Spirulina platensis* inhibits herpes simplex virus 1 attachment to human keratinocytes and protects against herpes labialis. *J Allergy Clin Immunol*. **137**: 197-203

60. OMS, Informations Hépatite C. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr (dernière consultation le 3 avril 2016)

61. Yakoot M, Salem A. (2012) *Spirulina platensis* versus silymarin in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. A pilot randomized, comparative clinical trial. *BMC Gastroenterol*. p.12-32.

62. Băicuş C, Tănăsescu C. (2002) Chronic viral hepatitis, the treatment with *spiruline* for one month has no effect on the aminotransferases. *Romanian J Intern Med*. **40** : 89-94.

63. Teas J, Irhimeh MR. (2012) Dietary algae and HIV/AIDS: proof of concept clinical data. *J Appl Phycol*. **24** :575-82.

64. Grobler L, Siegfried N, et coll. (2013) Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*.

65. Kalafati M, Jamurtas AZ. (2010) Ergogenic and antioxidant effects of *spirulina* supplementation in humans. *Med sci sports exerc.***42:** 142-51

66. Lu H-K, Hsieh C-C et coll. (2006) Preventive effects of *Spirulina platensis* on skeletal muscle damage under exercise-induced oxidative stress. *Eur J Appl Physiol*. **98** :220-6.

67. Evets L et coll. (1994) Means to normalize the levels of immunoglobulin E, using the food supplement *Spirulina*. *Grodenski State Medical*

68. Pascaud M.(1993) The essential polyunsatured fatty acids of *Spirulina* and our immune response. *Bulletin de l'Institut Océanographique Monaco*.

69. Kim HM, Lee EH, Cho HH, Moon YH. (1998) Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions in rats by *spirulina*. *Biochem Pharmacol*. **55**: 1071-6.

70. Labhe RU, Mani UV et coll. (2001) The Effect of *Spirulina* in the Treatment of Bronchial Asthma. *J Nutraceuticals Funct Med Foods*. **3**: 53-60.

71. Cingi C, Conk-Dalay M, Cakli H, Bal C. (2008) The effects of *spirulina* on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. **265** : 1219-23.

72. Chen L, Zhang S, Huang D, Tan J, He S. (2005) Experimental study of *spirulina platensis* in treating allergic rhinitis in rats. **30** : 96-8.

73. Mao TK, Van de Water J, Gershwin ME. (2005) Effects of a *Spirulina*-based dietary supplement on cytokine production from allergic rhinitis patients. *J Med Food.* **8**: 27-30.

74. Alissa EM, Ferns GA. (2011) Heavy Metal Poisoning and Cardiovascular Disease. *J Toxicol*. P.1-21.

75. Al-Dhabi NA. (2013) Heavy metal analysis in commercial *Spirulina* products for human consumption. *Saudi J Biol Sci*. **20** : 383-8.

76. Moon KA, Guallar E et coll. (2013) Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. **159** : 649-59.

77. Houston MC. (2011) Role of Mercury Toxicity in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Stroke. *J Clin Hypertens*. **13** : 621-7.

78. Guallar E, Sanz-Gallardo MI et coll. (2002) Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. **347**: 1747-54.

79. Misbahuddin M, Islam AZMM,et coll. (2006) Efficacy of *spirulina* extract plus zinc in patients of chronic arsenic poisoning: a randomized placebo-controlled study. *Clin Toxicol Phila Pa*. **44** : 135-41.

80. Études cliniques du laboratoire Marcus Rohrer. Disponible sur: http://www.marcusrohrerspirulina.be/fr/informations/tudes-cliniques/ (dernière consultation en mars 2016)

81. Johnson EJ. (2010) Age-related macular degeneration and antioxidant vitamins: recent findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. **13**: 28-33.

82. Yu B, Wang J, Suter PM et coll. (2012) *Spirulina* is an effective dietary source of zeaxanthin to humans. *Br J Nutr*. **108** : 611-9.

83. Ferreira-Hermosillo A, Torres-Duran PV, et coll. (2010) Hepatoprotective effects of *Spirulina maxima* in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a case series. *J Med Case Reports.* **4**:103.

84. Baicus C, Baicus A. (2007) *Spirulina* did not ameliorate idiopathic chronic fatigue in four N-of-1 randomized controlled trials. *Phytother Res*. **21** : 570-3.

85. Guo J-P, Yu S, McGeer PL.(2010) Simple in vitro assays to identify amyloid-beta aggregation blockers for Alzheimer's disease therapy. *J Alzheimers Dis JAD*. **19**: 1359-70.

86. Presse N, Shatenstein B, Kergoat M-J, Ferland G.(2008) Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*. **108**: 2095-9.

87. Morris M, Evans DA, Bienias JL, et coll. (2003) Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident alzheimer disease. *Arch Neurol.* **60** : 940-6.

88. McCarty MF. (2012) Marinobufagenin and cyclic strain may activate endothelial NADPH oxidase, contributing to the adverse impact of salty diets on vascular and cerebral health. *Med Hypotheses*. **78** : 191-6.

89. Becher PG, Beuchat et coll. (2005) Nostocarboline: isolation and synthesis of a new cholinesterase inhibitor from Nostoc 78-12A. *J Nat Prod.* **68**:1793-5.

90. Mercer LD, Kelly BL, Horne MK, Beart PM. (2005) Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: investigations in primary rat mesencephalic cultures. *Biochem Pharmacol*. **69** : 339-45.

91. Lako J, Trenerry C. Total antioxidant capacity and selected flavonols and carotenoids of some Australian and Fijian fruits and vegetables. *Asia Pacifc Journal Of Clinical Nutrition*. Disponible sur: http://connection.ebscohost.com/c/articles/34013619/total-antioxidant-capacity-selected-flavonols-carotenoids-some-australian-fijian-fruits-vegetables (dernière consultation le 18 oct 2015)

92. Pabon MM, Jernberg JN, et coll. (2012) A *spirulina*-enhanced diet provides neuroprotection in an α-synuclein model of Parkinson's disease. *PloS One*

93. Chamorro G, Pérez-Albiter M,et coll. (2006) *Spirulina maxima* pretreatment partially protects against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity. *Nutr Neurosci.* **9** : 207-12.

94. McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. (2010) Oral phycocyanobilin may diminish the pathogenicity of activated brain microglia in neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses.* **74** : 601-5.

95. Remirez D, González R, et coll (2002) Inhibitory effects of *Spirulina* in zymosan-induced arthritis in mice. *Mediators Inflamm*. **11**: 75-9.

96. Reddy CM, Bhat VB, Kiranmai G, et coll (2000). Selective inhibition of cyclooxygenase-2 by C-phycocyanin, a biliprotein from *Spirulina platensis*. *Biochem Biophys Res Commun.* **277** : 599-603.

97. Romay C, Ledón N, González R. (1999) Phycocyanin extract reduces leukotriene B4 levels in arachidonic acid-induced mouse-ear inflammation test. *J Pharm Pharmacol.* **51** : 641-2.

98. Remirez D, Ledón N, González R.(2002) Role of histamine in the inhibitory effects of phycocyanin in experimental models of allergic inflammatory response. *Mediators Inflamm.* **11**: 81-5.

99. Shih C-M, Cheng S-N, Wong C-S, Kuo Y-L, Chou T-C. (2009) Antiinflammatory and antihyperalgesic activity of C-phycocyanin. *Anesth Analg* **108** : 1303-10.

100. Kim N-H, Jeong H-J, Lee J-Y, Go H, Ko S-G, Hong S-H, et coll. (2008) The effect of hydrolyzed *Spirulina* by malted barley on forced swimming test in ICR mice. *Int J Neurosci.* **118** : 1523-33.

101. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. (2005) Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol*. **5**: 596-603.

102. Abdel-Daim MM, Farouk SM, Madkour FF, Azab SS. (2015) Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Spirulina platensis* in comparison to *Dunaliella salina* in acetic acid-induced rat experimental colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. **37**: 126-39.

103. Loke MF, Lui SY, Ng BL, Gong M, Ho B. (2007) Antiadhesive property of microalgal polysaccharide extract on the binding of *Helicobacter pylori* to gastric mucin. *Immunol Med Microbiol*. **50** : 231-8.

104. Cha B-G, Kwak HW, Park AR, Kim SH, Park S-Y, Kim H-J, et coll. (2014) Structural characteristics and biological performance of silk fibroin nanofiber containing microalgae *Spirulina* extract. *Biopolymers.* P.307-18.

105. Hayakawa Y, Hayashi T, et coll. (1996) Heparin cofactor II-dependent antithrombin activity of calcium spirulan. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. **7**: 554-60.

106. Hayakawa Y, Hayashi T et coll. (1997) Calcium spirulan as an inducer of tissue-type plasminogen activator in human fetal lung fibroblasts. *Biochim Biophys Acta*. P.241-7.

107. Madhyastha HK, Radha KS, Sugiki M, Omura S, Maruyama M.(2006) Purification of c-phycocyanin from *Spirulina fusiformis* and its effect on the induction of urokinase-type plasminogen activator from calf pulmonary endothelial cells. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* **13** : 564-9.

108. Chen H, Pan S. (2005) Bioremediation potential of *spirulina*: toxicity and biosorption studies of lead. J *Zhejiang Univ Sci*. **6** : 171-4.

109. Dr Vidalo J-L. (2012) Spiruline, L'algue bleue de santé et de prévention. *étidions du dauphin*. 325 p.

110. Hwang YO, Park SG, Park GY, Choi SM, Kim MY. (2010) Total arsenic, mercury, lead, and cadmium contents in edible dried seaweed in Korea. *Food Addit Contam.* **1** : 7-13.

111. Ali A. Al-Homaidan. (2006) Heavy Metal levels in Saudi Arabian *Spirulina*. *Pakistan Journal Of Biological*. P.1-4

112. Vicat J-P, Doumnang Mbaigane J-C, Bellion Y. (2014) Teneurs en éléments majeurs et traces de spirulines *(Arthrospira platensis)* originaires de France, du Tchad, du Togo, du Niger, du Mali, du Burkina-Faso et de République centrafricaine. *C R Biol.* P.44-52.

113. Vitamine A, Effet Indésirable, Surdosage. Disponible sur: http://www.nutri-facts.org/fra/vitamines/vitamine-a-retinol/securite/ (dernière consultation le 6 mars 2016)

114. Large_Scale_Nutritional_Supplementation. Disponible sur: http://www.amm-mcrc.org/Publications/CVS_Monographs/Large_Scale_Nutritional_Supplementation.pdf (dernière consultation le 30 nov 2015].

115. Wang J, Wang Y, Wang Z, Li L, Qin J, Lai W, et coll (2008). Vitamin A equivalence of *spirulina* β-carotene in Chinese adults as assessed by using a stable-isotope reference

method. *Am J Clin Nutr.* **87** : 1730-7.

116. Gilroy DJ, Kauffman KW, Hall RA, Huang X, Chu FS. (2000) Assessing potential health risks from microcystin toxins in blue-green algae dietary supplements. *Environ Health Perspect*. **108** : 435-9.

117. Vichi S, Lavorini P, Funari E, Scardala S, Testai E.(2012) Contamination by Microcystis and microcystins of blue–green algae food supplements (BGAS) on the italian market and possible risk for the exposed population. *Food Chem Toxicol*. P.4493-9.

118. Jiang Y, Xie P, Chen J, Liang G. (2008) Detection of the hepatotoxic microcystins in 36 kinds of cyanobacteria *Spirulina* food products in China. *Food Addit Contam* . **25** : 885-94.

119. McCarron P, Logan AC, Giddings SD, Quilliam MA. (2014) Analysis of β-N-methylamino-L-alanine (BMAA) in *spirulina*-containing supplements by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Aquat Biosyst*. **10** : 50-55

120. Marles RJ, Barrett ML, Barnes J,et coll.(2011) United States Pharmacopeia Safety Evaluation of *Spirulina*. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **51** : 593-604.

121. Kraigher O, Wohl Y, Gat A, Brenner S. (2008) A mixed immunoblistering disorder exhibiting features of bullous pemphigoid and pemphigus foliaceus associated with *Spirulina* algae intake. *Int J Dermatol*. **47** : 61-3.

122. Avis de l'ANSES relatif à un cas d'allergie à un complément alimentaire contenant de la spiruline . Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014sa0059.pdf (Dernière consultation le 27 sept 2015).

123. Pétrus M, Assih L, Horen B, Lapebie P, Trigatti A, Culerrier R, et coll (2010). Premier cas d'allergie à la spiruline chez un enfant de treize ans. *Rev Fr Allergol*. P.470-2.

124. Mazokopakis EE, Karefilakis CM et coll. (2008) Acute rhabdomyolysis caused by *Spirulina (Arthrospira platensis). Phytomedicine*. **15** : 525-7.

125. base de données TOXNET, disponible sur: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2 (dernière consultation le 16 mars 2016)

ANNEXES

Annexe 1

Charte d'engagement des spiruliniers de France, du 16 avril 2014

Le spirulinier est attentif à la qualité de sa production

- Il s'engage à respecter le Guide de Bonnes Pratiques et d'Hygiène élaboré par la Fédération des Spiruliniers de France.
- Il est en conformité avec la réglementation sanitaire en vigueur (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France).
- Il procède à des analyses qualité réalisées par un laboratoire agréé COFRAC.
- Il accepte des visites de conseil réalisées par des confrères expérimentés dans le cadre d'un parrainage et désignés par le collège de la FSF.

Le spirulinier est respectueux de l'environnement

- Il met en œuvre une démarche compatible avec le développement durable.
- Il met en place des techniques permettant de limiter les dépenses énergétiques.

Le spirulinier respecte les consommateurs

- Il pratique une action commerciale orientée vers la satisfaction du client.
- Il donne des informations sérieuses, justes et adaptées.
- Il privilégie la relation directe avec le consommateur final.
- Il fait preuve d'éthique et de transparence envers le client et la Fédération, par exemple en annonçant la commercialisation, complémentaire à sa production propre, de spiruline non produite sur place par un étiquetage clair.
- Il ouvre son lieu de production à ses confrères et aux visiteurs.
- Il signale à la Fédération les évènements susceptibles de nuire à l'image de la spiruline en général et des spiruliniers en particulier.

Le spirulinier est actif dans la solidarité et *l'entraide*

- Il s'inscrit dans une démarche de coopération et d'entraide entre producteurs (pas de dépréciation).
- Il s'abstient de tout dépôt de brevet risquant de gêner le développement de la culture artisanale de spiruline. En aucun cas le « secret industriel » ne pourra être évoqué dans ses échanges avec d'autres adhérents.
- Il participe de son mieux au développement de la culture artisanale de spiruline partout dans le monde et surtout là où sévit la malnutrition.

Source : http://www.spiruliniersdefrance.fr/spip.php?article32, dernière consultation le 16 mai 2015

Annexe 2

Tableau 6
Teneurs en éléments majeurs (Si–P en g/kg) et traces (As–Zr en ppm) des spirulines cultivées au Togo (To16), au Niger (Ni17), au Mali (Ma18), au Burkina-Faso (Bu20) et en République centrafricaine (Ca28).

	To16	Ni17	Ma18	Bu20	Ca28
Teneurs en g/kg Si–P					
Si	5,76	1,35	0,65	3,81	2,91
Al	0,97	0,31	0,17	0,86	0,39
Fe	1,26	0,51	0,35	0,78	0,69
Mn	0,031	0,023	0,023	0,031	0,031
Mg	2,93	2,83	3,19	5,27	2,96
Ca	2,44	0,96	0,94	3,57	1,39
Na	12,64	12,91	24,77	11,74	15,41
K	20,87	15,08	17,87	14,89	16,87
Ti	0,07	< 0,03	< 0,03	0,04	0,04
P	7,18	11,54	15,74	10,13	10,20
Teneurs en ppm As–Zr					
As	< 2,52	< 2,52	< 2,52	< 2,52	< 2,52
Ag	< 0,06	0,07[a]	0,07[a]	< 0,06	< 0,06
Ba	9,81	3,55	2,49	12,04	5,98
Be	< 0,13	< 0,13	< 0,13	< 0,13	< 0,13
Bi	< 0,33	< 0,33	< 0,33	< 0,33	< 0,33
Cd	< 0.05	0.98	0.12	< 0.05	< 0.05
Ce	0,762	2,628	4,425	1,628	0,527
Co	0,65	0,44	0,37	0,52	0,26
Cr	< 1,33	< 1,33	< 1,33	6,35	< 1,33
Cs	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04
Cu	10,91	5,59	4,22[a]	4,18	1,83[a]
Dy	0,044	0,061	0,108	0,089	0,025
Er	0,025	0,029	0,041	0,050	0,016
Eu	0,014	0,025	0,062	0,032	0,008
Ga	0,27	< 0,24	< 0,24	0,38	< 0,24
Gd	0,040	0,082	0,176	0,118	0,023
Ge	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10
Hf	0,07	0,10	0,05	0,08	0,08
Hg	0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Ho	0,008	0,010	0,017	0,016	0,005
In	< 0,19	< 0,19	< 0,19	< 0,19	< 0,19
La	0,372	1,076	2,906	0,946	0,246
Li	0,69[a]	< 0,14	< 0,14	0,29[a]	0,29[a]
Lu	0,004	0,004	0,004	0,008	0,002
Mo	0,38	0,17	< 0,15	< 0,15	0,23
Nb	0,21	0,13	0,12	0,25	0,13
Nd	0,303	0,619	1,536	0,754	0,216
Ni	7,33	5,03[a]	5,96[a]	< 2,15	< 2,15
Pb	< 0,54	< 0,54	< 0,54	15,00	0,58
Pr	0,080	0,179	0,436	0,205	0,056
Rb	52,74	2,72	11,83	2,04	10,78
Sb	< 0,19	< 0,19	< 0,19	< 0,19	< 0,19
Sm	0,052	0,103	0,225	0,133	0,037
Sn	< 0,59	< 0,59	< 0,59	< 0,59	< 0,59
Sr	23,27	13,13	23,23	21,12	8,19
Ta	0,02	0,01	0,01	0,03	0,01
Tb	< 0,008	0,010	0,022	0,015	< 0,008
Th	0,08	0,07	0,06	0,30	0,07
Tm	0,004	0,004	0,005	0,007	0,002
U	0,10	0,23	0,07	0,13	< 0,01
V	2,83	< 0,31	< 0,31	< 0,31	< 0,31
W	< 0,13	< 0,13	< 0,13	< 0,13	< 0,13
Y	< 0,39	< 0,39	0,57	0,69	< 0,39
Yb	0,028	0,022	0,026	0,052	0,016
Zn	30,57	20,05	15,81	76,99	13,95
Zr	2,88	4,48	2,12	3,23	3,02

Analyses effectuées au SARM (Nancy).
[a] Analyses effectuées au LSH (Montpellier).

Teneurs en éléments majeurs et traces de spirulines (*Arthrospira platensis*) originaires de France de Vicat J-P, Doumnang Mbaigane J-C, Bellion Y. (111)

Annexe 3

Tableau 1
Teneurs en éléments majeurs (Si–P en g/kg) et traces (As–Zr en ppm) des spirulines cultivées en France.

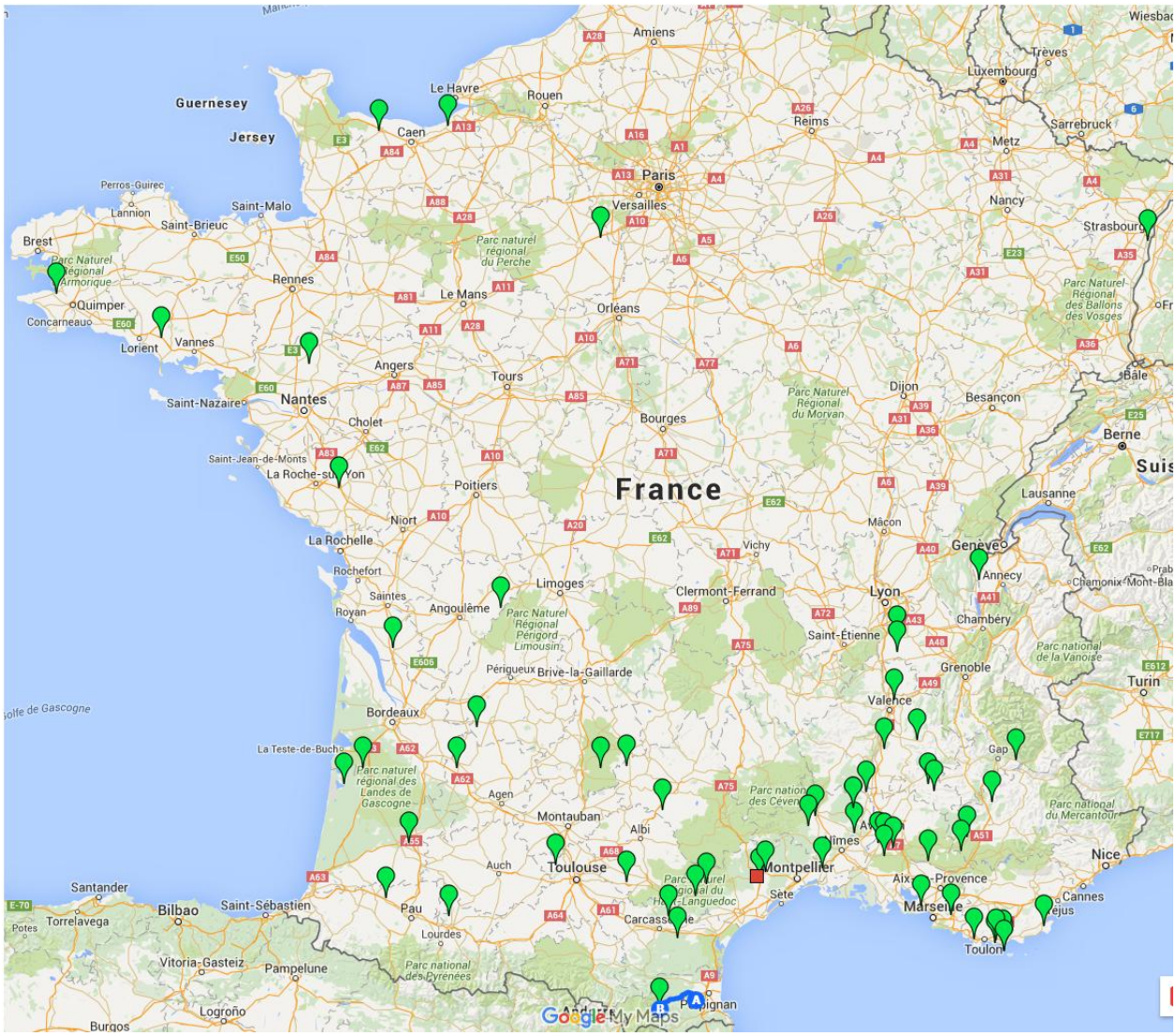
	Fr10	Fr12	Fr13	FR11	Fr11.1	Fr15.1	Littérature
Teneurs en g/kg Si–P							
Si	<0,23	<0,23	<0,23	<0,23	<0,23	<0,23	n.m.
Al	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	n.m.
Fe	0,31	0,53	0,54	0,36	0,34	0,34	0,22 [10]–2,016 [10]
Mn	0,070	0,009[a]	0,006[a]	0,005[a]	0,011	0,010	0,013 [13]–0,554 [12]
Mg	2,42	2,88	2,61	1,93	1,96	1,95	0,67 [12]–5,45 [13]
Ca	0,68	0,59	0,49	0,53	0,82	0,79	0,42 [13] - 26,10 [13]
Na	7,63	11,30	16,10	17,20	13,58	13,73	0,27[10]–54,3 [13]
K	16,67	19,78	21,38	17,83	15,35	15,25	2,33 [13]–19,36 [10]
Ti	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	n.m.
P	8,37	11,52	11,27	8,78	8,41	8,34	5,36[13]–23,07 [13]
Teneurs en ppm As–Zr							
As	<2,52	<2,52	<2,52	<2,52	<1,20	<1,20	0,05 [11]–8,5 [11]
Ag	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	n.m.	n.m.	0,076 [12]
Ba	<1,60	<1,60	3,87	<1,60	<1,50	<1,50	n.m.
Be	<0,13	<0,13	<0,13	<0,13	<1,00	<1,00	n.m.
Bi	<0,33	<0,33	<0,33	<0,33	<0,10	<0,10	n.m.
Cd	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,15	<0,15	n.d. [10]–0,7 [13]
Ce	<0,081	<0,081	<0,081	<0,081	<0,100	<0,100	0,637 [12]–8,21 [15]
Co	0,48	0,08	<0,08	<0,08	<0,40	<0,40	0,310 [7]–2,3 [10]
Cr	<1,33	<1,33	<1,33	<1,33	<5,00	<5,00	1,2 [10]–18,6 [7]
Cs	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	<0,15	<0,15	n.m.
Cu	9,61	4,69[a]	6,06	2,63[a]	<5,00	<5,00	2,6 [14]–69,6 [7]
Dy	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	0,21 [15]
Er	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	0,081 [15]
Eu	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	0,023 [7]–0,089 [15]
Ga	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,20	<0,20	n.m.
Gd	<0,016	<0,016	<0,016	<0,016	<0,020	<0,020	0,432 [15]
Ge	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	n.m.
Hf	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,04	<0,04	n.m.
Hg	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	n.d. [7]–24,4 [13]
Ho	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0443 [15]
In	<0,19	<0,19	<0,19	<0,19	<0,10	<0,10	n.m.
La	<0,069	<0,069	<0,069	<0,069	<0,050	<0,050	n.d. [7]–6,27 [15]
Li	<0,14	<0,14	<0,14	<0,14	n.m.	n.m.	n.m.
Lu	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0118 [15]
Mo	0,22	<0,15	<0,15	<0,15	<0,35	<0,35	n.d. [12]–7 [13]
Nb	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,06	<0,06	n.m.
Nd	<0,015	<0,015	<0,015	<0,015	<0,030	<0,030	2,48 [15]
Ni	<2,15	<2,15	4,93[a]	<2,15	<4,5	<4,5	n.d. [7]–15,0 [13]
Pb	<0,54	<0,54	<0,54	<0,54	2,63	2,75	1,3 [13]–12,9 [12]
Pr	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,010	<0,010	0,724 [15]
Rb	1,41	2,96	3,21	1,60	2,50	2,28	n.m.
Sb	<0,19	<0,19	<0,19	<0,19	<0,20	<0,20	n.d. [7]–0,14 [12]
Sm	<0,008	<0,008	<0,008	<0,008	<0,010	<0,010	0,060 [12]–0,354 [15]
Sn	<0,59	<0,59	<0,59	<0,59	<0,40	<0,40	n.m.
Sr	8,02	11,79	5,53	10,68	2,12	2,06	n.m.
Ta	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,02	<0,02	n.m.
Tb	<0,008	<0,008	<0,008	<0,008	<0,006	<0,006	0,045 [15]
Th	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,02	<0,02	n.m.
Tm	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,005	<0,005	0,0126 [15]
U	<0,01	0,01[a]	<0,01	0,01[a]	<0,04	<0,04	n.m.
V	<0,31	<0,31	<0,31	<0,31	<0,60	<0,60	n.d. [12]–3,4 [13]
W	<0,13	<0,13	<0,13	<0,13	<0,30	<0,30	n.m.
Y	<0,39	<0,39	<0,39	<0,39	<0,40	<0,40	1,02 [15]
Yb	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	0,067 [15]
Zn	16,88	66,70	44,33	18,13	<11,00	37,54	7,4 [13]–375 [12]
Zr	<0,96	<0,96	<0,96	<0,96	<1,30	<1,30	n.m.

Analyses effectuées au SARM (Nancy).
[a] Analyses effectuées au LSH (Montpellier). Spirulines cultivées dans les Pyrénées-Orientales (Fr10), le Var (Fr12), l'Hérault (Fr13), la Loire-Atlantique (Fr15.1), le Gard (Fr11 et Fr11.1). Teneurs minimales et maximales relevées dans la littérature d'après [7,10–15]. n.m., non mesuré ; n.d., non détecté.

Teneurs en éléments majeurs et traces de spirulines (*Arthrospira platensis*) originaires du Tchad, du Togo, du Niger, du Mali, du Burkina-Faso et de République centrafricaine de Vicat J-P, Doumnang Mbaigane J-C, Bellion Y.(111)

Annexe 4

Carte des spiruliniers en France,
Source : http://www.spiruliniersdefrance.fr/spip.php?article168, dernière consultation le 19 mai 2016



Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes.



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

THÈSE SOUTENUE PAR : Audrey MANET

TITRE : LA SPIRULINE : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES, RISQUES SANITAIRES ET CONSEILS À L'OFFICINE

RÉSUMÉ

Le marché des compléments alimentaires est en pleine expansion à l'officine, de nombreuses demandes des patients aboutissant à un conseil à base de compléments alimentaires: phytothérapie, micronutrition…

La spiruline, algue microscopique de composition riche et variée, est présentée comme ayant de nombreuses indications qu'il était intéressant de vérifier.

Cette composition lui confère de nombreuses indications pharmacologiques et thérapeutiques : Hypocholestérolémiant, hypoglycémiant, anti hypertenseur, aidant la lutte contre la malnutrition, l'anémie ferriprive, ayant un rôle préventif contre le cancer, renforçant le système immunitaire et le statut en antioxydants, luttant contre l'hyperactivité, ayant une action anti virale, améliorant l'endurance et les performances sportives, ayant un effet anti allergique, chélateur de métaux lourds, source de zéaxanthine, mais aussi anti-inflammatoire, et préventif de maladies neurodégénératives....

La spiruline peut être utilisée en toute sécurité, exempte de métaux lourds, de toxines et de bactéries et n'entraînant ni surdosage en vitamine A ni déficit en vitamine B12, seuls de rare cas d'effets indésirables existent.

Son conseil à l'officine est simplifié car cette algue peut être bénéfique à tout âge et présente peu de contre-indications, d'interactions médicamenteuses, de précautions d'emploi et d'effets secondaires.

MOTS-CLÉS : spiruline, *Spirulina platensis*, *Athrospira platensis*, nutrition, complément alimentaire, officine.

ADRESSE : *[Données à caractère personnel]*

FILIÈRE: Officine