



HAL
open science

L'utilisation des algues en pharmacie et parapharmacie

Lana Daude

► **To cite this version:**

Lana Daude. L'utilisation des algues en pharmacie et parapharmacie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03597458

HAL Id: dumas-03597458

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03597458v1>

Submitted on 4 Mar 2022

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 Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} juillet 2021
par
Lana DAUDE

L'UTILISATION DES ALGUES EN PHARMACIE ET PARAPHARMACIE

Directeur de thèse : **Mme PEYRODE Caroline**

Jury :

Président : **Mme Catherine FELGINES**

Maître de conférences des universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Brigitte VENNAT**

Professeur des universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Caroline PEYRODE

Maître de conférences des universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Pascal GIBERT

Pharmacien, Maître de stage,
Pharmacie Gibert-Burias, Riom



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} juillet 2021
par
Lana DAUDE

L'UTILISATION DES ALGUES EN PHARMACIE ET PARAPHARMACIE

Directeur de thèse : **Mme PEYRODE Caroline**

Jury :

Président : **Mme Catherine FELGINES**

Maître de conférences des universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Brigitte VENNAT**

Professeur des universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Caroline PEYRODE

Maître de conférences des universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Pascal GIBERT

Pharmacien, Maître de stage,
Pharmacie Gibert-Burias, Riom

Remerciements

A Mme Caroline PEYRODE,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour m'avoir accompagné durant ces longs mois de rédaction. Je vous remercie pour votre temps, votre patience et pour vos conseils.

A Mme Catherine FELGINES,

Pour avoir accepté de siéger en tant que Président de ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Mme Brigitte VENNAT,

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A M. Pascal GIBERT,

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury et de prendre sur votre temps pour cela.
Merci de m'avoir accueillie dans votre officine depuis mon tout premier stage.

A toute l'équipe de la Pharmacie Gibert-Burias,

M. et Mme Gibert, Florence, Soizic, Mélanie : merci pour ces années à vos côtés, merci d'avoir accompagné mes premiers pas dans le monde de la pharmacie, et de m'avoir appris tant de choses.

A mes parents et à mon frère,

Merci de m'avoir accompagné pendant ces études,
Merci pour votre soutien inconditionnel.

A mes grands-parents,

Merci pour votre soutien de toujours.

A Bénédicte, Marine, Maëlys, Chloé, Manue, et tous les amis que je ne peux pas citer,
Pour notre amitié précieuse, pour nos années d'études passées ensemble, pour votre présence
et nos fous rires, ce ne serait pas pareil sans vous.

A tous les pharmaciens, préparateurs en pharmacie et patients que j'ai rencontré,
Merci pour votre partage et vos enseignements.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des tableaux et figures	7
Liste des abréviations	9
Introduction	10
1. Généralités	11
1) Qu'est-ce qu'une algue ?	11
2) Classification.....	13
3) Composition des algues	14
a. Les polysaccharides	15
• Agars et Carraghénanes	15
• Alginates.....	18
• Autres : Fucoïdanes, Laminarines, Ulvanes	21
b. Les composés phénoliques	24
c. Les pigments.....	25
d. Les acides aminés et protéines	26
e. Les lipides	26
f. Les vitamines et minéraux.....	27
2. Utilisation pharmaceutique des algues	29
1) Propriétés de pansements gastriques.....	29
a. Rappels concernant le reflux gastro-œsophagien	29
• Physiopathologie.....	29

• Traitements	30
b. Alginate et pansements gastriques	32
2) Propriétés cicatrisantes	33
a. Rappels cicatrisation	33
b. Les différents types de pansements	35
c. Les pansements à base d'alginate	36
3) Propriétés hémostatiques	38
a. Rappels sur l'hémostase	38
b. Algues et pansements hémostatiques.....	39
• Historique.....	39
• Utilisation des propriétés hémostatiques en pharmacie.....	40
4) Propriétés laxatives	41
a. Les différents types de laxatifs.....	41
b. Propriétés laxatives des algues	43
5) Propriétés vermifuges	46
6) Propriétés de substitut osseux	47
7) Utilisation en galénique.....	49
a. Galénique médicamenteuse.....	49
b. Algues et galénique.....	50
3. Compléments alimentaires à base d'algues.....	53
1) Définition – Qu'est-ce qu'un complément alimentaire ?	53
2) Exemple de la Spiruline	54
a. Présentation.....	54
b. Histoire.....	55
c. Culture de la Spiruline	58

d. Aspect nutritionnel	59
3) Exemple des Chlorelles.....	61
4. Algues en cosmétiques et soins de la peau.....	65
1) La peau	65
• Structure de la peau.....	65
• Fonctions de la peau	66
• Peau et vieillissement cutané	66
2) Propriétés et utilisations des algues en cosmétique.....	67
a. Vieillissement cutané.....	68
b. Déshydratation et sècheresse cutanée.....	70
c. Acné	72
d. Cellulite	73
3) Utilisation des algues en tant qu'ingrédient dans les produits cosmétiques	73
4) Thalassothérapie	74
5. Perspectives et recherches.....	76
• Maladies neuro-dégénératives	76
• Bio-impression	76
• Propriétés anti-cancéreuses.....	76
• Propriétés antivirales	76
Conclusion	78
Bibliographie.....	80
Serment de Galien.....	95

Liste des tableaux et figures

➤ Figures :

Figure 1: Laminaria digitata, exemple de thalle	11
Figure 2: Schéma d'une macroalgue	12
Figure 3: Principes issus d'algues marines	14
Figure 4 : Gracilaria verrucosa	15
Figure 5: Structure de l'agarose	16
Figure 6: Structures des principales familles de carraghénanes	18
Figure 7: Photographie d'Ascophyllum nodosum et de Macrocystis pyrifera	19
Figure 8: Formules chimiques des monomères de l'acide alginique	19
Figure 9: Structures chimiques des différents blocs d'alginate	20
Figure 10: Procédé d'extraction des alginates depuis les algues brunes	20
Figure 11: Schéma du modèle "egg-box"	21
Figure 12: Ulva lactuca	23
Figure 13: Acide ulvanobiuronique de type A (gauche) et B (droite)	23
Figure 14: Structure du phénol	24
Figure 15: Structures de l'Eckol (A) et du Fucol (B)	25
Figure 16: Schéma explicatif du RGO	29
Figure 17: Recommandations de prise en charge du RGO chez l'adulte	31
Figure 18: Les phases de la cicatrisation	34
Figure 19: Recommandations d'utilisation des différents pansements	36
Figure 20: Algostéril mèches	37
Figure 21: Physiologie de l'hémostase primaire	39
Figure 22: Laminaria hyperborea	40
Figure 23: Exemple mèches hémostatiques Coalgan®	41
Figure 24: Recommandations relatives à la prise en charge de la constipation chez l'adulte .	43
Figure 25: Fucus vesiculosus	44
Figure 26: Gélules de fucus Naturactive®	45
Figure 27: Dragées Fuca®	45

Figure 28: Molécule d'acide kaïnique.....	46
Figure 29: Digenea simplex ou Makuri	46
Figure 30: Corallina officinalis	48
Figure 31: Les formes pharmaceutiques	49
Figure 32: Procédé de fabrication de microsphères d'alginate par émulsion/gélification	52
Figure 33: Spiruline au microscope x400	55
Figure 34: Spiruline souche Lonar (origine Inde)	55
Figure 35: Spiruline souche Paracas (origine Pérou)	55
Figure 36: Aztèques récoltant de la spiruline - Human nature, mars 1978 Peter T Furst	56
Figure 37: Illustration du Codex de Florence, Livre 11	57
Figure 38: Récolte de spiruline au lac Tchad	58
Figure 39: Séchage et découpage du Dihé par des femmes Kanembou.....	58
Figure 40: Valeurs nutritionnelles moyennes de la spiruline	60
Figure 41 : Equivalents nutritionnels de la spiruline	60
Figure 42: Chlorella vulgaris au microscope x1000	62
Figure 43 : Composition de Chlorella	63
Figure 44 : Schéma en coupe de la structure de la peau humaine	65
Figure 45 : Chondrus crispus	75
Figure 46 : Fucus vesiculosus	75

➤ **Tableaux :**

Tableau I : Classification simplifiée des algues	14
Tableau II : Classification simplifiée des polysaccharides.....	24
Tableau III : Principes actifs issus des algues avec intérêt en cosmétique anti-âge	69
Tableau IV : Composés d'origine algale avec intérêt anticellulite	73

Liste des abréviations

AMS : Micro Sphère d'Alginate

ANSES : Agence Nationale de la Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

HAS : Haute Autorité de Santé

MAAs : Mycosporine-like amino acid

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RGO : Reflux Gastro Œsophagien

RNP : Références Nutritionnelles pour la Population

Introduction

Les algues seraient l'une des premières, voire la première manifestation de la vie sur Terre. Certaines d'entre elles sont apparues il y a presque 4 milliards d'années et ont participé à l'apparition et au développement de la vie dans les mers et sur terre. Ces végétaux sont souvent mal connus, assez mal aimés et surtout considérés comme nuisibles et indésirables par la population générale. Cependant, les bienfaits des algues sont reconnus depuis des siècles en Asie et par les populations côtières de par le monde, qui les utilisent de manière empirique et traditionnelle. En Occident, l'exploitation et la valorisation de cette richesse n'est pas encore aussi développée. Malgré tout, les algues sont en réalité utilisées dans plus de domaines qu'on ne le croit et sous plus de formes que l'on ne le pense, et ce, notamment en pharmacie et parapharmacie.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons aux différentes utilisations des algues, tout d'abord au niveau pharmaceutique, en tant que principe actif et excipient, puis au niveau du complément alimentaire et enfin au niveau parapharmaceutique et cosmétologique. Nous verrons également que des recherches sont en cours quant à de nouvelles applications des algues et leurs potentielles utilisations futures.

1. Généralités

1) Qu'est-ce qu'une algue ?

L'étude des algues est une science appelée phycologie, et non pas « algologie » comme on pourrait le penser. Les algues représentent un embranchement à part du milieu végétal. Ce sont des végétaux chlorophylliens aquatiques ou des lieux humides, n'ayant ni feuilles, ni racines, ni vaisseaux, ni fleurs, ni graines, tels que les fucus ou la spirogyre. (1)

Les algues sont donc des organismes aquatiques et constituent un maillon essentiel de la chaîne alimentaire au niveau des mers et des océans. Elles se retrouvent dans les eaux salées, mais également en eau douce pour certaines espèces : dans les lacs, mares et ruisseaux. Les algues sont rares en milieu aérien et requièrent alors de l'humidité. (2)

Comme tout végétaux chlorophylliens, elles sont autotrophes et capables de produire de l'énergie via la réalisation de la photosynthèse.

On ne parle pas de feuilles chez les algues mais de thalles, qui correspondent au corps végétatif non différencié de l'algue. Le thalle peut être de taille très variable : quelques micromètres pour les plus petits, ceux des algues unicellulaires, et jusqu'à plusieurs mètres de longueur pour les plus longs. (Figure 1) Certaines algues possèdent également des flotteurs afin de rester à la surface et d'être à la lumière du soleil (nécessaire à la photosynthèse). (3)



Figure 1: *Laminaria digitata*, exemple de thalle

Les algues ont des couleurs de thalle très variées, dues à la présence ou non de pigments. On distingue ainsi trois grandes familles : les algues rouges, les algues vertes et les algues brunes, qui malgré leurs différences de couleur, possèdent toutes de la chlorophylle. Les macroalgues sont les algues qui sont les plus connues et les plus étudiées jusqu'à maintenant. Elles possèdent à leur base des crampons leur permettant de se fixer sur un support. Les crampons sont surmontés d'un pédoncule de longueur variable, le stipe. Elles absorbent leurs nutriments via leur thalle, qui est au contact de l'eau. L'algue se termine par une fronde qui peut se présenter sous forme de filaments, cordons ou lanières. (Figure2)

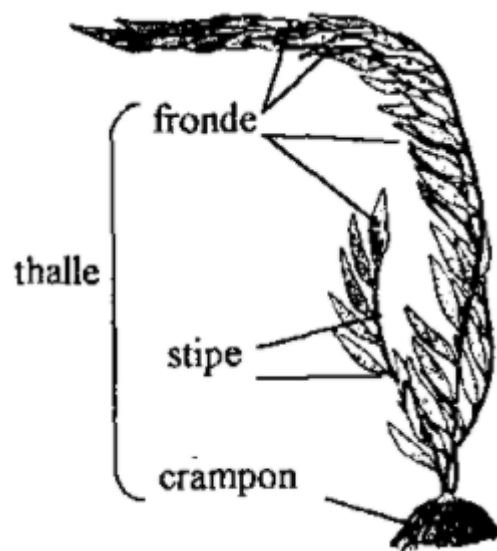


Figure 2: Schéma d'une macroalgue (4)

Cependant, les recherches s'orientent désormais également vers les microalgues, qui sont tellement variées qu'il n'en existe pas vraiment de modèle type : elles peuvent être procaryotes ou eucaryotes, pluri ou unicellulaires et sont capables de former des biofilms. Ce sont des organismes fonctionnant grâce à leur cellule unique. Leur taille se compte en micromètres et la plupart sont adaptées à la flottaison voire à la nage grâce à un ou plusieurs flagelles. (2,3)

2) Classification

Les algues, ou phycophytes, sont difficiles à classer sur le plan phylogénétique et taxonomique : en effet, elles ne forment pas un taxon en elles-mêmes, et sont souvent classées comme des végétaux aux côtés des lichens et des champignons en tant que Thallophytes. Ainsi, les algues sont des Thallophytes chlorophylliens. (2)

La difficulté à les classer vient du fait que les algues ne forment pas un ensemble homogène. En effet, certaines algues sont des procaryotes, c'est-à-dire unicellulaires et dépourvue de noyau, d'autres sont des eucaryotes, des algues généralement pluricellulaires avec un noyau défini dans chaque cellule. Certaines sont mobiles et d'autres non. Il existe des micro-algues de quelques micromètres et des macro-algues qui peuvent mesurer plusieurs mètres de long. La couleur et la répartition des pigments varient également. (5)

Les algues sont ainsi classées en groupes, seul un groupe est procaryote (les cyanobactéries), les autres algues étant eucaryotes (2,6) :

- Les algues bleues, (cyanobactéries) appartiennent au règne des Eubacteria et sont des procaryotes
- Les algues vertes, appartiennent à l'ensemble des Chlorophytae, peuvent être marines, d'eau douces ou encore aériennes
- Les algues rouges ou Rhodophytes, sont le taxon frère des Chlorophytae
- Les Euglénophyceae, sont des algues unicellulaires flagellées incolores
- Les Cryptophytae, sont des unicellulaires flagellés incolores aux plastes rouges ou bleus
- Les Haptophytae, sont des algues unicellulaires caractérisées par un organe particulier, l'haptonème
- Les algues brunes ou Phaeophyceae, dont les plus connues sont les algues brun-dorées ou Ochrophytae
- Les Diatomées, sont des algues unicellulaires avec coque externe en silice et sont retrouvées dans tous les milieux aquatiques
- Les Dinophytae, sont des algues unicellulaires souvent biflagellées

Procaryotes	Algues Bleues ou Cyanobactéries	
Eucaryotes	Algues Vertes ou Chlorophytae	
	Algues Rouges ou Rhodophytes	
	Algues Brunes ou Phaenophyceae	
	Algues unicellulaires :	Euglénophyceae Cryptophytae Haptophytae Dynophytae Diatomées

Tableau I : Classification simplifiée des algues

La classification des algues est très complexe du fait de la grande variabilité des végétaux qui la composent. La manière la plus commune de faire référence aux algues étant de séparer les grandes familles des algues rouges, vertes, brunes ou bleues et les algues unicellulaires.

3) Composition des algues

Les algues sont reconnues comme source de nombreux composés actifs et d'intérêt. Parmi eux, des hydrocolloïdes, des composés phénoliques, des pigments ou encore des vitamines et minéraux. (Figure3) (7–9)

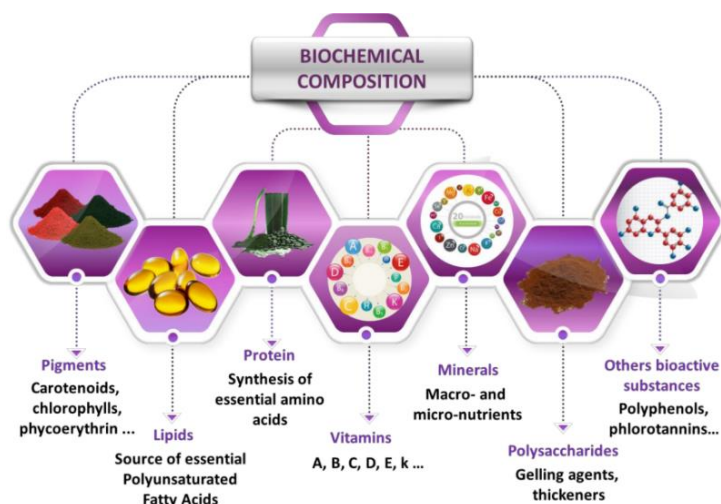


Figure 3: Principes issus d'algues marines (7)

a. Les polysaccharides

Les algues, et particulièrement les macro-algues, constituent la plus grande source d'hydrocolloïdes d'origine naturelle. Les hydrocolloïdes, ou phycocolloïdes, sont des polysaccharides, sulfatés ou non, capables de former des textures de type gel.

Ils servent de composés structurant pour les algues, et sont présents dans les parois de leurs cellules. Ils donnent une certaine forme, tenue et élasticité au thalle. (9)

Ces composés sont très intéressants dans les domaines pharmaceutique, agro-alimentaire ou encore cosmétiques, où ils sont utilisés en tant qu'agent texturant ou en tant que principe actif. (7–10)

- Agars et Carraghénanes

Les agars et les carraghénanes sont des galactanes, donc formés de galactose, et issus de la famille des algues rouges, les Rhodophytes. Ces deux composés sont proches sur le plan structurel.

- Agars

L'agar, aussi appelé agar-agar ou kanten, est un phycocolloïde extrait des algues rouges comme *Gelidium*, *Gracilaria* (Figure 4) et des micro-algues *Rhodella* et *Porphyridium*. (7,9,11)



Figure 4 : *Gracilaria verrucosa* (12)

L'agar est un polymère linéaire, formé de la répétition de deux sous-unités liées en alternance :

- Une sous-unité A, (1,3) β -D-galactopyranose
- Une sous-unité B, (1,4) α -L-galactopyranose ou pouvant aussi exister sous la forme (3,6) anhydro- α -L- galactose

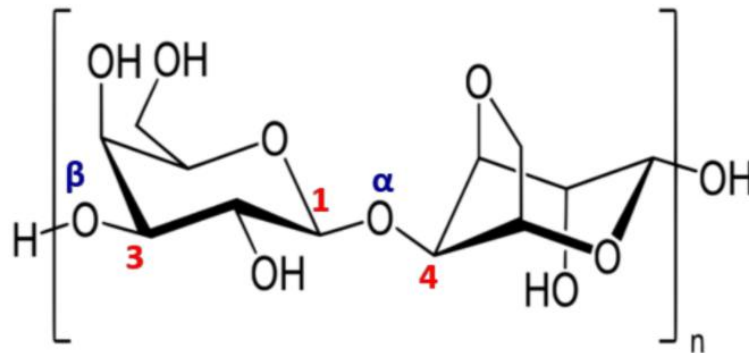


Figure 5: Structure de l'agarose (7)

L'agarose (Figure 5) est le motif principal de l'agar, mais l'agar comprend également de l'agaropectine, qui est un composé plus sulfaté et moins gélifiant. Le ratio, agarose/agaropectine d'un agar dépend de l'algue dont il est issu. Plus la quantité d'agarose est haute, plus le gel formé sera fort. (11,13,14)

En effet, la capacité principale des agars, et des phycocolloïdes en général, est de pouvoir former des gels.

Le processus de gélification, pour les agars, se fait via la création de liaisons hydrogènes entre les différentes molécules d'agar, permettant d'emprisonner l'eau environnante. Les gels d'agar se forment à chaud, à des températures avoisinant les 90°C, et la gélification se fait au refroidissement. Une des propriétés non négligeables de ces gels est que la gélification est réversible : une nouvelle exposition à des températures élevées permet de reliquéfier le gel formé précédemment. (9,13)

L'extraction de l'agar est assez simple, et se fait traditionnellement par alcalinisation. Les algues sont d'abord séchées, puis alcalinisées. Elles sont ensuite bouillies. Ce mélange est filtré, et est sous forme de gel. Ce gel est séché, puis broyé, ce qui va permettre de récupérer l'agar sous forme de poudre. L'agar peut également être récupéré par précipitation à l'alcool. (13,14) De nouvelles techniques d'extraction sont actuellement en recherche, comme l'utilisation d'enzymes, ou de techniques d'hydrolyse. (14,15)

L'agar se retrouve très fréquemment dans des formulations agro-alimentaires ou cosmétiques en tant qu'émulsifiant ou gélifiant. (9,10)

Il existe d'autres polysaccharides considérés comme « agaroïdes » : le porphyrane et le funorane. Ces composés possèdent de moindres capacités de gélification et sont donc moins utilisés.

Le porphyrane est un polysaccharide issu des algues *Porphyra*. Comme mentionné auparavant, il possède un pouvoir gélifiant plus faible que l'agar mais est surtout étudié pour ses propriétés anti-oxydantes ou encore ses potentiels usages en cosmétiques. (7,9)

Le funorane est peu utilisé dans le milieu de la pharmacie, son utilisation première est en tant que composé adhésif, il fait partie de la formulation de certaines colles. (7)

- Carraghénanes

Les carraghénanes, comme mentionné auparavant, sont proches structurellement des agars et sont également issus des algues rouges. Ils peuvent être extraits d'algues telles que *Chondrus*, *Eucheuma*, *Furcellaria*, *Gigartina*, et *Hypnea*. (7,16,17)

La différence majeure entre les carraghénanes et les agars réside dans la stéréoisométrie de leurs sous-unités : la sous-unité B est de stéréoisométrie dextrogyre D et non lévogyre L comme dans les agars. (13,17)

Les carraghénanes sont donc formés de deux sous-unités en alternance :

- Une sous-unité A, (1,3) β -D-galactopyranose
- Une sous-unité B, (1,4) α -D-galactopyranose ou pouvant aussi exister sous la forme (3,6) anhydro- α -D-galactose

De plus, plusieurs familles de carraghénanes existent, en fonction de leur degré de sulfatation, et de leurs possibles liaisons à d'autres groupements comme des groupements méthyle ou pyruvate, par exemple. Il existe ainsi des β , μ , ι , λ , κ - carraghénanes pour n'en citer que quelques-uns. Les carraghénanes λ , ι et κ étant les plus utilisés (Figure 6). (7,14,16,17)

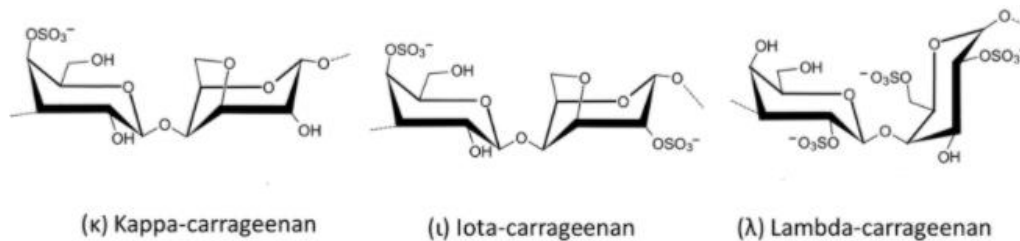


Figure 6: Structures des principales familles de carraghénanes (9)

Ces différentes formes (κ, λ, ι) ne sont pas nécessairement extraites et produites par l'algue directement. Le type de famille de carraghénane produit par une algue va dépendre de son espèce, du moment de récolte et de la méthode d'extraction. Cependant, les différentes familles de carraghénanes restent assez proches et, par exemple, un carraghénane μ peut être précurseur, par simple alcalinisation, d'un carraghénane κ . (14,16–18)

La méthode d'extraction des carraghénanes est similaire à celle des agars. (13,17)

Les carraghénanes forment des gels moins forts que les agars, mais ils restent néanmoins les 3^{èmes} gélifiants sur le marché agro-alimentaire derrière la gélatine et la maïzena. (7) Les différents types de carraghénanes forment également différents types de gels : les kappa carraghénanes forment les gels les plus solides, les iota carraghénanes forment des gels plus souples et les lambda carraghénanes ne gélifient pas vraiment mais apportent une structure, une élasticité. (9,17)

Les carraghénanes se retrouvent beaucoup dans la formulation des produits agro-alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques. (16,17)

- Alginate

Nous devons la découverte des alginate à un pharmacien et chimiste britannique E.C.C. Stanford durant la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle. (18,19)

Ainsi, les alginate, acide alginique ou encore algin, sont des polysaccharides anioniques issus des algues brunes, les Phaeophyceae. (7,14,18,20)

Plusieurs espèces d'algues brunes sont utilisées dans le but d'en extraire des alginate, les plus courantes étant *Laminaria digitata*, *Laminaria Hyperborea*, *Laminaria japonica* ou encore *Macrocystis pyrifera*, *Ascophyllum nodosum* ou *Sargassum* (Figure 7).

Cependant, les alginate peuvent aussi être produits par certaines bactéries comme

Pseudomonas ou *Azobacter*. (14,20)



Ascophyllum nodosum



Macrocystis pyrifera

Figure 7: Photographie d'*Ascophyllum nodosum* et de *Macrocystis pyrifera*

Les alginates sont donc principalement issus de macroalgues, dont certaines font partie des plus grandes algues existantes. Les alginates se retrouvent au niveau de leurs parois cellulaires et servent à leur donner flexibilité et structure. Ainsi, la quantité et la qualité des alginates d'une algue vont varier en fonction de son lieu de vie, de son âge et des saisons : une algue présente dans des eaux agitées présentera une quantité d'alginates plus importante qu'une algue se développant dans des eaux calmes. (14,21)

L'alginate, ou acide alginique, est un polysaccharide composé de deux unités d'acides uroniques : l'acide D-mannuronique (M) et l'acide L-guluronique (G), (Figure 8 et 9) associés par des liaisons $\beta(1-4)$ osidiques et selon différents schémas possibles (7,9,22):

- Sous forme d'acides D-mannuronique seuls (M-M-M-M-)
- Sous forme d'acide L-guluronique seuls (G-G-G-G-)
- Sous forme d'acide D-mannuronique et L-guluronique associés (M-G-M-G-)

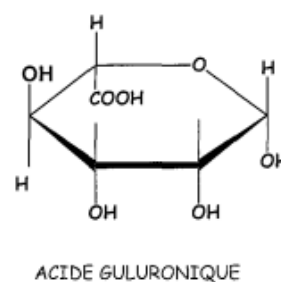
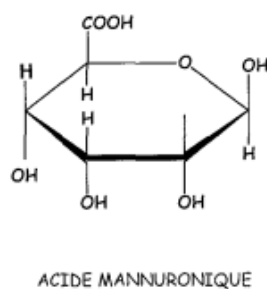


Figure 8: Formules chimiques des monomères de l'acide alginique

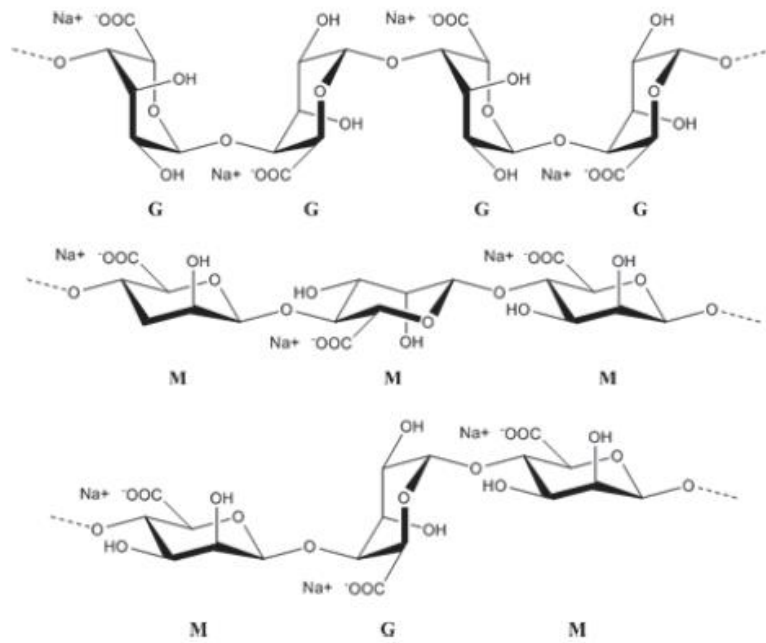


Figure 9: Structures chimiques des différents blocs d'alginate (20)

L'extraction des alginates depuis les algues brunes suit de manière générale toujours le même schéma, qui est le protocoles traditionnellement utilisé : il faut que les sels de sodium, calcium et de magnésium d'alginate contenus dans les plantes soient rendus solubles puis extraits à l'aide de différentes solutions permettant leur précipitation, ces sels n'étant pas solubles dans l'eau (Figure 10)(14,18,23).

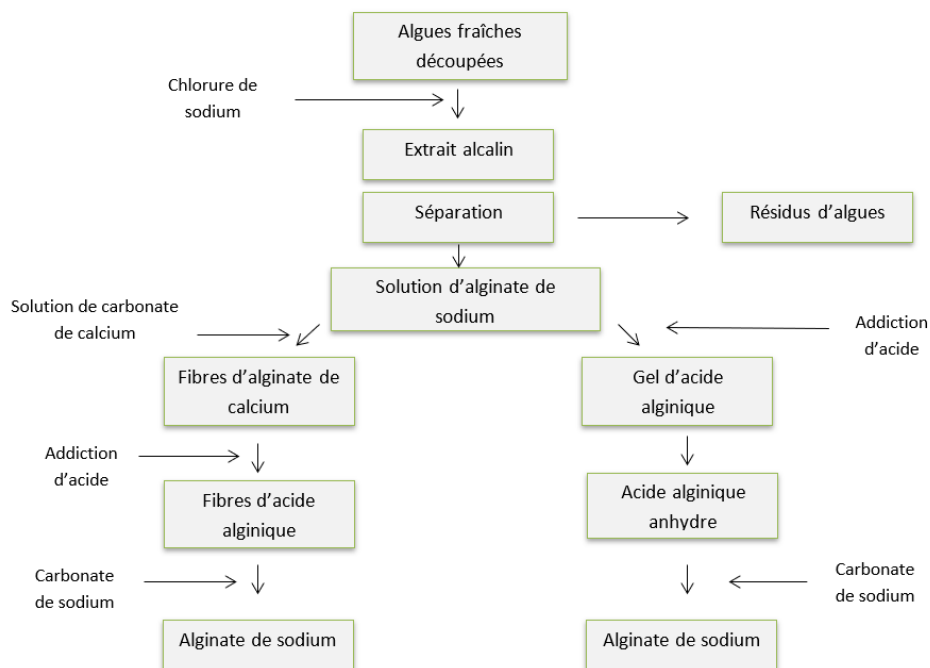


Figure 10: Procédé d'extraction des alginates depuis les algues brunes (18,23)

L'alginate de sodium obtenu après extraction est sous forme de poudre, qui sera ensuite retravaillée selon la granulométrie choisie, et permettra également la production de fibres d'alginate.

Comme pour les agars et les carraghénanes, de nouvelles techniques d'extraction, notamment via l'utilisation d'enzymes sont en cours de recherche. (18)

La principale qualité des alginates, et dont découlent leurs utilisations multiples, est leur pouvoir d'absorption de l'eau et de formation de gels.

En effet, ces chaînes de polymères sont capables de « capturer » l'eau et de former des hydrogels selon un principe d'échanges d'ions : c'est le modèle « egg-box » (Figure 11). Des cations divalents présents dans le milieu (comme Ca^{2+} ou Mg^{2+}) vont interagir avec les unités G de deux chaînes d'alginates et faire des ponts qui vont les relier, formant un gel. (7,13,24)



Figure 11: Schéma du modèle "egg-box"(24)

De par leurs propriétés, les alginates sont utilisés pour leurs actions hémostatiques, cicatrisante ou encore leur pouvoir absorbant : les alginates peuvent en effet absorber jusqu'à 300 fois leur poids en eau, et peuvent être utilisés en tant que pansements, entres autres. En pharmacie, les alginates sont très exploités dans le domaine de la galénique et de la formulation également. Ces propriétés seront développées plus tard au long de cet exposé. (cf partie 2)

- Autres : Fucoïdanes, Laminarines, Ulvanes
- Fucoïdanes et Laminarines

Les fucoïdanes et les laminarines sont d'autres polysaccharides présents chez les algues brunes, comme les espèces du genre *Fucus*, *Laminaria*, *Sargassum*, *Undaria* ou *Ascophyllum* par exemple.

Les fucoïdanes sont des polysaccharides sulfatés très complexes. Il est difficile de leur assigner une formule et une structure chimique unique car ils forment un ensemble de molécules

hétérogènes, qui vont varier en fonction de leur algue d'origine. (7,9,13,25)

Cependant, la structure générale des fucoïdanes est basée sur une chaîne de fucose, et deux grands types de fucoïdanes peuvent être déterminées (9,25) :

- Des fucoïdanes formés de monomères de (1,3)- α -L-fucopyranose
- Des fucoïdanes formés de monomères de (1,3)- α -L-fucopyranose et de (1,4)- α -L-fucopyranose

A ces chaînes polymériques de base peuvent s'ajouter de multiples groupements et liaisons, comme d'autres monosaccharides (galactose, xylose, mannose...) ou de l'acide uronique par exemple, formant ainsi un ensemble très hétérogène. La saison de récolte ainsi que la technique d'extraction ont également un impact sur la structure des fucoïdanes. (25) Les fucoïdanes sont de plus en plus étudiés. Ils présentent de nombreuses qualités intéressantes à développer. Plusieurs études démontrent par exemple leur pouvoir anti-oxydant, mais les dernières recherches se portent plus sur leur potentiel en tant qu'anti-cancéreux et en tant qu'anti-thrombotiques. (9,25–27)

Les laminarines, ou laminaranes, sont également issus des algues brunes comme *Laminaria* par exemple. Ce sont des polysaccharides peu utilisés en pharmacie pour l'instant, mais sont plutôt utilisés dans le domaine de la cosmétique. (7,9) (cf partie 4)

- Ulvanes

Les ulvanes sont les polysaccharides présents chez les algues vertes (Chlorophyta), et notamment chez les algues de l'espèce *Ulva*. (Figure 12)



Figure 12: *Ulva lactuca* (28)

Ces polysaccharides sont formés d'un assemblage de sucres comme le rhamnose, le xylose, le glucose, le mannose, le galactose et des acides uroniques. Ces monosaccharides vont former des sous-unités de disaccharidiques, les acides ulvanobiuroniques. Ces acides sont de deux sortes : A et B. (Figure 13) Il existe également différents sous-groupes à l'intérieur de ces deux grandes familles, dépendant des espèces dont les ulvanes vont être extraits. (7,9,13)

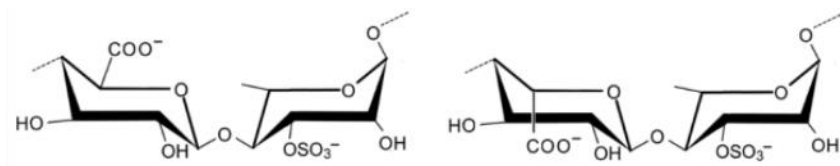


Figure 13: Acide ulvanobiuronique de type A (gauche) et B (droite) (9)

Les ulvanes sont capables de former des gels en présence d'ions divalents comme Ca^{2+} ou Zn^{2+} . Les gels formés sont plus faibles, moins solides et texturants, que ceux issus des agars par exemple. Les ulvanes possèdent également des propriétés anti-oxydantes et hydratantes, et sont utilisés dans le domaine de la cosmétique. (9,13) (cf partie 4).

Chaque « grande famille » d'algue possède son ou ses polysaccharides propres et leurs propriétés associées. Tous vont avoir un pouvoir de gélification plus ou moins fort, beaucoup sont déjà utilisés dans le milieu de l'industrie et d'autres, comme les laminarines, n'ont pas encore toutes leurs propriétés élucidées, mais les recherches promettent beaucoup.

Famille d'algue	Polysaccharide associé
Algues brunes (Phaeophyceae)	Alginates, Fucoïdanes, Laminarines
Algues rouges (Rhodophytes)	Agars, Carraghénanes
Algues vertes (Chlorophytes)	Ulvanes

Tableau II : Classification simplifiée des polysaccharides

b. Les composés phénoliques

Les phénols et composés phénoliques sont une classe de molécules retrouvées classiquement chez les plantes. Comme leur nom l'indique, ils contiennent dans leur formule chimique au moins un phénol, (Figure 14) un alcool aromatique, et les polyphénols en contiennent au moins deux.

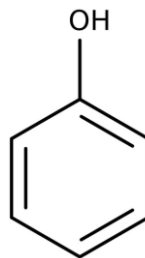


Figure 14: Structure du phénol

Les composés phénoliques sont également présents chez les algues, mais sont différents de ceux présents chez les plantes terrestres, et ne suivent pas les mêmes voies de synthèse.

Ces composés sont des métabolites secondaires, généralement situés dans les couches externes du cortex du thalle (29), essentiellement utilisés pour la défense de algues et leur résistance face à l'environnement, afin de lutter contre le stress oxydatif ou les effets cytotoxiques dû aux UV ou encore en tant qu'anti-viraux et anti-fongiques. (8,30)

Les plus importants, et les plus étudiés, de ces composés phénoliques sont les phlorotannins. Les phlorotannins sont majoritairement produits par les algues brunes comme *Ecklonia cava*, *Hizikia fusiformis*, *Undaria* ou *Eisenia*. (10,30) Ils sont hydrophiles, et vont varier en fonction de leur algue d'origine. Leur structure est basée sur l'arrangement de monomères de phloroglucinol. (7,9) En fonction de leur agencement, ils se classent en plusieurs grandes familles : les phlorétols, les fucols, les fucophlorétols, les eckols... (Figure 15) (10,30)

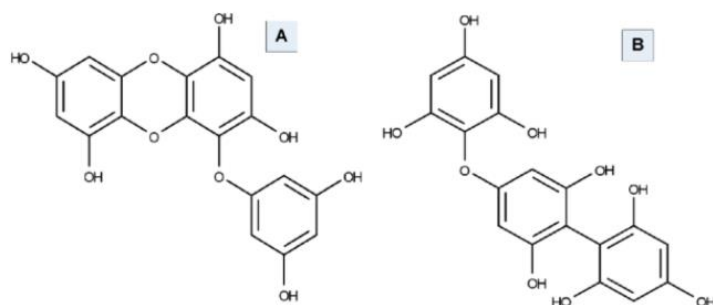


Figure 15: Structures de l'Eckol (A) et du Fucol (B) (10)

Ces composés sont très étudiés car ils présentent de fortes capacités anti-oxydantes, et une multitude d'activités biologiques : anti-viral, anti-cancéreuse, anti-inflammatoire... (7,8,10,30)

Les autres composés phénoliques que nous pouvons trouver chez les algues seront par exemple des bromophénols ou des flavonoïdes, ils se retrouveront plutôt chez les algues rouges et vertes. (7)

c. Les pigments

Comme mentionné auparavant, les algues sont souvent classées par leur couleur en trois grands groupes : les algues brunes, rouges ou vertes. Toutes ces algues possèdent des pigments, dont les différentes combinaisons déterminent leur couleur.

Les pigments que nous pouvons trouver dans les algues peuvent être classés en trois grands types : les chlorophylles, les caroténoïdes (carotènes et xanthophylles) et les phycobilines. (7-9)

Les chlorophylles sont des pigments verts, liposolubles, et jouent le rôle principal dans la photosynthèse. Toutes les algues en possèdent.

Les caroténoïdes sont des pigments allant du jaune-orangé au rouge, et sont notamment présents chez les algues brunes et les algues rouges. Les caroténoïdes les plus présents chez les algues sont le β -carotène, l'astaxanthine et la fucoxanthine. La fucoxanthine est spécialement présente chez les algues brunes et leur donne leur couleur.

Les phycobilines, précisément la R-phycoyanine et la R-phycoérythrine, sont essentiellement présentes chez les algues rouges et leur donne cette couleur caractéristique. Outre le fait de donner aux algues leurs couleurs, ces pigments ont de nombreuses propriétés

intéressantes : ils sont utilisés en tant que colorants naturels dans l'industrie agro-alimentaire, et ils présentent de fortes capacités anti-oxydantes et des propriétés anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, anti-cancéreuses et photo-protectrices. (7–9)

d. Les acides aminés et protéines

Les algues sont de très bonnes sources d'acides aminés (dont les acides aminés essentiels) et de protéines. En fonction des espèces le pourcentage en poids sec de protéines peut monter jusqu'à 47%. Les algues rouges et vertes ont tendance à présenter des concentrations protéiques plus élevées que les algues brunes. (7,31–33) Une algue comme *Ulva lactuca*, ou laitue de mer, va présenter 10 à 25% de son poids sec en protéines. (11,31) Cette source en protéines est utilisée dans le milieu agro-alimentaire, les algues faisant partie du régime alimentaire traditionnel de nombreuses populations dans le monde. Ces dernières années, des micro-algues comme la Spiruline sont également reconnues et utilisées pour leur haute proportion en protéines. (cf Partie 3) Cette présence d'acide aminés est aussi utilisée plus récemment en cosmétique en tant qu'agent hydratant. (cf Partie 4)

e. Les lipides

Les lipides sont très peu présents chez les algues, leur pourcentage dépassant rarement 5 % de leur masse sèche. Cependant, parmi ces lipides sont présents des acides gras polyinsaturés comme les acides gras essentiels : l'EPA et le DHA ou l'acide α -linoléique. Ce pourcentage en acide gras polyinsaturés est d'ailleurs plus élevé que chez les plantes terrestres. (10) Des stérols, des triglycérides et des phospholipides font également partie de ces lipides. (7,31–33)

Les différentes espèces d'algues présentent différents profils lipidiques, mais ont toutes en commun d'être reconnues comme étant intéressantes d'un point de vue nutritionnel. Elles sont considérées comme des aliments possédant des lipides essentiels et sains, tout en restant pauvres en calories. Ainsi, *Ulva lactuca* présente un taux de lipides variant entre 0.6 et 1.6 % de sa masse sèche. *Fucus vesiculosus*, ou goémon, présente un taux de 1.9 % de lipides et une

algue rouge comme *Palmaria palmata* présentera, elle, un taux de 0.7 à 3 % de lipides par rapport à sa masse sèche. (11,31)

De plus, ces acides gras possèdent des propriétés anti-inflammatoires et émoullientes et sont utilisés en cosmétique. (cf Partie 4)

f. Les vitamines et minéraux

Les algues sont sources de nombreuses vitamines, dont des vitamines liposolubles : A, D, E, K. Elles présentent également de la vitamine C et des vitamines du groupe B. Elles font d'ailleurs partie des rares végétaux à posséder de la vitamine B12. (10,31,32,34)

La paroi cellulaire des algues étant relativement perméable aux molécules de bas poids moléculaire, elle constitue une surface d'échange constante avec le milieu aquatique. Les minéraux et éléments traces sont donc présents à des concentrations notables chez les algues : du sodium, du potassium, du calcium, du fer, du zinc, du manganèse, du cuivre... (9,31,32,34) Ces éléments, et notamment le calcium, sont souvent retrouvés à des taux plus importants que dans les plantes terrestres. (7) Ces taux de concentration vont varier en fonction de l'espèce d'algue mais également de son milieu de vie et/ou de culture.

En outre, les algues marines ont la particularité de présenter des taux relativement élevés (en fonction des espèces) en iode. Les espèces comme *Laminaria*, *Saccharina* ou *Gracilaria* présentent des taux particulièrement hauts. (35)

L'iode est un élément nécessaire au bon fonctionnement de la glande thyroïde chez les êtres humains, et une carence peut causer de graves troubles physiologiques. Néanmoins, l'inverse, l'excès en iode, peut être tout aussi délétère. Les normes recommandées de consommation d'iode journalières peuvent être facilement dépassées en cas de consommation excessive d'algues et/ou de compléments alimentaires à base d'algues. En effet, les valeurs de Références Nutritionnelles pour la Population (RNP) établissent une consommation journalière d'iode de 150 µg pour un adulte, et une limite de sécurité maximale est fixée à 600 µg par jour par l'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments). La réglementation française régule également l'apport en iode dans les compléments alimentaires, qui est limité à 150 µg. (36)

Une algue comme *Gracilaria* contient entre 130 et 690 mg d'iode pour 100 g d'algue séchée,

et *Saccharina japonica* peut, elle, contenir entre 10 et 100 mg d'iode pour 100 g de masse sèche. (31) Si l'on compare ces valeurs aux normes recommandées, nous pouvons en effet facilement remarquer qu'il suffit de consommer peu d'algue pour les dépasser.

Les algues devenant de plus en plus populaires à la consommation ces dernières années, l'ANSES a donc rappelé qu'une consommation d'algues et de compléments alimentaires à base d'algues doit rester raisonnée, surtout en cas de troubles thyroïdiens, cardiaques ou rénaux. (35)

La composition des algues est complexe et varie beaucoup en fonction de l'algue et de son milieu de culture. Cependant, elles possèdent quelques grands traits en commun. Les algues sont généralement riches en polysaccharides, protéines, pigments, vitamines et minéraux, tout en restant pauvres en lipides. Une algue alimentaire comme la laitue de mer (*Ulva lactuca*) présente un taux variant entre 36 et 43 % de polysaccharides, 10 à 25 % de protéines, 0.6 à 1.6 % de lipides et être riche en minéraux comme le calcium et le fer. L'algue kombu (*Undaria pinnatifida*) contient, dans sa masse sèche, entre 45 et 51 % de polysaccharides, 12 à 23 % de protéines et 1.05 à 4.5 % de lipides. (31)

Ces éléments font des algues de potentiels aliments très intéressants, tout en restant vigilant, notamment vis-à-vis de leur teneur en iode.

2. Utilisation pharmaceutique des algues

1) Propriétés de pansements gastriques

a. Rappels concernant le reflux gastro-œsophagien

- Physiopathologie

Un des maux les plus fréquents que l'on peut rencontrer en pharmacie est le reflux gastro-œsophagien (RGO), souvent appelé et décrit comme 'brûlures d'estomac'.

Le RGO peut se rencontrer chez beaucoup de patients différents : des nourrissons aux adultes, en passant par la femme enceinte. (37,38)

Le RGO peut être physiologique et sans symptômes, ou pathologique lorsque des symptômes comme un pyrosis ou des régurgitations acides sont présents. (39,40) Ce reflux correspond en réalité à la remontée du liquide gastrique au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. L'estomac étant un milieu très acide afin de pouvoir digérer les aliments que nous consommons, une sensation de brûlure est alors ressentie au niveau de l'œsophage, les tissus de l'œsophage étant irrités par cette acidité. (Figure 16) (39–42)

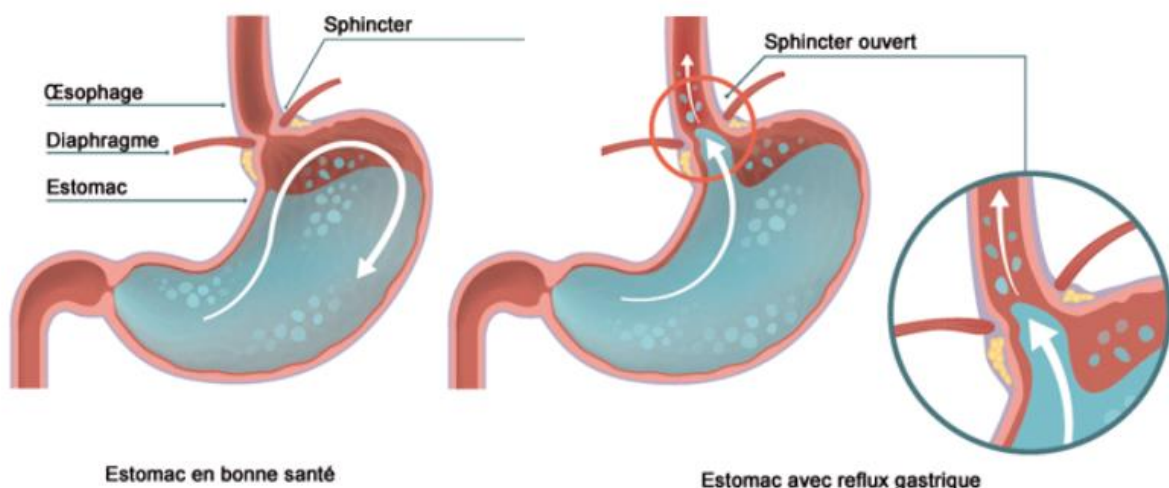


Figure 16: Schéma explicatif du RGO (43)

Le RGO peut avoir différentes causes (19,39,41,43):

- Une faiblesse du sphincter inférieur de l'estomac, ou son immaturité (nourrissons)
- Une surproduction d'acidité au niveau de l'estomac
- Une obésité
- Une grossesse (entraînant une pression sur l'estomac)
- Une hernie hiatale
- Une alimentation trop grasse
- Certains aliments comme le café, l'alcool, les épices...
- La prise de médicaments anti-inflammatoires
- Le tabac
- Le stress

Le RGO peut avoir des conséquences sérieuses au fil du temps sur les tissus de l'œsophage s'il n'est pas pris en charge, pouvant entraîner une nécrose et une ulcération des tissus touchés, voire pouvant aller jusqu'à une cancérisation. (39)

- Traitements

La prise en charge initiale du RGO est la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Par exemple, effectuer un rééquilibrage alimentaire en cas d'obésité et/ou d'alimentation trop grasse, et éviter certains aliments comme le café ou l'alcool. L'arrêt du tabac est aussi un facteur important de la prise en charge, ce dernier contribuant au relâchement du sphincter de l'œsophage. (39,43–45)

Si ceci ne suffit pas, une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée. (Figure 17)

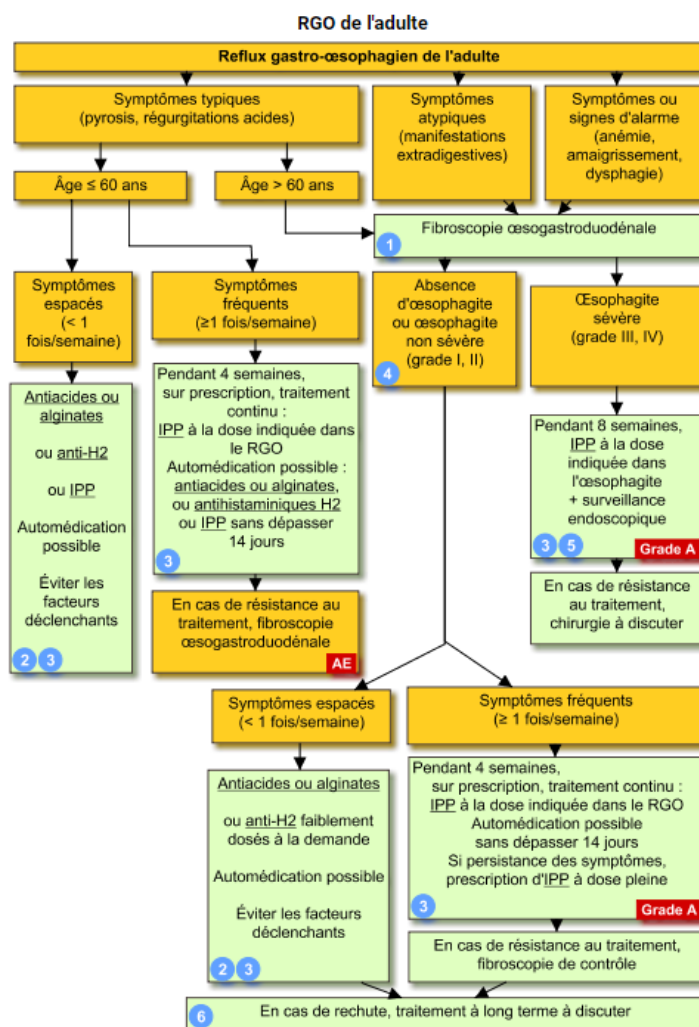


Figure 17: Recommandations de prise en charge du RGO chez l'adulte (44)

La prise en charge médicamenteuse du RGO se porte sur l'utilisation d'antiacides ou alginates, d'anti-histaminiques (anti-H2) ou bien la prise d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons).

Les anti-histaminiques et les IPP vont avoir un effet direct sur la sécrétion d'acide au niveau de l'estomac et sont très efficaces dans la prise en charge du RGO. (45,46)

Cependant, un des traitements les plus souvent utilisé en première intention dans les cas typiques et avant l'utilisation d'IPP vont être les pansements gastriques, notamment à base d'alginates.

b. Alginates et pansements gastriques

Il existe plusieurs types de pansements gastriques, mais ceux classiquement utilisés dans le traitement du RGO sont à base d'alginate.

L'exemple le plus connu est le Gaviscon[®], qui est composé d'alginate de sodium et de bicarbonate de sodium. (47)

L'alginate contenu dans le Gaviscon[®] va former dans l'estomac un gel léger qui va rester en surface du contenu gastrique. Ce gel va avoir plusieurs utilités. De par le pH du Gaviscon[®], une légère alcalinisation va avoir lieu localement et va permettre de réduire l'acidité environnante. De plus, ce gel léger va permettre de protéger les muqueuses de l'œsophage. Ce dernier étant en surface du contenu gastrique, si RGO il y a, ce sera le gel qui va remonter en premier au niveau de l'œsophage et non pas le contenu gastrique acide. Le gel d'alginate sera évacué par voie digestive sans être absorbé. (19,47,48)

L'utilisation du Gaviscon[®] est reconnue autant chez les adultes que les nourrissons ou les femmes enceintes. (38,44,49)

2) Propriétés cicatrisantes

a. Rappels cicatrisation

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain et constitue une barrière de protection vis-à-vis du monde extérieur. Cette barrière peut être lésée, par des plaies aiguës comme une coupure ou une morsure ou des plaies chroniques, comme des ulcères ou des escarres par exemple, qui peuvent apparaître au cours de la vie. Le phénomène de cicatrisation va alors se mettre en place, entraînant une cascade de mécanismes aboutissant à la formation d'un nouveau tissu cutané et d'une cicatrice. (50)

La cicatrisation de la peau est un mécanisme complexe et multifactoriel, mettant en jeu une multitude de cellules, de signaux chimiques et immunitaires et fait partie des mécanismes les plus complexes du corps humain. Cependant, ce ballet cellulaire peut être simplifié en grandes étapes, qui se chevauchent au fil du temps (50–52) :

La première étape, et notamment lors d'une plaie aiguë comme une coupure par exemple, va faire intervenir les acteurs de l'hémostase afin d'arrêter tout saignement et de permettre une coagulation. (cf partie 2 – 3) Cette étape de coagulation conduit à la formation d'un clou plaquettaire, et commence déjà à mettre en place la suite de la cicatrisation. Les différentes cellules et cytokines nécessaires aux futures étapes de régénération de la peau comme les cytokines de l'inflammation et les cellules telles que les fibroblastes et les monocytes commencent à être recrutées. (Figure 18)

Vient ensuite une étape d'inflammation, où toutes ces cellules et cytokines sont utilisées afin de lutter contre une potentielle infection causée par la brèche cutanée. Les cellules du système immunitaire sont mises à contribution, comme les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Cette étape peut aussi être appelée phase de détersion, car elle permet de débarrasser la plaie des possibles micro-organismes extérieurs et des tissus morts, grâce aux cytokines libérées par les cellules de l'immunité. La plaie peut prendre un aspect humide et jaunâtre. Se chevauche à cette étape d'inflammation l'étape d'angiogenèse. L'angiogenèse est le phénomène de revascularisation de la zone lésée afin de recréer des vaisseaux sanguins permettant la suite de la reconstruction cutanée.

Puis viennent des étapes plus spécifiques à la régénération cutanée : les étapes de bourgeonnement et de ré-épithélialisation. Le bourgeonnement consiste en la création du

nouveau tissu cutané grâce à la revascularisation de la zone et à la migration des fibroblastes de la zone, afin de former un nouveau tissu. Cette phase met également en jeu de nombreuses cytokines, cellules et molécules telles que la fibrine, le collagène et les futurs constituants des différentes couches cutanées. La plaie va alors prendre une couleur plus rouge et texturée.

La ré-épithélialisation est la suite et fin du bourgeonnement. Lors de cette étape, les différentes couches cutanées vont petit à petit se remettre en place et les bords de la plaie se rapprocher grâce aux myofibroblastes, afin de recréer les différentes couches de la peau : l'épiderme, le derme et l'hypoderme, et également les glandes sébacées et follicules pileux qui en font partie.

La cicatrisation est souvent considérée comme terminée une fois la plaie refermée. Mais ces nouveaux tissus peuvent en réalité avoir une certaine plasticité et continuer à mûrir durant plusieurs mois voire années, dans une étape finale de remodelage.

Toutes ces étapes sont relativement longues, et d'autant plus en fonction de la taille de la plaie, et l'état de cette blessure varie au fur et à mesure de l'avancement du processus de cicatrisation. Cependant, un traitement et un pansement adapté en fonction de l'état de la plaie participe à une facilitation du processus de cicatrisation.

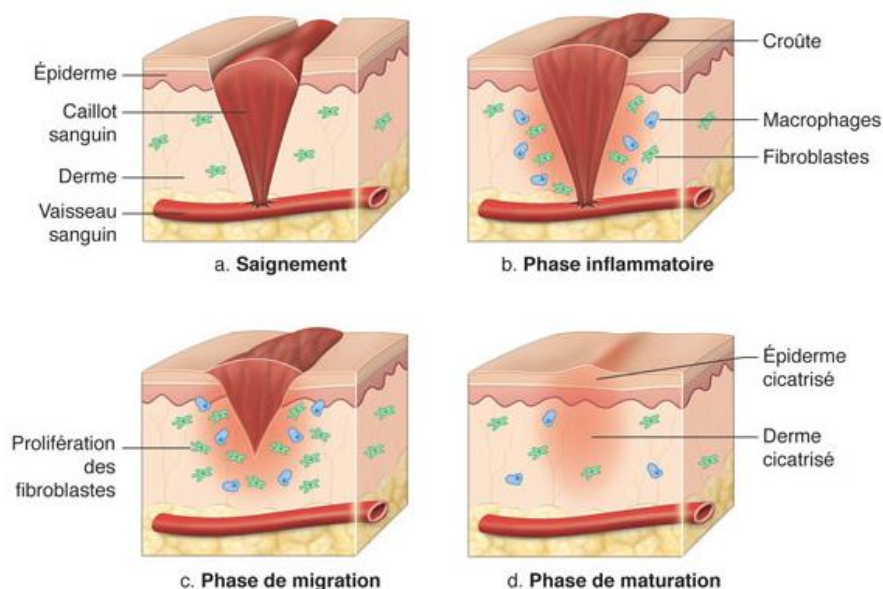


Figure 18: Les phases de la cicatrisation (53)

b. Les différents types de pansements

Le soin de panser les plaies existe depuis des siècles. Les différents matériaux et techniques utilisés ont cependant largement évolués avec les siècles. (54,55)

Ainsi, durant l’Egypte antique, des préparations à base de miel, de cire d’abeille, d’huile, de lait pouvaient être appliquées sur les plaies avant de maintenir le tout avec des bandelettes de lin. Les Grecs, et notamment Hippocrate, feront avancer l’art de panser avec des recommandations qui resteront utilisées très longtemps : la plaie était alors lavée et du vinaigre ou du vin appliqué avec du lin propre. Mais, la suppuration des plaies était considérée comme nécessaire et des purges et saignées étaient également pratiquées. Ainsi durant des siècles, et par exemple durant les guerres napoléoniennes, étaient utilisés des matériaux comme le vinaigre, l’huile, le blanc d’œuf ou la térébenthine, accompagné de toiles de coton ou de lin. La grande avancée pour le traitement des plaies reste la découverte de l’antisepsie et les travaux de Pasteur à la fin du XIX^{ème} siècle. Cependant, durant la première guerre mondiale, les pansements étaient souvent des pansements secs, en coton cardé ou au charbon, ne suffisant pas à engendrer de belles cicatrisations. Cela permit néanmoins un essor de la recherche sur les pansements et sur les possibilités de réparation des blessés de la guerre : l’utilisation du tulle gras et des compresses stériles. C’est à la fin du XX^{ème} siècle que les pansements tels que nous les connaissons de nos jours naissent réellement, avec le développement de la cicatrisation en milieu humide et des différents types de pansements, adaptés aux différentes blessures et états des plaies.

De nos jours, la médecine moderne reconnaît le maintien en milieu humide comme étant la meilleure manière de faire cicatriser correctement et le plus rapidement une plaie, aigue ou chronique. Différents types de pansements existent, avec différentes indications précises (56):

- Les pansements au charbon
- Les pansements hydrocolloïdes
- Les pansements hydrogels
- Les pansements hydrocellulaires
- Les pansements hydrofibres
- Les interfaces vaselinées et les tulles gras
- Les pansements à l’argent

- Les pansements à l'acide hyaluronique
- Les pansements absorbants aux alginates

Chaque pansement possède des indications précises, les pansements hydrocolloïdes, hydrogels, à l'acide hyaluronique ou les interfaces vont permettre un maintien en milieu humide et un apport d'hydratation à la plaie. Les pansements au charbon et aux alginates sont des pansements absorbants. (Figure 19) Les pansements à l'argent sont peu utilisés et ont un rôle anti-microbien.

Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandés
Toutes phases (traitement non séquentiel)	Chronique	Hydrocolloïdes
	Aiguë	Hydrocellulaires ³ Fibres de CMC (hydrofibres) ³
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginates ³ - Hydrogels
	Aiguë	- ⁴
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces ⁵ - Hydrocellulaires ³ - Vaselinés ⁶
	Aiguë	Vaselinés ⁶
Épidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces ⁵ - Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces ⁵

Situations cliniques spécifiques	Pansements recommandés
Peau fragile (maladies bulleuses)	Interfaces ⁵
Prévention de l'infection (quelle que soit l'étiologie)	- ⁴
Plaie infectée (quelle que soit l'étiologie)	- ⁴
Plaie hémorragique (dont la prise de greffe)	Algostérial® (alginate)
Épistaxis et autres saignements cutanés et muqueux chez les patients ayant un trouble de l'hémostase	Coalgan®
Plaie malodorante (notamment cancers ORL, de la peau ou du sein)	Au charbon activé

Figure 19: Recommandations d'utilisation des différents pansements (56)

Le but de l'application d'un pansement est de maintenir un environnement sain et de faciliter le processus de cicatrisation en maintenant un milieu propice à chaque étape.

c. Les pansements à base d'alginates

Les pansements à base d'alginates sont ceux qui vont nous intéresser plus particulièrement ici. Comme leur nom l'indique, ils sont composés d'alginates, issus d'algues brunes telles que les Laminaires. Ces pansements sont des pansements absorbants, pouvant être utilisés sur des plaies hémorragiques et/ou très exsudatives, qu'elles soient chroniques

ou non. (56,57)

Les pansements aux alginates sont des mèches ou des compresses de fibres d'alginate, celui-ci étant très intéressant de par ses propriétés d'absorption et de gélification. En effet, au contact des exsudats de la plaie, un échange d'ions sodium et calcium va s'effectuer entre les alginates et le tissu biologique. Cela va permettre une activité hémostatique d'une part (cf partie 2 -3) et la gélification des fibres d'alginate par une absorption des exsudats d'une autre part. Ces pansements sont également reconnus comme étant anti-microbiens et permettant donc un environnement favorable de cicatrisation en milieu humide. (57–59)

Des recherches sont également en cours afin de maximiser les effets des pansements aux alginates en leur adjoignant des particules d'argent, des sels d'ammonium ou encore des particules d'oxyde de zinc. (60–62)

Les pansements uniquement aux alginates sur le marché peuvent se retrouver, par exemple, sous les noms d'Algostéril® (Figure 20), Biatain Alginates®, Melgisorb Plus®.



Figure 20: Algostéril mèches (58)

Les pansements hydrogels contiennent également des alginates, couplés à de la CMC (carboxyméthylcellulose). Ce sont des pansements un peu moins absorbants et plus propices à un maintien en milieu humide que des pansements aux alginates seuls.

3) Propriétés hémostatiques

a. Rappels sur l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques ayant pour but de limiter la perte de sang subie par l'organisme lors d'une brèche vasculaire. (63)

Il existe trois grandes étapes dans l'hémostase :

- **L'hémostase primaire**, qui conduit à la formation du thrombus blanc
- **La coagulation**, qui génère la fibrine
- **La fibrinolyse**, qui permet la résorption du thrombus

Nous ne nous intéresserons ici qu'à la première étape de l'hémostase : l'hémostase primaire, étape d'action des pansements hémostatiques.

L'hémostase primaire est déclenchée par une brèche vasculaire, une atteinte à l'intégrité de la paroi endothéliale. Instantanément, une vasoconstriction locale va se produire afin de limiter la perte sanguine et la première sous-étape de l'hémostase primaire va se mettre en place : l'adhésion plaquettaire. (64,65)

Les plaquettes sanguines, ou thrombocytes, sont les acteurs majoritaires de l'hémostase et de la coagulation. Elles vont venir se fixer au niveau du sous-endothélium lésé, plus particulièrement au niveau de la glycoprotéine membranaire 1b sous l'action du facteur VW de Willebrand ou au niveau de collagène. (Figure 21)

Suite à cela, va se mettre en place la deuxième sous-étape de l'hémostase primaire : l'activation plaquettaire. Cette étape comprend tout d'abord une modification morphologique des plaquettes, qui vont perdre leur forme discoïde et s'étaler. En s'étalant, elles exposent à leur surface des phospholipides spécifiques qui vont être nécessaires aux facteurs de la coagulation. Dans un deuxième temps, les plaquettes vont synthétiser des Thromboxanes A₂, un puissant inducteur plaquettaire. Il se produit alors quasiment instantanément la libération du contenu des granules dont des facteurs tels que l'ADP ou la sérotonine, capables de recruter des plaquettes circulantes : l'agrégation plaquettaire démarre. (64,65)

L'agrégation plaquettaire est la phase finale de l'hémostase primaire. Elle consiste à l'amasement des plaquettes au niveau de la brèche endothéliale afin de former un agrégat. Le fibrinogène, une glycoprotéine plasmatique, va alors se fixer sur la membrane des plaquettes, et grâce au calcium permettre la formation de ponts entre les plaquettes afin de

former ce que l'on appelle le thrombus blanc ou « clou plaquettaire ». Ce thrombus blanc va par la suite être raffermi et renforcé par l'étape de coagulation et finalement former un caillot plus solide grâce à la fibrine et rendre à nouveau imperméable le ou les vaisseaux sanguins touchés.

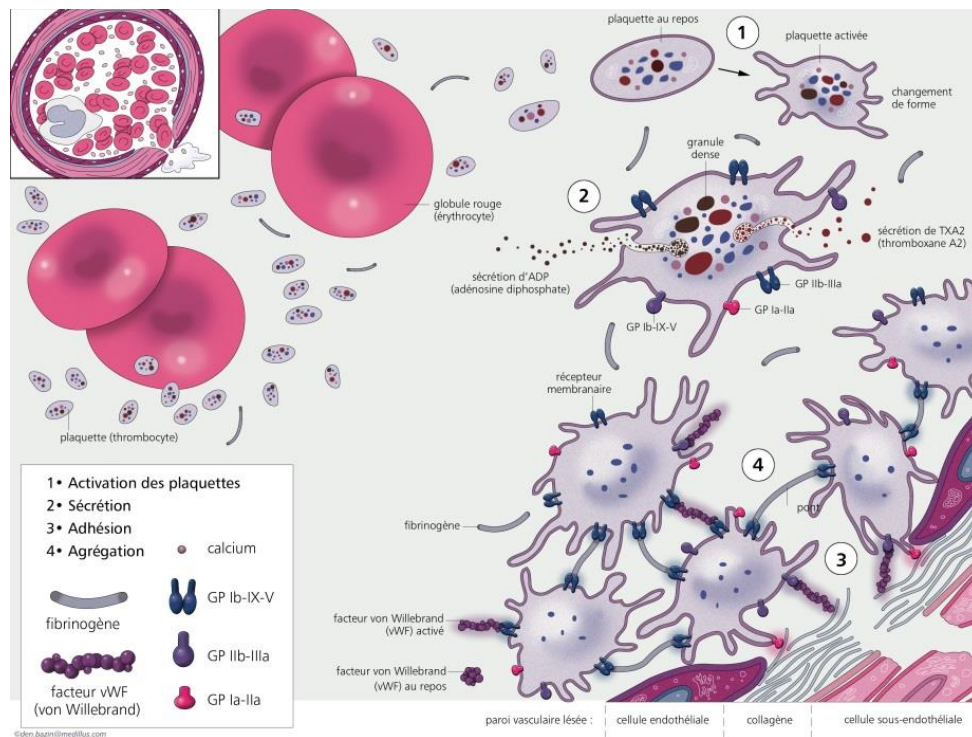


Figure 21: Physiologie de l'hémostase primaire (65)

b. Algues et pansements hémostatiques

- Historique

Depuis plusieurs dizaines d'années maintenant, les algues sont connues et utilisées pour leurs propriétés hémostatiques, et notamment *Laminaria hyperborea*, qui est une macroalgue brune, de la famille des Laminariaceae (66)(Figure 21). Cette espèce est très proche de la plus connue *Laminaria digitata* et fait également partie des kelps (grandes algues brunes). Sa répartition est cependant différente. L'espèce *Laminaria hyperborea* (Figure 22) signe sa diffusion plutôt nordique au niveau de l'Océan Atlantique Nord, et en France au niveau des côtes bretonnes par exemple. (67)

C'est d'ailleurs là que l'histoire de l'utilisation des algues à des fins de cicatrisation ou d'action hémostatique remonte. Les marins se blessaient régulièrement de par leur métier et avaient constaté qu'une algue, lorsque brisée, ne se vidait pas de son contenu mais coagulait : l'idée d'utiliser cette propriété afin de soigner leurs plaies était née. (68,69)



Figure 22: *Laminaria hyperborea* (70)

- Utilisation des propriétés hémostatiques en pharmacie

Les substances actives de ces algues sont les alginates. Ces derniers vont agir en tant que donneurs de calcium et vont aider à l'agrégation plaquettaire, dernière phase de l'hémostase primaire. Les fibres d'alginates se présentant sous forme de compresses ou de mèches, vont échanger leurs ions calcium avec les ions sodium du sang et ainsi aider au phénomène d'hémostase. De plus, cet échange va permettre la formation d'un gel hydrophile, et les fibres d'alginate ainsi gélifiées vont protéger la plaie et favoriser la cicatrisation. (19,69)

En France, depuis 1949, le laboratoire Brothier a été un pionnier dans l'utilisation des algues avec notamment les produits Coalgan© (Figure 23) et Algostrénil©, qui sont des compresses ou des mèches en fibres d'alginate de calcium. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'ailleurs l'utilisation des pansements et mèches hémostatiques de ce type pour

le traitement des plaies hémorragiques et l'épistaxis, mais aussi pour les autres saignements cutanés et muqueux chez les patients ayant un trouble de l'hémostase. (56)



Figure 23: Exemple mèches hémostatiques Coalgan®

4) Propriétés laxatives

La constipation se définit par une diminution de la fréquence des selles et une difficulté à les évacuer. Cette affection peut être passagère ou chronique, comme dans le cas de certaines maladies du tube digestif.

De manière générale, une alimentation pauvre en fibres, un manque d'hydratation et d'activité physique ou la prise de certains médicaments sont les principales raisons d'une constipation qui peut être plus ou moins durable chez l'adulte. Un simple changement de mode de vie, un voyage, du stress peuvent également être la cause d'une constipation passagère. (71,72)

La problématique de constipation touche une sphère très large de patients, des enfants aux personnes âgées, en passant par les adultes et les femmes enceintes. De part cette prévalence, de nombreux traitements existent. (72)

a. Les différents types de laxatifs

La prise en charge d'une constipation commence toujours par la mise en place de règles hygiéno-diététiques telles que l'incorporation de plus de fibres dans l'alimentation et d'exercice physique. Si cela ne suffit pas, chez certaines personnes âgées par exemple, des

laxatifs peuvent alors être utilisés. Il existe ainsi différentes classes de laxatifs, afin de répondre de manière adéquate aux différents types de constipation existants. (Figure 24) (73,74)

Les laxatifs les plus doux, et de première intention sont (73):

- Les laxatifs de lest

Les laxatifs de lest fonctionnent par modification de la texture des selles, les rendant plus molles et volumineuses, ils contiennent généralement des mucilages ou de fibres. Leurs effets se remarquent au bout de 48h.

- Les laxatifs osmotiques

Les laxatifs osmotiques permettent de faire un appel d'eau au niveau de l'intestin et vont ainsi permettre de ramollir les selles. Leur action est également retardée de plusieurs heures après la prise.

- Les laxatifs lubrifiants

Les laxatifs lubrifiants sont comme leur nom l'indique, un corps gras qui va permettre une excrétion plus facile des selles. Ces laxatifs peuvent également être associés aux laxatifs de lest ou aux laxatifs osmotiques.

Si les précédents laxatifs ne suffisent pas à répondre au problème du patient, d'autres laxatifs peuvent alors être utilisés (Figure 24):

- Les laxatifs stimulants

Ce sont des laxatifs qui vont augmenter la motricité de l'intestin et donc faciliter l'évacuation des selles. Cependant, ces laxatifs ne doivent être utilisés que sur de brèves périodes car ils peuvent entraîner un phénomène de dépendance. Leur principe actif peut être synthétique ou d'origine naturelle, extrait de plantes telles que le séné ou le cascara.

- Les laxatifs par voie rectale

Les laxatifs par voie rectale sont utiles si la constipation est basse, au niveau du rectum plutôt qu'intestinale. Leur principe repose sur le déclenchement du réflexe d'expulsion rectal. Comme pour les laxatifs stimulants, ils doivent être utilisés avec parcimonie car leur

utilisation prolongée peut provoquer une modification du fonctionnement normal du réflexe de contraction du rectum.

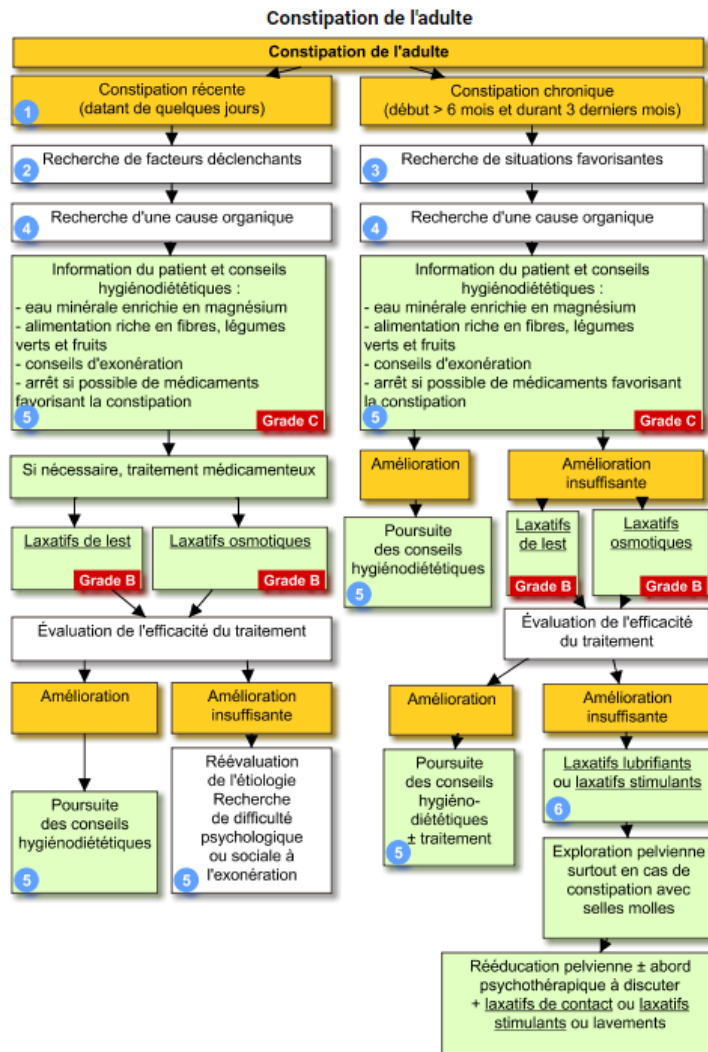


Figure 24: Recommandations relatives à la prise en charge de la constipation chez l'adulte (75)

b. Propriétés laxatives des algues

Certaines algues possèdent des propriétés laxatives, en tant que laxatif de lest. Ce sont essentiellement les algues possédant des alginates, donc les algues brunes, qui peuvent être utilisées dans cet optique.

Fucus vesiculosus, (Figure 25) aussi appelé goémon ou varech, par exemple, est une algue reconnue pour son effet laxatif. (76,77)



Figure 25: *Fucus vesiculosus* (76)

Le mode d'action des algues en tant que laxatif vient de leur composition naturellement riche en fibres, et en phycocolloïdes comme les alginates. Les fibres font partie des éléments à introduire dans une alimentation pour contrer la constipation et les alginates ont cette capacité à former des gels en présence d'eau. Ils vont donc agir comme des laxatifs de lest et permettre un ramollissement des selles et une évacuation facilitée. Cette action laxative va être purement mécanique : les phycocolloïdes, en présence d'eau, vont gonfler et faire augmenter le volume des selles, facilitant ainsi leur descente au niveau du tube digestif et leur élimination. (78)

Le fucus peut ainsi se retrouver pur sous forme de gélules, (Figure 26) mais son indication est souvent orientée vers un effet coupe-faim, régulateur de poids. L'effet absorbant qu'il présente via les alginates permet en effet de gonfler au niveau du système digestif et donc de donner une sensation de satiété. De manière plus générale, les algues à alginates auront cet effet coupe-faim de par le mécanisme d'absorption des phycocolloïdes.



Figure 26: Gélules de fucus Naturactive® (79)

Le fucus se retrouve également dans la composition des dragées Fuca® (Figure 27). Les dragées Fuca sont des médicaments à base de cascara, de bourdaine et de fucus : cette spécialité est donc un laxatif associant deux mécanismes d'action, le laxatif de lest par le fucus et les laxatifs stimulants par le cascara et la bourdaine. (80)



Figure 27: Dragées Fuca® (81)

L'utilisation des algues en tant que laxatif, et particulièrement l'utilisation du fucus, doit cependant être surveillée. Les algues apportent beaucoup de nutriments et d'effets bénéfiques sur la santé et l'alimentation (cf partie 1), mais apportent également un certain taux d'iode. Le fucus est une algue particulièrement riche en iode et pourrait entraîner des

désagréments, si elle est utilisée en trop grande quantité ou trop souvent. (77,82)

5) Propriétés vermifuges

L'acide kaïnique, ou kaïnate, de formule chimique $C_{10}H_{15}NO_4$, (Figure 28) est une substance présente dans certaines algues, et est un analogue du glutamate.

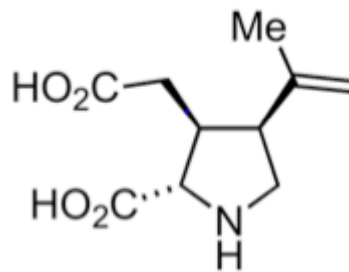


Figure 28: Molécule d'acide kaïnique

Le nom « acide kaïnique » vient de « kaijinso », qui est le nom japonais de l'algue *Digenea simplex*, (Figure 29) qui le synthétise de manière naturelle et à partir de laquelle cet acide est extrait. (83,84)

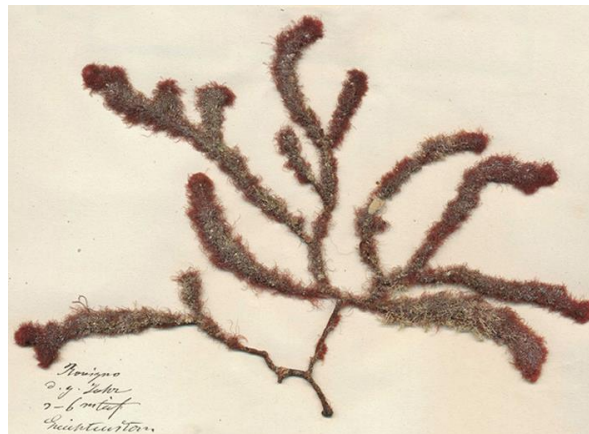


Figure 29: *Digenea simplex* ou Makuri (85)

Digenea simplex ou Kaijinso ou encore Makuri-nori (algue Makuri) est une algue rouge de la famille des Rhodomelaceae, et mesure entre 5 et 10 cm en moyenne (86). C'est une algue asiatique qui se retrouve dans les mers chaudes, notamment sur les côtes chinoises, taïwanaises ou encore japonaises. Cette algue a été utilisée de manière empirique et

traditionnelle en Chine en tant qu'antihelminthique et laxatif. Cette utilisation an tant que vermifuge, et notamment en traitement des nématodes comme les Ascaris ou les Oxyures, était aussi connue et répandu au Japon. Les japonais ont d'ailleurs été parmi les premiers dans les années 50 à isoler et extraire l'acide kaïnique de l'algue Makuri. (87)

La propriété vermifuge de ce composé n'est cependant pas l'usage le plus répandu désormais : en effet, l'acide kaïnique étant un analogue du glutamate, il possède une action agoniste d'une classe de récepteurs ionotropes au glutamate, qui en ont d'ailleurs gardé le nom : « récepteurs kaïnate », et qui sont impliqués dans la neurotransmission excitatrice. Cette propriété est celle qui intéresse beaucoup de nos jours : en effet, de nombreuses études sur la neurotransmission utilisent le kaïnate et ses récepteurs afin de mieux comprendre les voies nerveuses et synaptiques. Des études sont notamment réalisées en se basant sur cette molécule et ces récepteurs afin de mieux comprendre le fonctionnement de l'épilepsie : l'acide kaïnique permet d'induire des crises d'épilepsie sur modèle expérimental ce qui en permet l'étude. Des études l'utilisent aussi afin de chercher à mieux appréhender l'apparition de certaines pathologies neurologiques, telles que la maladie d'Alzheimer ou encore la Chorée de Huntington, et le rôle des transmissions neurologiques associées. (88,89)

6) Propriétés de substitut osseux

La plupart des algues ont cette consistance bien particulière que nous leur connaissons, due à leur concentration en polysaccharides. Cependant, il existe un groupe bien particulier d'algues appelées algues calcifiées, comme la famille des Corallinacées. Ces algues rouges sont en effet pauvres en polysaccharides et riches en minéraux, notamment en calcium. L'espèce la plus connue est *Corallina officinalis*, ou Coralline, une algue rigide et articulée. (Figure30) (90)



Figure 30: *Corallina officinalis* (90)

Cette algue est retrouvée majoritairement en Atlantique nord, sur les côtes irlandaises, anglaises et bretonnes, en eaux peu profondes. D'autres algues calcifiées existent sous forme de tapis recouvrant les rochers et les coquillages par exemple. Le nom *Corallina* vient de corail, car ces algues leur sont proches, de par leur constitution et leur aspect. (90,91)

Cette source de calcium marin est exploitée dans un domaine assez spécifique : la greffe osseuse. En effet, l'os humain est principalement formé de calcium apatite et de collagène. Lors de greffes osseuses, différentes possibilités existent : une allogreffe (greffe issu d'un autre être humain), une xéno greffe (greffe issu d'un animal) ou l'utilisation d'un greffon synthétique biocompatible. (92,93) Ces greffons bio-compatibles peuvent être de différentes natures, et peuvent notamment provenir directement du corail ou bien de *Corallina officinalis*. (92,94)

C'est en réalité l'hydroxyapatite, qui est extraite de manière industrielle de *Corallina*, et qui va servir de substitut osseux et de support aux facteurs de croissance tout en permettant la fixation et la différenciation des cellules. Cette hydroxyapatite est semblable à l'hydroxyapatite de l'os naturel. (92,94,95)

Nous retrouvons ce produit d'origine algal sous le nom d'Algipore[®] (94,96). FRIOS Algipore est un matériau d'origine naturelle, constitué d'hydroxyapatite d'origine algale, particulièrement utilisé en chirurgie dentaire, lorsqu'un implant dentaire doit être posé par exemple et qu'une synthèse de matière osseuse est nécessaire. (94,97,98)

7) Utilisation en galénique

a. Galénique médicamenteuse

Le mot « galénique » est un dérivé du nom de Claude Galien, médecin de l'Antiquité considéré comme le père de la pharmacie. La galénique est considérée comme : 'partie de la pharmacie traitant de la mise en forme des produits pharmaceutiques'. (99) Plus précisément, elle est la branche de la pharmacie permettant de rendre administrable un principe actif associé à des excipients sous forme de médicament. (100) Ainsi, au fil des années, une multitude de formes pharmaceutiques, ou formes galéniques, de médicaments ont été créées (Figure 31) : des comprimés, des gélules, des sirops, des suppositoires, des collyres, des patchs...

La galénique en pharmacie est extrêmement importante. La forme galénique utilisée conditionne le transport et l'absorption du principe actif par le corps humain. Ainsi, une forme injectable a des effets beaucoup plus rapides qu'une forme orale comme une gélule. Certains comprimés possèdent une galénique avec des enrobages spécifiques permettant une durée d'action prolongée. Par exemple, l'utilisation d'insuline par voie orale est impossible et sans effet, seule la voie injectable est utilisable par les patients. Des formes spécifiques existent pour un usage pédiatrique qui serait sinon impossible. (101) La forme pharmaceutique est donc spécialement étudiée et conçue pour un médicament et pour une utilisation, permettant sa stabilité et son efficacité.



Figure 31: Les formes pharmaceutiques (102)

b. Algues et galénique

Dans le domaine de la pharmacie galénique, les algues vont plutôt être utilisées en tant qu'excipient dans une formule. Les excipients sont des composés faisant partie de la formule d'un médicament, sans effet thérapeutique et qui a pour but d'améliorer le goût, l'aspect, la conservation, la stabilité d'un médicament. (103)

Le composé issu des algues le plus utilisé dans la pharmacie galénique est l'alginate. (cf partie 1) En effet, ce polysaccharide va être utilisé de plusieurs manières dans différentes formes pharmaceutiques.

- Formes orales

L'alginate de sodium ou l'acide alginique sont des composés pouvant être retrouvés dans des formules de formes orales, de comprimés particulièrement. C'est d'ailleurs dans les formes orales que les alginates sont les plus présents en pharmacie galénique. (104) Les alginates vont être utilisés comme agent de charge, c'est-à-dire permettre de donner un certain volume à un comprimé. Il sert également de liant et stabilisant. De plus, la concentration en alginate dans la formule va aussi permettre de jouer sur la durée de libération du principe actif, pouvant ainsi donner des formes à libération immédiate ou retardée. Ceci est possible car les alginates ont un pouvoir gélifiant. Ainsi, un principe actif pris dans un gel d'alginate, se formant par exemple au niveau de l'estomac, va être d'une part, protégé du contenu gastrique (cf partie pansements digestifs), et d'autre part ce gel va retarder la libération du principe actif dans le temps. Ce système est recherché dans certains médicaments où une plus longue durée d'action est désirée. (105–107) Paradoxalement, les alginates peuvent être utilisés dans des formes à libération immédiate et même servir d'agent de désintégration, ceci en fonction du type de sel d'alginate utilisé et de la quantité nécessaire, pour les formes orodispersibles notamment. (105)

Ainsi de nombreux médicaments actuellement sur le marché, et beaucoup de forme à libération prolongée, contiennent de l'alginate dans leur formule, comme, par exemple, le Vérapamil ou le Previscan. (19,108–110)

- Formes topiques

De manière assez attendue, leur capacité à former des gels et leurs propriétés de gélification font des alginates des excipients intéressants pour la formulation des formes topiques telles que les crèmes, émulsions, pommades ou gels. Les alginates vont ainsi être utilisés comme épaississant, agent de suspension, de gélification, stabilisant ou émulsifiant. (8,9,104,105)

Ces propriétés sont utilisées dans le domaine de la cosmétique également. (cf partie 4)

- Micro-encapsulation

Les dernières recherches de pharmacie galénique trouvent une utilisation encore plus poussée aux alginates. Ce sont des composés très bien tolérés par le corps humain, et leurs propriétés de gélification permettent de créer des microsphères. Une microsphère ou microcapsule, est une membrane polymérique contenant en son centre un composé choisi. (111) Ces microsphères d'alginate (AMS) sont le centre de beaucoup de recherches afin d'être exploitées en pharmacie galénique et de donner des formes galéniques originales : des formes pharmaceutiques utilisant la micro-encapsulation, que ce soit en utilisation par voie orale ou par voie topique. Il existe plusieurs manières de créer ces microcapsules d'alginate : des procédés d'extrusion, d'atomisation, d'émulsion/gélification. Prenons par exemple, le procédé d'émulsion/gélification (Figure 32) : une solution d'alginate est plongée goutte à goutte dans une solution huileuse puis un solvant qui va faire gélifier l'alginate, donc contenant des cations divalents (Ca^{2+} par exemple), va être ajouté afin de maintenir cette forme sphérique créée naturellement. Une bille d'alginate va automatiquement se former. (106,111,112)

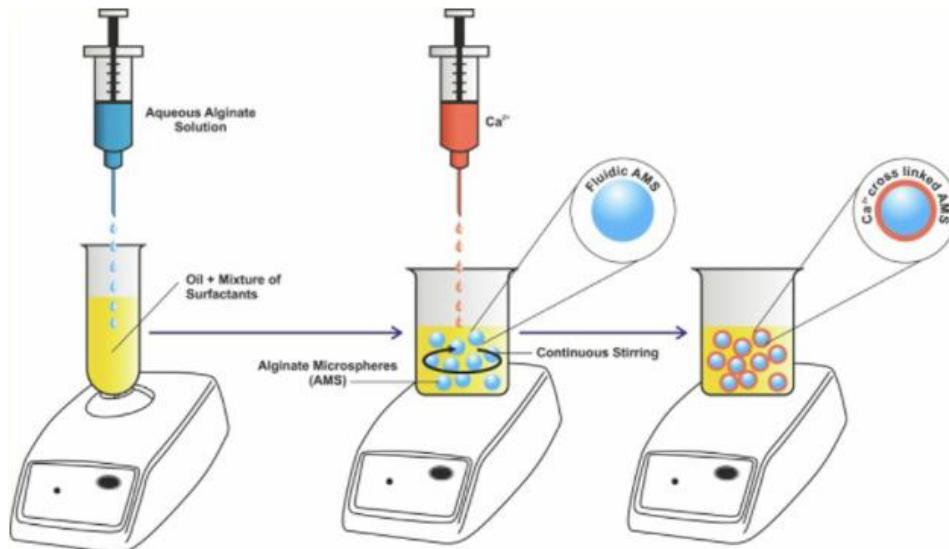


Figure 32: Procédé de fabrication de microsphères d'alginate par émulsion/gélification (111)

Les différentes méthodes permettent d'obtenir différentes tailles de microsphères.

La micro-encapsulation a plusieurs avantages : elle permet d'utiliser des principes actifs de petite taille moléculaire (104), fragiles, tout en permettant de les garder stables et séparés du reste de la formule, qui va servir de véhicule. Par exemple, une crème est une forme facile à conditionner et à utiliser. Mais si le principe actif est fragile et a tendance à se dégrader au contact de l'air et de la lumière, alors la stabilité et l'efficacité du produit n'est pas assurée dans le temps, ceci pouvant rendre le principe actif inutilisable car il sera impossible à formuler en crème.

Si une micro-encapsulation de ce principe actif est possible cependant, cela permet de protéger le principe actif dans une sphère d'alginate et ainsi de la protéger du milieu extérieur, ne le libérant que lorsque la bille d'alginate sera dissoute lors de l'utilisation. L'intérêt se poursuit pour les formes orales : une micro-encapsulation permet de créer des formes à libération retardée, en permettant par exemple de protéger un principe actif sensible au pH acide de l'estomac, mais qui sera actif plus loin dans le tube digestif, une fois que l'enveloppe d'alginate aura disparue. La recherche s'oriente aussi sur l'encapsulation de principes actifs lipophiles et de protéines, qui sont des composés très difficilement voire non utilisables par voie orale de nos jours. (104,111,113,114)

3. Compléments alimentaires à base d'algues

1) Définition – Qu'est-ce qu'un complément alimentaire ?

Selon la directive européenne de 2002, un complément alimentaire est « *une denrée alimentaire dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous formes de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les comprimés, les pastilles, 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 poudres destinées à être prises en unités mesurées de faibles quantité* » (115)

A la différence d'un médicament, un complément alimentaire ne peut pas prétendre soigner une maladie ou posséder des propriétés thérapeutiques. L'étiquette d'un complément alimentaire peut cependant comporter des allégations de santé « *qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et d'autre part, la santé* ». (116) Un complément alimentaire peut présenter un intérêt nutritionnel ou apporter des bénéfices sur le maintien d'une bonne santé. Il va par exemple être consommé par des personnes qui veulent entretenir leur bien-être, des personnes en bonne santé voulant le rester ou des individus qui souhaitent améliorer leur hygiène de vie.

La consommation de compléments alimentaires s'est largement démocratisée ces dernières années. Le nombre de consommateurs augmente partout dans le monde. Aux Etats-Unis, un adulte sur deux en ingère et 46 % des français affirment avoir déjà consommé des compléments alimentaires dans leur vie. (117) D'après l'étude Inca 3 mise en place par l'Anses, le taux de consommateurs de compléments alimentaires, est de 22 % en 2014-2015 chez les adultes et de 14 % chez les enfants sur la période 2014-2015. Sur la base d'une définition plus large incluant les médicaments sources de nutriments, ces taux sont respectivement de 29 % et 19 %. (115)

Selon l'étude NutriNet-Santé lancée en 2009, en France, 15 % d'hommes et 28 % de

femmes prennent régulièrement des compléments alimentaires – surtout à base de vitamines B6 et C. Dans 45 % des cas la prise de compléments alimentaires est faite en automédication. (118) Les pharmacies restent le premier circuit de distribution des compléments alimentaires, avant la vente par correspondance, les boutiques spécialisées et les grandes surfaces.

Les algues sont désormais bien connues dans le monde des compléments alimentaires et sont présentes en association ou même seules pour leurs propriétés nutritives intrinsèques. La tendance actuelle, en France et dans le monde, va vers des produits plus naturels, l'utilisation de plantes, et une utilisation diminuée de médicaments conventionnels. Les compléments alimentaires à base d'algues s'alignent dans cette nouvelle vague, en constituant une solution naturelle pour entretenir la santé.

2) Exemple de la Spiruline

a. Présentation

Arthrospira platensis, ou spiruline, est dorénavant bien connue du grand public en tant que complément alimentaire.

La Spiruline n'est pas à proprement parler une algue mais est apparentée aux algues, elle fait en réalité partie des Cyanobactéries, ou anciennement « Algues Bleues », du genre *Arthrospira*. Les Cyanobactéries sont apparues il y a environ 3.5 milliards d'années sur Terre et ont participé à la création de son atmosphère. La Spiruline fait donc partie des premiers êtres vivants de cette planète. (119)

Il existe plusieurs espèces d'*Arthrospira* mais seulement quelques-unes sont comestibles, dont notamment *Arthrospira plantensis*, qui est l'espèce la plus cultivée et commercialisée mondialement. Son nom "Spiruline" fait référence à sa forme : en effet, au microscope cette micro-algue est un filament vert enroulé en spirales, comme un ressort. Sa taille est de l'ordre de 0.1 mm et le degré d'enroulement du filament, l'espace entre les spires, dépend de l'espèce de Spiruline. (Figure 33) Il existe plusieurs souches de Spiruline, fonction de son lieu de vie comme la souche lonar, nom du Lac Lonar en Inde ou la souche Paracas, nommée d'après le Lac Paracas au Pérou. (Figures 34 et 35) (120–122)

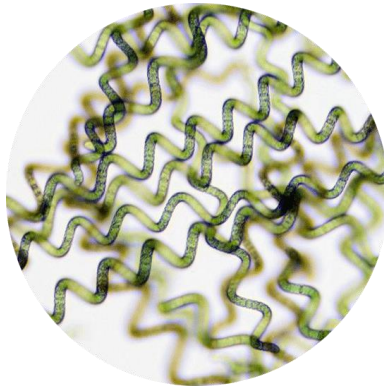


Figure 33: Spiruline au microscope x400 (123)



Figure 34: Spiruline souche Lonar (origine Inde) (124)

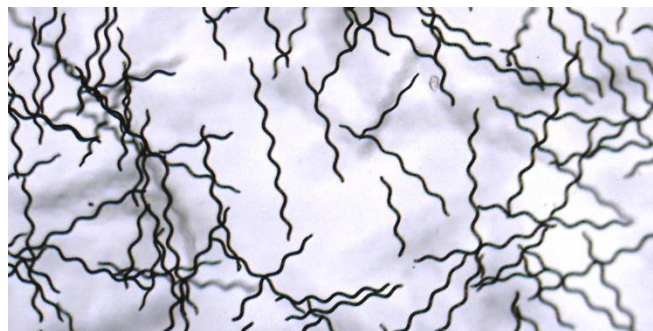


Figure 35: Spiruline souche Paracas (origine Pérou) (124)

La Spiruline est une algue d'eau douce et contient de la phycocyanine, un pigment hydrosoluble qui participe à la photosynthèse et qui lui donne sa couleur bleu-vert intense caractéristique.

b. Histoire

La Spiruline et ses propriétés nutritives ne sont connues et exploitées en Occident que depuis peu, mais l'histoire de cette algue montre un usage en réalité traditionnel et ancien dans d'autres régions du globe.

En effet, la Spiruline aurait fait partie de l'alimentation quotidienne des populations Méso-Américaines. Les colons européens, et surtout espagnols, qui arrivèrent en Amérique Centrale et du Sud au début du XVIème siècle, découvrirent que les populations Aztèques et Mayas locales qui vivaient autour de lacs consommaient un aliment qui leur était inconnu : des gâteaux, petits pains et galettes de couleur bleu-verdâtre qu'ils nommaient « Techuitlatl ». Hernàn Cortès a ainsi décrit dans ses mémoires l'habitude qu'avaient les indigènes de récolter une boue verte à la surface des lacs, notamment du lac Texcoco, grâce à des filets à mailles serrées pour ensuite la faire sécher et la consommer. (Figure 36) (120,121,124,125)



Figure 36: Aztèques récoltant de la spiruline - Human nature, mars 1978 Peter T Furst (126)



Figure 37: Illustration du Codex de Florence, Livre 11 (126)

Le Codex de Florence, une encyclopédie du monde aztèque, montre comment ce peuple récoltait la spiruline dans les lacs par écrémage de la surface avec des cordes ou des filets, suivi par un séchage des algues pour en faire des gâteaux ou petits pains (Figure 37).

L'utilisation de la spiruline dans l'alimentation des aztèques n'est plus documentée après le XVIème siècle, de par la conquête des colons et le fait que beaucoup des lacs qui entouraient le lac Texcoco ont été drainé et asséché par ces derniers afin d'en faire des pâturages.

La Spiruline est toujours cultivée traditionnellement en Afrique, notamment dans la région du lac Tchad. Au Nord-Est de ce lac, dans la région Kanem vivent les Kanembou, dont les femmes pratiquent la récolte de la spiruline depuis des temps immémoriaux.

La Spiruline, pousse, en effet, naturellement dans le lac. Les femmes écrèment la surface de l'eau en s'aidant de tasses, de bassines, ou de paniers de vannerie, avant de faire sécher la boue verte à même le sable, au soleil. (Figures 38 et 39) La galette séchée ainsi obtenue est appelée « Dihé » et est utilisée dans la cuisine ou vendue au marché. Le Dihé est un des aliments de base des Kanembou, il est souvent ajouté aux soupes et sauces et est présent dans de nombreux plats. (127–129)

C'est en 1960 que le botaniste Jean Léonard va s'intéresser au Dihé à la suite d'une expédition

dans le Sahara, et va analyser et identifier la composition de ces galettes verdâtres : *Arthrospira platensis* ou spiruline. (120,121,124)



Figure 38: Récolte de spiruline au lac Tchad



Figure 39: Séchage et découpage du Dihé par des femmes Kanembou

c. Culture de la Spiruline

La spiruline est une micro-algue qui croit dans des milieux assez particuliers : les eaux chaudes et saumâtres de certains lacs et notamment des lacs volcaniques. Dans la région du Kanem, les eaux où se retrouve la spiruline sont des eaux riches en carbonate et sel (le natron), donc fortement alcalines et propices au développement de cette micro-algue. (120,121,129)

Les conditions de croissance de la spiruline peuvent être reproduites en culture : des fermes de spiruline voient le jour dès les années 70, dans l'espoir d'apporter une réponse à la famine dans les pays du tiers-monde, à Madagascar par exemple. Les conditions de culture sont assez simples : de l'eau à température entre 25°C et 38°C, peu profonde et non stagnante, du soleil

et de la lumière, un climat tropical idéalement et des minéraux et oligo-éléments. De plus, la spiruline capte le CO₂ de l'air ambiant dissout dans l'eau comme source de carbone. Aucun pesticide ni insecticide n'est nécessaire et la culture de la spiruline requiert très peu d'eau (3 ou 4 fois moins que le soja, 5 fois moins que le maïs et 40 fois moins que le bœuf). (120,121) L'avantage de la culture de spiruline est qu'elle est écologique et rapide : peu d'impact des saisons sur la production, un développement qui se compte en heures et un milieu assez facile à reproduire en bassins.

De nos jours, environ 5000 tonnes de spiruline sont produites par an. Le pays le plus grand producteur est la Chine qui utilise la spiruline comme aliment et qui réalise 50% de la production mondiale. Ce dernier est suivi par les Etats-Unis qui occupent le second rang. Ces deux pays produisent de la spiruline depuis les années 80 et approvisionnent 80% de la spiruline consommée en France. (130)

Depuis 1999, la spiruline est cultivée en France par de petites structures de proximité. Créée en 2009, la Fédération des Spiruliniers de France (FSF) compte environ 150 adhérents – producteurs. Les fermes de spiruline se retrouvent majoritairement sur les côtes du pays et particulièrement dans le Sud, qui offre un ensoleillement plus propice à la production. (131) Depuis 2016, un projet Spiruline a été mis en place en France sur une durée de 3 ans afin de d'optimiser l'étude et favoriser la culture de la spiruline produite en France.

d. Aspect nutritionnel

La spiruline contient dans sa composition une quantité assez remarquable d'éléments nutritifs, qui sont très peu dénaturés avant consommation car les méthodes de culture et de séchage ne comprennent pas de transformation du produit brut.

C'est la teneur en protéines de cette micro-algue qui a d'abord intrigué les chercheurs, avant de découvrir par la suite les autres propriétés nutritionnelles qu'elle présentait. (132,133)

- Le taux de protéines de la spiruline est un record : de 60 à 70 % de son poids sec. Elles sont également très digestes et assimilables.
- Elle contient les 8 acides aminés essentiels à l'homme et qui doivent lui être apportés par l'alimentation : isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane, valine. Elle contient également d'autres acides aminés non essentiels comme la glycine, l'alanine, l'acide aspartique, l'arginine...

- La spiruline est également une bonne source de vitamines :
 - o Vitamine A en grande quantité (un gramme de spiruline couvre les besoins quotidiens en vitamine A d'une personne adulte)
 - o Les vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B8, B9) et également la vitamine B12, environ 127 à 244 µg pour 100 g de spiruline, sachant que la valeur journalière recommandée de vitamine B12 est de 4 µg
 - o Les vitamines D, E, K
- Une teneur élevée en acide gamma-linolénique (acide gras oméga 6), tout en ayant une teneur totale en lipides faible, d'environ 5 à 10 % de son poids sec.
- La spiruline contient des pigments également, dont :
 - o La chlorophylle
 - o La phycocyanine : 15 % environ
 - o Des caroténoïdes : antioxydants naturels puissants
- La spiruline est aussi riche en minéraux et oligo-éléments : magnésium, zinc, calcium, potassium, sodium, phosphore... et est notamment une très bonne source d'apports en fer avec une bonne biodisponibilité (Figures 40 et 41)

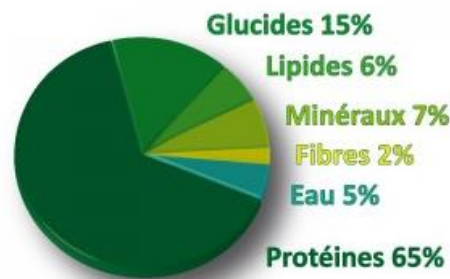


Figure 40: Valeurs nutritionnelles moyennes de la spiruline



Figure 41 : Equivalents nutritionnels de la spiruline (120)

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la malnutrition est impliquée dans environ 45% des décès d'enfants de moins de 5 ans enregistrés chaque année dans les pays en

développement. (134)

De par sa composition nutritionnelle, sa facilité de mise en culture et la simplicité des étapes depuis la culture jusqu'à la consommation, la spiruline a été et est toujours un aliment de choix dans la lutte contre la malnutrition dans les pays en développement. Plusieurs associations (La Croix Rouge, Antenna) essayent de mettre en place la culture de la spiruline locale, directement dans les pays concernés (notamment en Afrique) afin que la population puisse associer la spiruline à leur alimentation et éviter les carences. En effet, 1 à 3 grammes de spiruline par jour pendant 4 à 6 semaines peut suffire à compléter efficacement les repas d'enfants de 0 à 5 ans. (121)

Dans les pays Occidentaux, la spiruline est souvent retrouvée sous forme de poudre, comprimés ou gélules en tant que complément alimentaire. Elle utilisée à des fins anti-asthéniques : pour combattre la fatigue, renforcer le système immunitaire et donner du tonus, à des fins nutritionnelles pour améliorer la glycémie et le cholestérol, mais aussi dans le but d'aider à lutter contre les infections virales... La spiruline est un aliment également intéressant pour des personnes avec des régimes alimentaires particuliers comme les végétariens ou les végétaliens et vegans, elle leur permet l'apport de protéines en quantité ainsi que de vitamines qui ne sont pas présentes dans d'autres végétaux, comme la B12 par exemple.

Des recherches sont encore en cours pour introduire la spiruline dans les régimes alimentaires des astronautes et envisager sa culture lors de longs voyages spatiaux. (135)

Nous voyons donc bien que la spiruline est un aliment riche et intéressant sur le plan nutritionnel, et que son intérêt en tant que complément alimentaire et potentiel « remède » à la malnutrition est justifié.

3) Exemple des Chlorelles

Les chlorelles sont souvent considérées comme étant proches de la spiruline, car elles sont utilisées de manière similaire : toutes deux sont utilisées en tant que compléments alimentaires et, comme la spiruline, les chlorelles présentent des propriétés nutritives assez intéressantes.

Les chlorelles, ou *Chlorella vulgaris*, sont des micro-algues d'eau douce unicellulaires appartenant à la famille des Chlorellaceae. Elles ont été décrites pour la première fois en 1890

par le biologiste hollandais Martinus Willem Beijerinck. (136,137) Comme la spiruline, elles font partie des premières espèces vivantes à avoir peuplé la Terre il y a environ 3 milliards d'années. Elles mesurent entre 2 et 10 μm de diamètre, sont sphériques et possèdent une couleur verte très marquée due à la forte concentration en chlorophylle qu'elles renferment. (Figure 42) Il existe plusieurs espèces de chlorelles, la plus connue et la plus utilisée étant *Chlorella vulgaris*. Cette algue se développe dans les eaux douces, les eaux saumâtres, les eaux stagnantes les ruisseaux ou encore dans des eaux salées pour certaines espèces. Les Chlorelles sont assez ubiquitaires et se retrouvent un peu partout dans le monde. (136,137)

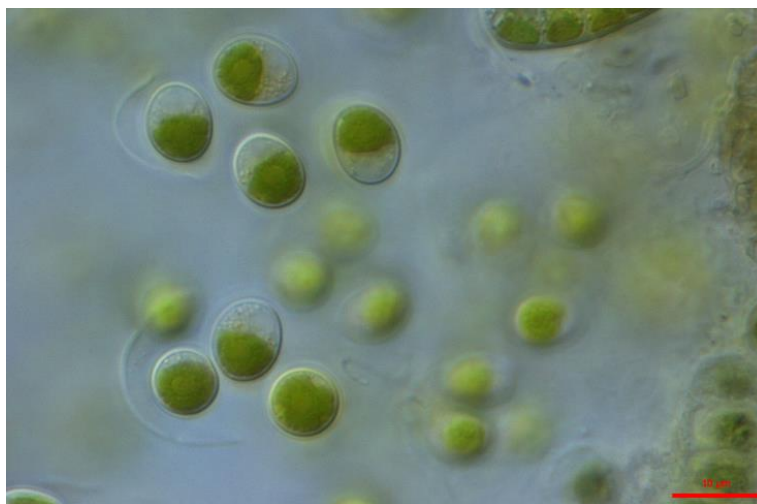


Figure 42: *Chlorella vulgaris* au microscope x1000 (136)

Historiquement parlant, la Chlorelle, comme pour la majorité des algues, n'est connue et utilisée en Occident que depuis peu. En revanche, sa première utilisation, au Japon ou aux Etats-Unis, remonte aux années 40.

Le Japon est, en effet, un grand consommateur de Chlorelle. Dans les années suivant la Seconde Guerre Mondiale, le pays était en ruines et la population au bord de la famine. Le gouvernement Japonais a alors décidé de miser notamment sur la Chlorelle comme source de protéines. Ainsi, de nombreux aliments ont été enrichis en Chlorelles comme des gâteaux, des boissons ou des laits en poudre. Depuis, l'utilisation de la Chlorelle est entrée dans les mœurs et est un complément alimentaire très utilisé par les japonais. (137,138)

La culture de Chlorelle est légèrement plus complexe que celle de la Spiruline, et plus contraignante. L'une des caractéristiques des chlorelles est qu'elles sont capables de fixer les métaux, elles ont un potentiel chélateur reconnu, ce qui signifie que de l'eau contaminé ou

chargée en métaux rendra une production de Chlorelles elles aussi chargées en métaux et donc plus toxique que bénéfique à la consommation. (139,140)

Le principe de base reste le même que pour la Spiruline : un milieu aquatique, ensoleillé pour permettre la photosynthèse et les nutriments nécessaires apportés dans l'eau. Pour avoir une production la plus pure possible et ne pas avoir de contamination des chlorelles par des éléments extérieurs, certains producteurs utilisent des tubes en verre en circuit fermé, et font des analyses des taux de métaux contenu dans les algues. D'autres utilisent simplement des bassins laissés à l'air libre (notamment en Chine). Une fois produite, les chlorelles doivent être séchées afin d'être consommées sous forme de poudre, comprimés, gélules ou paillettes. Il existe donc différentes qualités de Chlorelles retrouvées sur le marché, en fonction de leur mode de production et des éléments utilisés pour le milieu de culture. (141–143)

Sur le plan nutritionnel, la Chlorelle est intéressante (Figure 43) : en effet, elle apporte une forte teneur en protéines (environ 50 %), tous les acides-aminés essentiels, des fibres (environ 16 %), et environ 10 % de lipides dont des acides gras polyinsaturés de type oméga 3 et 6. Cette micro-algue comprend également dans sa composition des sels minéraux comme du potassium ou du sodium, mais aussi des vitamines : vitamines E, A, C, B9, B1, B6, B12. Le pouvoir antioxydant provient de pigments tels que de la lutéine ou de la chlorophylle. Un facteur de croissance ou complexe CGF est aussi présent dans la Chlorelle. 100 g de Chlorelles équivaut à environ 400 kCal. (137,144,145)

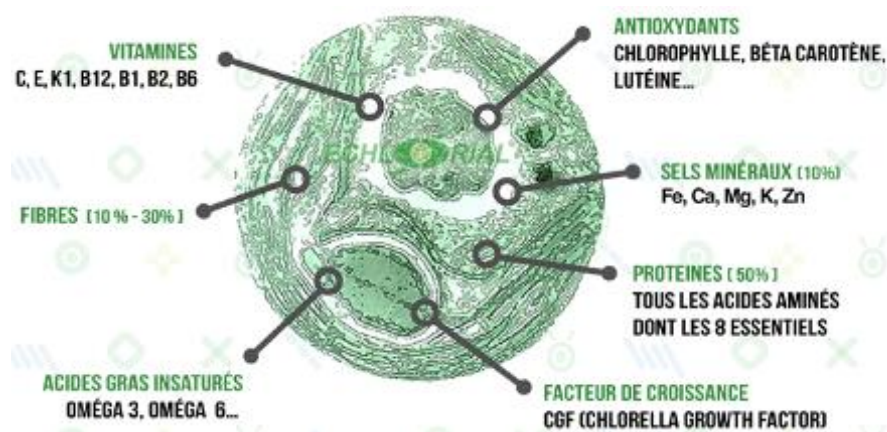


Figure 43 : Composition de Chlorella (144)

La Chlorelle est reconnue comme étant « détoxifiante » et est utilisée pour cette propriété dans certaines cures, et, en effet, plusieurs études démontrent le pouvoir d'absorption de dioxines et de métaux de cette algue et recherchent comment l'utiliser de manière la plus efficace possible. Par exemple, pour les patients portant des couronnes

dentaires depuis plusieurs années ou des intoxications au plomb ou au mercure. (146–148)

La chlorelle n'est pas seulement utilisée dans l'alimentation humaine. La supplémentation alimentaire animale fait aussi partie du champ des possibles pour l'utilisation de cette algue, tant pour les animaux de compagnie que les animaux d'élevage, afin d'enrichir leur alimentation en vitamines et minéraux. (149–151)

La Chlorelle reste donc une algue utilisée en tant complément alimentaire mais de manière encore assez confidentielle en France, qui ne lui a donné son statut officiel de complément alimentaire qu'en 2004.(141) Cependant, les Chlorelles sont au cœur de nombreuses recherches, et notamment pour un potentiel avenir dans un domaine tout autre que celui des compléments alimentaire, celui des biocarburants. (152)

4. Algues en cosmétiques et soins de la peau

L'utilisation des plantes et des algues remonte dans les temps. Ainsi, certaines tribus amérindiennes les utilisaient déjà traditionnellement pour leurs propriétés dermatologiques et cosmétiques il y a des centaines d'années. (153)

Dans notre société actuelle, où l'importance de l'apparence va de pair avec la demande de nouveaux ingrédients et de formules plus naturelles, les recherches cosmétiques s'orientent désormais de plus en plus vers une sphère originale et jusqu'à présent peu exploitée : les organismes marins et aquatiques.

1) La peau

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain. Elle constitue une véritable barrière avec le milieu extérieur, et permet de nous en protéger.

- Structure de la peau

La structure de la peau est relativement simple, 3 couches majeures la composent (Figure 44) :

- L'épiderme
- Le derme
- L'hypoderme

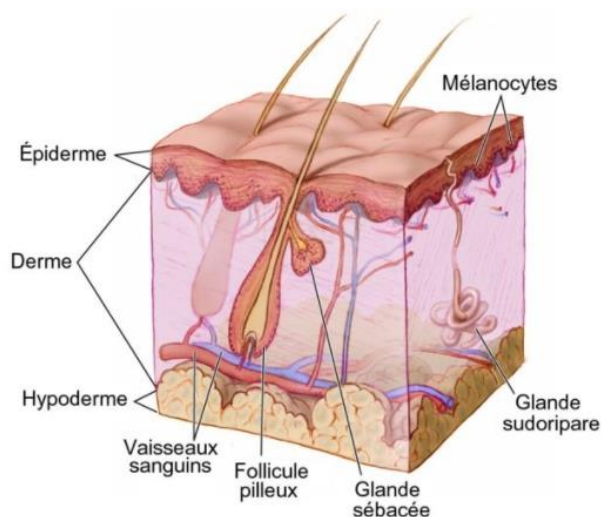


Figure 44 : Schéma en coupe de la structure de la peau humaine (154)

L'épiderme, en contact direct avec le milieu extérieur, est formé de cellules spécifiques, les kératinocytes, du facteur naturel d'hydratation et de lipides. Les kératinocytes sont des cellules bien particulières, qui se rigidifient avec le temps et offrent une protection mécanique à l'organisme. L'épiderme se renouvelle constamment et n'est pas directement vascularisé. Il assure un véritable rôle de protection de par ses cellules et par le film hydrolipidique qui le recouvre. A la surface de cet épiderme se retrouve également une seconde barrière de protection : le microbiome cutané, qui lutte contre les affections microbiologiques et contribue à préserver une peau saine.

La couche intermédiaire correspond au derme, qui est formée principalement de tissu conjonctif, de fibroblastes, d'élastine et de collagène. C'est une couche assez épaisse et qui donne sa structure à la peau et ses capacités élastiques et régénératrices. Le derme est riche en eau, et est également le siège des glandes sébacées et sudoripares.

La couche la plus profonde est l'hypoderme. Cette dernière, au contact des tissus musculaires et des fascias, est formée principalement de fibres de collagène, de cellules adipeuses et de vaisseaux sanguins. (10,155–157)

- Fonctions de la peau

La peau possède plusieurs fonctions importantes pour le corps humain : une protection physique, chimique et bactériologique vis-à-vis du milieu extérieur. Elle protège l'organisme des rayonnements solaires et assure une régulation thermique et une protection contre la déshydratation. (155,157)

La peau possède également de grandes capacités de réparation et de régénération, dont le siège est principalement situé au niveau de la couche intermédiaire, le derme. En effet, le collagène, les fibroblastes, l'élastine ou encore l'acide hyaluronique qui y sont présents sont les principaux acteurs du phénomène de cicatrisation de plaies. (157–159)

- Peau et vieillissement cutané

Le vieillissement de la peau, comme pour tous les organes, est un phénomène naturel, dû à des facteurs internes, en majorité, mais également à des facteurs externes comme les

rayonnements UV ou la pollution par exemple. La capacité du derme à fabriquer du collagène et de l'acide hyaluronique, diminue avec l'âge, causant une apparition de marques et de rides avec une perte d'élasticité et une perte en eau. Outre l'apparence de la peau, cette diminution s'accompagne d'une moins bonne régénération de la peau et donc d'une cicatrisation moins aisée. (157,159)

Les effets du vieillissement cutané sont, dans un premier temps, esthétiques. Ainsi, la lutte contre l'apparition des rides rentre dans le cadre de la beauté et de la cosmétique. Cependant, le vieillissement cutané entraîne également une dégradation des fonctions de thermorégulation, de cicatrisation et de régénération. (159,160)

Les principaux effets recherchés sur la peau consistent en général à lutter contre la sécheresse et la déshydratation, retarder l'apparition des rides et du vieillissement cutané et également travailler sur les tâches pigmentaires et les pathologies comme l'acné.

La tendance actuelle s'oriente vers l'utilisation de produits plus naturels, issus d'un circuit court, et à base de plantes plutôt que de produits synthétiques. Les algues et leur utilisation en cosmétique s'inscrit parfaitement dans cette nouvelle demande. Ainsi, de nombreuses recherches récentes se tournent vers les algues et leurs potentielles utilisations pour les soins cosmétiques. De nouveaux actifs sont en train d'être découverts et apparaissent déjà sur le commerce depuis quelques années.

2) Propriétés et utilisations des algues en cosmétique

Selon l'Agence Nationale de sécurité du Médicament : « *Un produit cosmétique est une substance ou un mélange destiné à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.* » (161) Les cosmétiques ne peuvent donc pas être utilisés pour traiter une pathologie cutanée par exemple, et sortent donc du champ de la dermatologie, qui est l'étude et le soin des phanères et de la peau. (162) L'utilisation des algues dans la sphère des produits cosmétique peut se retrouver sous deux formes : en tant que principe actif ou bien en tant qu'agent formulateur, qu'excipient.

a. Vieillessement cutané

Le vieillissement cutané est un phénomène naturel, qui entraîne des effets visibles comme la perte de fermeté, des tâches pigmentaires ou encore l'apparition de rides. Beaucoup de soins cosmétiques sont proposés sur le marché pour répondre à ces effets considérés comme inesthétiques.

Outre le vieillissement intrinsèque et inévitable, le plus connu des facteurs externes ayant un effet sur le vieillissement cutané est l'exposition aux rayons UV. Ces rayonnements vont créer des espèces réactives de l'oxygène, des radicaux libres, responsables du stress oxydatif sur les cellules et qui impact la capacité de la peau à se régénérer, entraînant ainsi une senescence des cellules touchées. Ces radicaux libres entraînent également une moindre production d'acide hyaluronique et de collagène, et donc la création de rides. (159,160,163,164)

Certains principes actifs d'origine végétale, et plus particulièrement extraits des algues, se retrouvent dans des produits cosmétiques. (Tableau III)

Principe actif	Espèce	Effet
Polysaccharides sulfatés (carraghénanes)	<i>Gigartina acicularis</i> <i>Eucheuma cottonii</i>	Anti-oxydant
Polysaccharides sulfatés	<i>Pterocladia capillacea</i>	Anti-oxydant et antibactérien
Polysaccharides sulfatés	<i>Porphyra haitanensi</i> <i>Laminaria japonica</i> (kombu) <i>Enteromorpha linza</i>	Anti-oxydant
Polysaccharides sulfatés (fucoïdanes) Phlorotannins	<i>Fucus vesiculosus</i> (fucus vésiculeux)	Anti-oxydant
Non spécifié	<i>Rhizoclonium hieroglyphicum</i>	Effet comparable à l'acide-hyaluronique
Peptides, fucoïdanes	<i>Undaria pinnatifida</i> (wakamé)	Agent blanchissant
Phlorotannins	<i>Ecklonia cava</i>	Anti-oxydant

Polysaccharides sulfatés (ulvanes)	<i>Ulva pertusa</i>	Anti-oxydant
Polysaccharides sulfatés	<i>Padina boergesenii</i>	Formation collagène
Chlorophylles	<i>Cladophora glomerata</i>	Anti-oxydant et antibactérien
Caroténoïdes	<i>Haematococcus lacustris</i>	Anti-oxydant et anti-inflammatoire
Chlorophylles, caroténoïdes, ulvanes	<i>Ulva lactuca</i> (laitue de mer)	Anti-oxydant, anti-inflammatoire
Fucoïdanes, phlorotannins	<i>Ascophyllum nodosum</i> (goémon noir)	Anti-oxydant
Polysaccharides sulfatés (carraghénanes)	<i>Chondrus crispus</i> (goémon blanc)	Anti-oxydant

Tableau III : Principes actifs issus des algues avec intérêt en cosmétique anti-âge (8–10,16,165–168)

Les principaux composés issus des algues pouvant être utilisés dans le domaine de la cosmétique anti-âge sont donc les différents polysaccharides sulfatés, les peptides, les pigments et les phlorotannins, tous ces composés pouvant se retrouver dans différentes espèces d'algues.

Comme nous le voyons dans le Tableau III, la majeure partie de ces principes actifs sont des polysaccharides sulfatés. En effet, les algues sont riches en polysaccharides, pour le type *Ulva* par exemple les polysaccharides représentent 65 % du poids sec et, pour une algue du type *Porphyra*, la proportion peut aller jusqu'à 48 % du thalle. (8,9)

Plusieurs types de polysaccharides existent, avec différentes propriétés en fonction de la couleur de leur algue d'origine : les ulvanes pour les algues vertes, les carraghénanes et agars pour les algues rouges ou les fucoïdanes, les alginates et les laminarines pour les algues brunes. (8–10) (cf Généralités)

L'activité anti-oxydante et inhibitrice de ERO (Espèces Réactives de l'Oxygène) des polysaccharides sulfatés a été observé dans de nombreuses études, (168–170) et, au-delà de l'attrait pour le marché cosmétique, des effets anti-tumoraux, anti-inflammatoires ou anti-viraux ont été également rapportés. (10,171)

Les peptides et acides-aminés sont également des composants intéressants que l'on peut retrouver dans les algues. Les acides-aminés sont des précurseurs du facteur naturel d'hydratation de la peau et entrent également en jeu dans la synthèse de l'acide hyaluronique. Les peptides sont récemment devenus des molécules très étudiées dans le milieu de la cosmétique. Des algues comme *Porphyra* ou *Palmaria* contiennent également des MAAs (Mycosporine-like amino acid) qui participent à une protection anti-UV. (8–10,172)

Les algues possèdent également des pigments comme la chlorophylle ou les caroténoïdes qui peuvent être exploités dans l'industrie cosmétique. Ces pigments peuvent servir de colorants naturels mais possèdent également des propriétés anti-oxydantes. (8,9)

Les phénols et composés phénoliques sont des molécules qui se retrouvent naturellement chez les plantes et qui ont de nombreuses fonctions. La version aquatique des phénols chez les algues sont les phlorotannins (phloretols, fucols, fucophlorectols, eckols, fuhalols, carmalols) qui vont assurer des fonctions anti-oxydantes et antimicrobiennes, potentiellement exploitables en cosmétique. (8–10,166,173)

De manière concrète, les composés Ephermer™ et Wakamine XP, issus d'*Undaria pinnatifida*, sont actuellement utilisés dans l'industrie cosmétiques comme agents anti-âge. (8,173)

b. Déshydratation et sécheresse cutanée

L'hydratation de la peau est une problématique qui touche toutes les tranches d'âge. La peau peut être sèche par manque de lipides et d'acides aminés au niveau de l'épiderme ou elle peut également manquer d'hydratation plus en profondeur, au niveau de la couche dermique.

Les algues sont majoritairement utilisées pour l'effet hydratant sous forme d'extrait. Sous cette forme est apporté un ensemble de substances ayant des effets hydratants, plutôt qu'une molécule ou un composé en particulier. Ainsi, des extraits de *Laminaria japonica*, *Ulva lactuca*, *Undaria pinnatifida* ou *Chondrus crispus* prouvent avoir un effet hydratant sur la peau. (8–10)

Cela peut s'expliquer car, comme mentionné auparavant, les algues sont riches en beaucoup de composés actifs, elles sont sources notamment de polysaccharides, de nombres de composés antioxydants mais également de nombreuses vitamines, de lipides et d'acides

aminés.

Les différents polysaccharides ont une part importante dans cet effet hydratant, car ils sont capables de stocker, d'absorber l'eau, et de se lier à la kératine de la peau en formant des liaisons hydrogène (8) et ainsi d'amener une hydratation directe à la peau.

Différentes vitamines et minéraux sont présents dans les algues : vitamines B (B1, B2, B3, B5, B9, B12), de la vitamine C, D, E mais également de la vitamine A. (8–10) La vitamine A est déjà utilisée en cosmétique pour son pouvoir régénérant et anti-âge sur la peau. L'industrie cosmétique a récemment également beaucoup développé l'utilisation de la vitamine B5 ou niacinamide dans les soins cutanés : vitamine apaisante et hydratante. (174) La vitamine C est aussi utilisée en cosmétique pour son activité anti-oxydante.

Les algues étant des organismes aquatiques, plusieurs minéraux sont retrouvés dans leur composition : du zinc, du magnésium, du manganèse, du calcium, du sodium... éléments également importants à apporter à la peau. (175)

Les lipides ne sont pas les éléments les plus présents dans les algues, mais beaucoup d'algues contiennent des AGPI (Acides Gras Poly-Insaturés), dont l'EPA et le DHA, qui sont des acides gras essentiels et se retrouvent au niveau des lipides formant la barrière cutanée, et dans les membranes des cellules de la peau. L'apport de ces lipides aide les cellules de la peau à se régénérer, et le film hydrolipidique de la peau à garder sa fonction de lutte contre la déshydratation cutanée. (8–10,166,173)

De plus, comme mentionné un peu plus haut, les acides aminés et peptides sont les principaux précurseurs du facteur naturel d'hydratation, et participent donc à maintenir une bonne hydratation cutanée. (8–10,172)

Tous ces composés associés, dans un extrait total par exemple, permettent donc d'avoir un apport assez complet au niveau de la peau : des composés amenant de l'eau contre la déshydratation, et des composés renforçant la barrière cutanée et empêchant l'évaporation, créant un ensemble efficace contre la déshydratation et la sécheresse cutanée.

Certaines études se penchent également sur l'utilisation de certains ulvanes et fucoïdanes pour leurs propriétés anti-inflammatoires, afin de mesurer leur potentielle utilisation topique dans des produits de cosmétiques pour lutter contre l'eczéma par exemple.(8)

Ainsi, le composé Akomarine fucus[®], issu de *Fucus vesiculosus*, Chlorofiltrat[®] Ulva HG, tiré d'*Ulva lactuca* ou l'agent Xylishine[®] issu de *Pelvetia canaliculata*, sont des composés

utilisés dans l'industrie cosmétique en tant qu'agents hydratants. (8,173)

Des marques cosmétiques françaises présentent les algues et les produits de la mer comme leurs ingrédients phares : Algologie® ou Phytomer® par exemple. Algologie® va utiliser des algues des côtes bretonnes comme *Undaria pinnatifida*, *Porphyridium cruendum* ou encore *Laminaria* dans des soins anti-âge, hydratants ou purifiants. (176) Phytomer® utilisera également *Laminaria*, ou *Chondrus crispus*, *Palmaria palmata*, *Chlorella*... dans différentes gammes, comme les gammes hydratante, anti-âge ou matifiante. (177)

c. Acné

Ces dernières années, le microbiome cutané est devenu une cible exploitée dans le domaine de la cosmétique, mais aussi en dermatologie. Son importance dans des pathologies comme l'eczéma ou l'acné est de plus en plus démontrée et exploitée en parapharmacie.

Le microbiome cutané est un ensemble de micro-organismes existant de manière commensale à la surface de notre peau, et qui, à l'équilibre, permet de garder une barrière cutanée saine. Une flore cutanée déséquilibrée peut entraîner des pathologies comme l'eczéma ou encore une pathologie bien commune : l'acné. (156,178)

L'acné découle d'un ensemble de facteurs : un surplus de production de sébum de la peau, une obstruction des pores et une prolifération d'une bactérie en particulier : *Cutibacterium acnes*. (178)

Carpomitra costata, *Laminaria digitata* ou *Fucus evanescens*, par exemple, ont démontré des effets antimicrobien et de lutte contre la prolifération de *C.acnes*, mais également de bactéries comme *S. aureus* ou *S. epidermidis*, qui peuvent également former des biofilms en cas de flore déséquilibrée et entraîner des pathologies cutanées (178). *Ascophyllum nodosum* peut également être utilisée comme régulateur de sébum, et *Sargassum macrocarpum* est retrouvée dans des cosmétiques anti-acné. (8–10,165,166,172,173)

Comme montré auparavant, les algues peuvent présenter des propriétés hydratantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes : ces trois actions font des algues des organismes intéressants pour lutter contre l'acné.

d. Cellulite

Enfin, certaines algues se retrouvent dans des produits cosmétiques à visée anticellulite. En effet, plusieurs algues ont démontré posséder des propriétés intéressantes :

Principe actif	Espèce
Algue micronisée	<i>Ascophyllum nodosum</i>
Algue micronisée	<i>Laminaria digitata</i>
Algue micronisée	<i>Fucus vesiculosus</i>
Caroténoïdes	<i>Laminaria japonica</i>
Fucoïdanes	<i>Ecklonia cava</i>
Algue micronisée	<i>Furcellaria lumbricalis</i>

Tableau IV : Composés d'origine algale avec intérêt anticellulite (8–10)

Comme nous pouvons le voir dans le tableau IV, certaines algues comme *Fucus vesiculosus*, *Laminaria digitata* sont utilisés sous forme micronisée dans des cosmétiques visant à lutter contre la cellulite. Une autre étude a montré qu'un mélange de *Fucus vesiculosus* et *Furcellaria lumbricalis* permet d'avoir un effet sur les adipocytes en favorisant la lipolyse, et la production de collagène. (8,9)

L'effet de ces algues peut s'expliquer par le fait qu'elles stimulent les tissus et la circulation sanguine au niveau de la zone d'application, aidant ainsi à drainer la zone et à mobiliser les cellules graisseuses et contribuant à un résultat visible. (9)

Elles participent également à la tonification de la peau, l'hydratation et l'apport en minéraux et vitamines, ce qui contribue à une apparence cutanée améliorée, une peau plus lumineuse et ferme.

3) Utilisation des algues en tant qu'ingrédient dans les produits cosmétiques

Dans le milieu pharmaceutique, la galénique d'un médicament permet d'administrer un principe actif à l'aide d'excipients sous une forme choisie : comprimé, sirop, suppositoire...

Dans l'industrie cosmétique, la formulation d'un produit permet d'offrir un produit fini, stable et prend une place très importante, car la notion de toucher et de plaisir d'utilisation

est présente, contrairement au milieu médical pur.

L'utilisation des algues en tant qu'ingrédient dans un produit cosmétique repose essentiellement sur leurs propriétés gélifiantes ou émulsifiantes. (8,10,165,167,173) Ces propriétés vont permettre de texturiser ou d'assurer la stabilité d'un gel ou d'une crème.

Une utilisation en tant que conservateur au vu de certaines propriétés antimicrobiennes peut également être envisagée. (8)

Enfin, certains composés, utilisés en tant qu'excipient, peuvent présenter également des propriétés : hydratantes ou anti-oxydantes.

Les composés les plus retrouvés et les plus importants pour la formulation cosmétique sont ici encore les polysaccharides : les agars, les carraghénanes ou les alginates, en fonction du type d'algue utilisé, et de la texture recherchées. (8,9,165)

Nous pouvons ainsi les retrouver en tant qu'excipient dans beaucoup de cosmétiques sous forme de crème, de gel, de pommade, ou encore les gels douches, dentifrices, déodorant ou masques pour le visage. Un exemple concret est le composé Gelcarin® PC 812, extrait de *Chondrus crispus*, actuellement utilisé en tant qu'émulsifiant et épaississant dans l'industrie cosmétique. (8,9,173)

4) Thalassothérapie

La thalassothérapie est également un exemple de l'utilisation des algues en cosmétique.

La médecine par les eaux est utilisée depuis des centaines d'années : les thermes romains, les villes thermales et l'eau de mer, réputés pour traiter différents maux, sont encore connus et utilisés. De plus en plus, nous voyons également apparaître des soins à base d'algues dans ce domaine : enveloppements d'algues, bains aux algues... utilisés dans des soins aux multiples propriétés. L'origine de ces bains vient d'Irlande : des bains d'eau de mer, additionnés d'algues comme *Fucus vesiculosus* étaient utilisés pour leurs bienfaits sur la peau.

Ainsi, les thalassothérapies ont une action sur l'aspect de la peau, la régulation de la sécrétion de sébum, l'hydratation cutanée, la circulation sanguine et l'oxygénation des tissus. (9)

Les études montrent de nombreuses algues et de nombreux composés intéressants pour le milieu de la cosmétique, mais toutes ces algues ne sont pas utilisées de nos jours dans

cette industrie.

La plupart des algues ayant un intérêt potentiel pour l'industrie cosmétique sont des macro-algues, ces algues contenant plusieurs composés utilisables dans plusieurs domaines cosmétiques. Les principales espèces utilisées vont être *Laminaria*, *Chondrus*, *Ulva*, *Fucus*, *Undaria* ou *Gracilaria*. (Figures 45 et 46) (9,173)



Figure 45 : *Chondrus crispus* (179)



Figure 46 : *Fucus vesiculosus* (180)

Comme nous pouvons donc le voir, les algues, le soin et la cosmétique sont en réalité beaucoup plus liés que ce que nous pourrions originellement le penser. Les algues démontrent de multiples propriétés attrayantes pour l'industrie des cosmétiques et soins de la peau, les études les concernant incitent à penser que nous n'avons pas encore exploré l'ensemble de ces propriétés et que les algues font partie des futurs ingrédients phares du milieu de la cosmétique.

5. Perspectives et recherches

Un certain nombre d'applications en sciences pharmaceutiques sont déjà connues pour les algues, mais, d'autres sont toujours à l'étude et la recherche sur ces végétaux est en plein essor.

- Maladies neuro-dégénératives

Ainsi, les propriétés anti-inflammatoires de certaines algues ou leurs phycostérols sont des composés d'intérêt dans le domaine des neurosciences. Les potentiels futurs traitements des maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer sont à l'étude, par exemple chez l'algue Sargasse, qui prouverait être un complément alimentaire d'intérêt pour freiner la neurodégénérescence. (181,182)

- Bio-impression

Des technologies de pointe telle que l'impression 3D sont désormais disponibles, et sont utilisées dans le monde de la médecine. Les alginates et les carraghénanes, sont des polysaccharides étudiés comme potentiels « encres », utilisables pour réaliser des impressions 3D à usage médical. Les alginates étant très bien acceptés par le corps humain, et, possédant une certaine structure grâce à leurs propriétés de gélification, une bio-impression de tissus vivants, utilisables en médecine régénérative, est sérieusement examinée. (183,184)

- Propriétés anti-cancéreuses

Comme montré auparavant, les algues sont riches en une multitude de composés d'intérêt. Le domaine de l'oncologie s'intéresse également de près à ce réservoir de molécules. Plusieurs algues ont démontré des propriétés anti-cancéreuses très intéressantes, via notamment leurs polysaccharides comme les fucoïdanes ou les laminarines. Cependant, les mécanismes d'action restent à élucider et les moyens de les appliquer concrètement en thérapie également. (25,185–187)

- Propriétés antivirales

De plus en plus d'antibio-résistances apparaissent au fil des années, et le milieu de la pharmacie se doit de trouver des solutions et des nouvelles molécules actives dans le champ

des antibiotiques et antiviraux. Plusieurs études retrouvent un potentiel antiviral dans le cas de différentes algues, via les propriétés de leurs polysaccharides sulfatés notamment. Certains mécanismes d'action sont désormais élucidés, et les possibles antiviraux de demain sont à l'étude. (188–190)

Très récemment, les chercheurs du monde ont dû se pencher sur les solutions pouvant être apportées à la pandémie mondiale commencée en 2020. Les traitements possibles au SARS-CoV-2 ont également été recherché parmi le potentiel antiviral présenté par les algues. (191–193)

L'intérêt du milieu de la recherche pour la phycologie, et la banque de données nouvelles et inexploitées qu'elle représente, nous montre des champs d'application et des possibilités très intéressantes pour l'avenir.

Conclusion

On estime à plusieurs centaines de milliers le nombre d'espèces différentes d'algues vivant sur notre planète et formant une extraordinaire biodiversité. Dans ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à leurs différentes utilisations, aussi bien dans les domaines de la pharmacie que de la parapharmacie - Dans le domaine pharmaceutique, certains extraits d'algues sont utilisés en tant que principe actif ou excipient.

Ainsi, les algues se retrouvent dans des pansements cutanés, aux propriétés absorbantes et hémostatiques, et sont à la base de pansements gastriques. Leurs actifs vont également se retrouver dans certains laxatifs ou en tant que substitut osseux. Beaucoup de médicaments communs dans une pharmacie d'officine présentent une molécule originaire des algues, en tant qu'actif, ou en tant qu'excipient, participant à son mode d'action.

De plus en plus de compléments alimentaires sont désormais consommés, et certaines algues sont très utilisées dans ce milieu-ci, de par leurs qualités nutritionnelles et la tendance actuelle à l'utilisation de produits naturels, qui nous ramène, au final, à une utilisation ancestrale des propriétés nutritionnelles des algues.

Enfin, de par des propriétés hydratantes, anti-âge ou encore de lutte contre l'acné, les algues se sont également fait une place dans l'industrie cosmétique, qui utilise régulièrement différents extraits d'algues dans ses formules de soins.

Depuis des siècles les plantes terrestres sont exploitées par l'Homme dans la sphère médicale, et il apparait désormais que le monde marin nous fait signe pour le futur. La composition des algues est riche et révèle de multiples propriétés à exploiter, la recherche les concernant est en plein essor et les perspectives sont passionnantes. Les traitements anti-cancéreux de demain, le prochain anti-viral ou une réponse à des maladies neuro-dégénératives comme Alzheimer se trouvent potentiellement au cœur de ces végétaux si particuliers.

Les utilisations actuelles des algues dans le milieu de la pharmacie et de la parapharmacie sont nombreuses et multi-disciplinaires, beaucoup de leurs propriétés sont déjà connues et exploitées. Cependant, l'engouement actuel pour une approche plus naturelle de la santé, et l'espoir de découvrir de nouveaux actifs, laisse espérer un développement

encore plus vaste des algues en pharmacie et parapharmacie.

La recherche est en cours et réserve beaucoup de découvertes sur ces végétaux d'aspect si anodin, mais cachant un monde que nous avons seulement commencé à explorer.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,
Catherine FELGINES

Bibliographie

1. Larousse É. Définitions : algue - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/algue/2242>
2. Reviers B de. Biologie et phylogénie des algues. Parigi: Belin; 2002. 255p.
3. Raven JA, Giordano M. Algae. *Curr Biol CB*. 7 juill 2014;24(13):R590-595.
4. Pascal Constant - Les algues, supplément d'information [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <http://users.skynet.be/pascal/theorie/algues.html>
5. Roland J-C, El-Maarouf Bouteau H, Bouteau F. Atlas biologie végétale. Paris: Dunod; 2008. 152p.
6. Adl SM, Bass D, Lane CE, Lukeš J, Schoch CL, Smirnov A, et al. Revisions to the Classification, Nomenclature, and Diversity of Eukaryotes. *J Eukaryot Microbiol*. janv 2019;66(1):4-119.
7. Hentati F, Tounsi L, Djomdi D, Pierre G, Delattre C, Ursu AV, et al. Bioactive Polysaccharides from Seaweeds. *Molecules*. janv 2020;25(14):3152.
8. Pimentel FB, Alves RC, Rodrigues F, P. P. Oliveira MB. Macroalgae-Derived Ingredients for Cosmetic Industry—An Update. *Cosmetics*. mars 2018;5(1):2.
9. Pereira L. Seaweeds as Source of Bioactive Substances and Skin Care Therapy—Cosmeceuticals, Algototherapy, and Thalassotherapy. *Cosmetics*. déc 2018;5(4):68.
10. Jesumani V, Du H, Aslam M, Pei P, Huang N. Potential Use of Seaweed Bioactive Compounds in Skincare-A Review. *Mar Drugs*. 6 déc 2019;17(12).
11. Pereira L. Edible Seaweeds of the World. CRC Press; 2016. 456 p.
12. Famille Gracilariaceae (Gracilariacées) [Internet]. AquaPortail. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/taxonomie-famille-346-gracilariaceae.html>
13. Lahaye M. Chemistry and physico-chemistry of phycocolloids. *Cah Biol Mar*. 1 janv 2001;42:137-57.
14. Rhein-Knudsen N, Ale MT, Meyer AS. Seaweed hydrocolloid production: an update on enzyme assisted extraction and modification technologies. *Mar Drugs*. 27 mai 2015;13(6):3340-59.
15. Chen H, Xiao Q, Weng H, Zhang Y, Yang Q, Xiao A. Extraction of sulfated agar from *Gracilaria lemaneiformis* using hydrogen peroxide-assisted enzymatic method. *Carbohydr*

Polym. 15 mars 2020;232:115790.

16. De Jesus Raposo MF, De Morais AMB, De Morais RMSC. Marine Polysaccharides from Algae with Potential Biomedical Applications. *Mar Drugs*. mai 2015;13(5):2967-3028.
17. Jiao G, Yu G, Zhang J, Ewart HS. Chemical Structures and Bioactivities of Sulfated Polysaccharides from Marine Algae. *Mar Drugs*. févr 2011;9(2):196-223.
18. Pereira L, Gheda SF, Ribeiro-Claro PJA. Analysis by Vibrational Spectroscopy of Seaweed Polysaccharides with Potential Use in Food, Pharmaceutical, and Cosmetic Industries. *Int J Carbohydr Chem*. 12 mars 2013;2013:e537202.
19. Vincent E. Les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingénierie - application à la construction d'un biomatériau. [Université de Nancy]; 2010. 164p.
20. Dumont M. Elaboration et caractérisation de fibres mixtes alginate / chitosane. [Université de Lyon] ; 2016. 191p.
21. McHugh DJ. A guide to the seaweed industry. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2003. 105 p.
22. Ertesvåg H, Valla S. Biosynthesis and applications of alginates. *Polym Degrad Stab*. 3 janv 1998;59(1):85-91.
23. Trica B, Delattre C, Gros F, Ursu AV, Dobre T, Djelveh G, et al. Extraction and Characterization of Alginate from an Edible Brown Seaweed (*Cystoseira barbata*) Harvested in the Romanian Black Sea. *Mar Drugs*. 8 juill 2019;17(7).
24. Palluault V. Nouveaux traitements de surface respectueux de l'environnement à base de polymères réticulables. Application à la préparation des surfaces d'usage dans le secteur aéronautique. [Université de Bordeaux] ; 2010. 177p.
25. Van Weelden G, Bobiński M, Okła K, van Weelden WJ, Romano A, Pijnenborg JMA. Fucoidan Structure and Activity in Relation to Anti-Cancer Mechanisms. *Mar Drugs*. 7 janv 2019;17(1).
26. Fitton HJ, Stringer DS, Park AY, Karpinić SN. Therapies from Fucoidan: New Developments. *Mar Drugs*. 9 oct 2019;17(10).
27. Kuznetsova TA, Besednova NN, Mamaev AN, Momot AP, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN. Anticoagulant Activity of Fucoidan from Brown Algae *Fucus evanescens* of the Okhotsk Sea. *Bull Exp Biol Med*. 1 nov 2003;136(5):471-3.
28. Laitue de mer - Recette sur l'algue alimentaire la plus consommée en France [Internet]. Fruits de la Mer. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.fruitsdelamer.com/algues->

comestibles-alimentaires/laitue-de-mer/

29. Shibata T, Kawaguchi S, Hama Y, Inagaki M, Yamaguchi K, Nakamura T. Local and chemical distribution of phlorotannins in brown algae. *J Appl Phycol*. 1 août 2004;16(4):291-6.
30. Catarino MD, Silva AMS, Cardoso SM. Fucaceae: A Source of Bioactive Phlorotannins. *Int J Mol Sci*. 21 juin 2017;18(6).
31. Pereira L. A review of the nutrient composition of selected edible seaweeds. In: *Seaweed: Ecology, Nutrient Composition and Medicinal Uses*. 2011. p. 15-47.
32. Dhargalkar VK, Pereira N. Seaweed: Promising Plant of the Millennium. *Sci Cult*. 30 nov 2004;71.
33. Chénais B. Algae and Microalgae and Their Bioactive Molecules for Human Health. *Molecules*. janv 2021;26(4):1185.
34. MacArtain P, Gill CIR, Brooks M, Campbell R, Rowland IR. Nutritional Value of Edible Seaweeds. *Nutr Rev*. 1 déc 2007;65(12):535-43.
35. Consommation d'algues : rester vigilant sur le risque d'excès d'apport en iode | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/consommation-d%E2%80%99algues-rester-vigilant-sur-le-risque-d%E2%80%99exc%C3%A8s-d%E2%80%99apport-en-iode>
36. Iode | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/iode>
37. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health*. févr 2019;39(1):7-12.
38. Dağlı Ü, Kalkan İH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. déc 2017;28(Suppl 1):S53-6.
39. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. juin 2018;115(3):214-8.
40. Reflux gastro-œsophagienchez le nourrisson, chez l'enfantet chez l'adultehernie hiatale [Internet]. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/reflux-gastro-oesophagienchez-le-nourrisson-chez-lenfantet-chez-ladultehernie-hiatale>
41. Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: A practical approach. *Cleve Clin J Med*. avr 2020;87(4):223-30.

42. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. oct 2015;64(10):1650-68.
43. Les causes des brûlures d'estomac [Internet]. VIDAL. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
44. Recommandations RGO de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
45. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 15 janv 2018;12(1):7-16.
46. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 nov 2014;(11):CD008550.
47. GAVISCON susp buv en flacon [Internet]. VIDAL. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
48. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2000;14(6):669-90.
49. Recommandations RGO du nourrisson [Internet]. VIDAL. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
50. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur*. 2012;49(1):35-43.
51. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. 1 janv 2019;99(1):665-706.
52. Cicatrisation dirigée [Internet]. Laboratoires Brothier. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.brothier.com/le-saviez-vous-2/cicatrisation/cicatrisation-dirigee/>
53. Elsevier. Plaies, cicatrisation et pansements [Internet]. Elsevier Connect. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/plaies,-cicatrisation-et-pansements>
54. Le Guyadec T. Les pansements à travers les siècles, une brève histoire du temps. *Rev Francoph Cicatrisation*. 1 janv 2019;3(1):10-3.
55. Le pansement dans la médecine du néolithique à nos jours [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lacicatrisation.com/methodes-therapeutiques/le-pansement/historique.html>

56. Haute Autorité de Santé - Les pansements : Indications et utilisations recommandées - Fiche BUTS [Internet]. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1438004/fr/les-pansements-indications-et-utilisations-recommandees-fiche-buts
57. Pillon F. Les différents types de pansements. Actual Pharm. 1 mars 2016;55(554):27-9.
58. Hémostase et Cicatrisation - Bon usage [Internet]. Laboratoires Brothier. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.brothier.com/produit-algosteril/>
59. Zhang M, Zhao X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. Int J Biol Macromol. 1 nov 2020;162:1414-28.
60. Munhoz DR, Bernardo MP, Malafatti JOD, Moreira FKV, Mattoso LHC. Alginate films functionalized with silver sulfadiazine-loaded [Mg-Al] layered double hydroxide as antimicrobial wound dressing. Int J Biol Macromol. 1 déc 2019;141:504-10.
61. Zare-Gachi M, Daemi H, Mohammadi J, Baei P, Bazgir F, Hosseini-Salekdeh S, et al. Improving anti-hemolytic, antibacterial and wound healing properties of alginate fibrous wound dressings by exchanging counter-cation for infected full-thickness skin wounds. Mater Sci Eng C. 1 févr 2020;107:110321.
62. Cleetus CM, Alvarez Primo F, Fregoso G, Lalitha Raveendran N, Noveron JC, Spencer CT, et al. Alginate Hydrogels with Embedded ZnO Nanoparticles for Wound Healing Therapy. Int J Nanomedicine. 2020;15:5097-111.
63. Sismero D, Le Reun B. InterPharma Hématologie 2ème édition. 2^e éd. VG éditions; 2016. 247 p.
64. Cambus DJ. Physiologie de l'hémostase. 2002;5.
65. Hospices civils de Lyon. Physiologie de l'hémostase - MHEMO MHEMO [Internet]. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
66. Laminaria hyperborea (Gunnerus) Foslie :: Algaebase [Internet]. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur : http://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=27&sk=0&from=results
67. Laminaria hyperborea | DORIS [Internet]. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especies/Laminaire-rugueuse3>
68. Laboratoires Brothier. Entreprise - Laboratoires Brothier [Internet]. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.brothier.com/entreprise/>
69. Laboratoires Brothier. Le mode d'action - Coalgan Gamme [Internet]. [cité 14 juin

2019]. Disponible sur: <https://www.coalgan-gamme.com/le-mode-daction/>

70. Limited A. Stock Photo - Seaweed Laminaria, kale Laminaria (Laminaria hyperborea [Internet]. Alamy. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.alamy.com/stock-photo-seaweed-laminaria-kale-laminaria-laminaria-hyperborea-34019842.html>

71. Constipation chez l'adulte : quelles sont les causes ? [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/constipation-adulte/definition-symptomes-facteurs-favorisants>

72. Constipation chez l'adulte - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte.html>

73. Les traitements de la constipation chez l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/traitements.html>

74. Trottier M, Erebara A, Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. Can Fam Physician Med Fam Can. août 2012;58(8):836-8.

75. Recommandations Constipation de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/constipation-de-l-adulte-2484.html>

76. Fucus vesiculosus | DORIS [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://doris.ffessm.fr/Especies/Fucus-vesiculosus-Fucus-vesiculeux-2049>

77. Arbaizar B, Llorca J. [Fucus vesiculosus induced hyperthyroidism in a patient undergoing concomitant treatment with lithium]. Actas Esp Psiquiatr. déc 2011;39(6):401-3.

78. Algues (fucus, laminaire, varech) - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/algues-fucus-laminaire-varech.html>

79. Fucus | Naturactive [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/produits/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/fucus>

80. DRAGEES FUCA [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/dragees-fuca-3935.html>

81. DRAGEES FUCA CPR Medicament.net [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.medicament.net/dragees-fuca-cpr-108164.html>

82. Catarino MD, Silva AMS, Cardoso SM. Phycochemical Constituents and Biological Activities of *Fucus* spp. *Mar Drugs*. 27 juill 2018;16(8).
83. 123bio.net - Revues - Distribution subcellulaire des récepteurs du glutamate de type kainate [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/kainate/21.html>
84. Maeno Y, Terada R, Kotaki Y, Cho Y, Konoki K, Yotsu-Yamashita M. Possible Biosynthetic Products and Metabolites of Kainic Acid from the Red Alga *Digenea simplex* and Their Biological Activity. *J Nat Prod*. 28 juin 2019;82(6):1627-33.
85. *Digenea simplex* - Z58 | the CAUP image database [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://botany.natur.cuni.cz/algo/database/node/312>
86. *Digenea simplex* (Wulfen) C.Agardh :: Algaebase [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: http://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=1566&sk=0&from=results
87. Kainique (acide) - Acadpharm [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ka%C3%AFnique_\(acide\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ka%C3%AFnique_(acide))
88. Vu HT, Akatsu H, Hashizume Y, Setou M, Ikegami K. Increase in α -tubulin modifications in the neuronal processes of hippocampal neurons in both kainic acid-induced epileptic seizure and Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 9 janv 2017;7:40205.
89. Zheng X-Y, Lv Y-D, Jin F-Y, Wu X-J, Zhu J, Ruan Y. Kainic acid hyperphosphorylates tau via inflammasome activation in MAPT transgenic mice. *Aging*. 2 déc 2019;11(23):10923-38.
90. *Corallina officinalis/caespitosa* | DORIS [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://doris.ffessm.fr/Especies/Corallina-officinalis-caespitosa-Coralline-1589>
91. Magill CL, Maggs CA, Johnson MP, O'Connor N. Sustainable Harvesting of the Ecosystem Engineer *Corallina officinalis* for Biomaterials. *Front Mar Sci* [Internet]. 2019 [cité 30 mai 2021];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmars.2019.00285/full>
92. Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res*. avr 2018;62(2):152-61.
93. Jordana F, Visage CL, Weiss P. Substituts osseux. *médecine/sciences*. 1 janv 2017;33(1):60-5.
94. Roinet O. Les biomatériaux de substitution osseuse en chirurgie orale : connaissances actuelles. Université de Nantes; 2005. 163p.
95. Walsh PJ, Buchanan FJ, Dring M, Maggs C, Bell S, Walker GM. Low-pressure synthesis and characterisation of hydroxyapatite derived from mineralised red algae. *Chem Eng J*. 15 mars

2008;137(1):173-9.

96. Symbios | Dentsply Sirona France [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.dentsplysirona.com/content/dentsply-sirona/fr-fr/decouvrez-nos-produits/implantologie/symbios.html>
97. Scarano A, Degidi M, Perrotti V, Piattelli A, Iezzi G. Sinus augmentation with phycogene hydroxyapatite: histological and histomorphometrical results after 6 months in humans. A case series. *Oral Maxillofac Surg.* mars 2012;16(1):41-5.
98. Schopper C, Moser D, Sabbas A, Lagogiannis G, Spassova E, König F, et al. The Fluorohydroxyapatite (FHA) FRIOS® ALGIPORE® is a suitable material for the reconstruction of severely atrophic human maxillae. *Clin Oral Implants Res.* 1 janv 2004;14:743-9.
99. Galénique - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/galenique>
100. Définition de « Galénique » [Internet]. Dictionnaire médical. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/163-galenique/>
101. Les différentes formes de médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
102. Les médicaments, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Sparadrap. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.sparadrap.org/enfants/medicaments/quest-ce-quun-medicament>
103. Les excipients à effet notoire [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
104. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: Properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci.* 1 janv 2012;37(1):106-26.
105. Tønnesen HH, Karlsen J. Alginate in drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* juill 2002;28(6):621-30.
106. Draget KI, Taylor C. Chemical, physical and biological properties of alginates and their biomedical implications. *Food Hydrocoll.* 1 mars 2011;25(2):251-6.
107. Banks SR, Enck K, Wright M, Opara EC, Welker ME. Chemical Modification of Alginate for Controlled Oral Drug Delivery. *J Agric Food Chem.* 18 sept 2019;67(37):10481-8.

108. PREVISCAN 20 mg cp quadriséc [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/previscan-20-mg-cp-quadrisecc-13706.html>
109. VERAPAMIL MYLAN LP 240 mg cp pellic séc LP [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/verapamil-mylan-lp-240-mg-cp-pellic-secc-lp-17409.html>
110. Raschack M. [Demonstration of the long term action of an oral retard preparation of verapamil in the conscious dog]. *Arzneimittelforschung*. août 1975;25(8):1275-8.
111. Dhamecha D, Movsas R, Sano U, Menon JU. Applications of alginate microspheres in therapeutics delivery and cell culture: Past, present and future. *Int J Pharm*. 5 oct 2019;569:118627.
112. Uyen NTT, Hamid ZAA, Tram NXT, Ahmad N. Fabrication of alginate microspheres for drug delivery: A review. *Int J Biol Macromol*. 15 juin 2020;153:1035-46.
113. Nguyen HTP, Munnier E, Souce M, Perse X, David S, Bonnier F, et al. Novel alginate-based nanocarriers as a strategy to include high concentrations of hydrophobic compounds in hydrogels for topical application. *Nanotechnology*. 26 janv 2015;26(25):255101.
114. Wagle SR, Kovacevic B, Walker D, Ionescu CM, Shah U, Stojanovic G, et al. Alginate-based drug oral targeting using bio-micro/nano encapsulation technologies. *Expert Opin Drug Deliv*. oct 2020;17(10):1361-76.
115. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
116. DICOM_Anne.G. Compléments alimentaires [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
117. Conférence de Presse SYNADIET du 20 mars 2019 - Observatoire Synadiet et Chiffres du marché 2018 | Synadiet [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.synadiet.org/actualites/conference-de-presse-synadiet-du-20-mars-2019-observatoire-synadiet-et-chiffres-du-marche>
118. Pouchieu C, Andreeva VA, Péneau S, Kesse-Guyot E, Lassale C, Hercberg S, et al. Sociodemographic, lifestyle and dietary correlates of dietary supplement use in a large sample

of French adults: results from the NutriNet-Santé cohort study. *Br J Nutr.* oct 2013;110(8):1480-91.

119. Knoll AH. Paleobiological Perspectives on Early Microbial Evolution. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1 juill 2015;7(7):a018093.

120. Spiruline France : Tout sur l'algue aux multiples vertus [Internet]. Spiruline France. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.spirulinefrance.fr/>

121. Nutrition : production et distribution locales de spiruline – Fondation Antenna [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.antenna.ch/fr/activites/nutrition/>

122. Sguera S. *Spirulina platensis* et ses constituants: intérêts nutritionnels et activités thérapeutiques. :176.

123. Spirulina F. Spirulina under the microscope | Freshly Frozen Sprulina [Internet]. Fresh Australian Spirulina. 2017 [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.freshspirulina.com.au/spirulina/spirulina-under-the-microscope/>

124. Présentation de la Spiruline [Internet]. SPIFORM. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.spiform.fr/presentation-de-la-spiruline/>

125. Special Report: Spirulina Part 2 First Human Consumption and Cultivation | [Internet]. Algae Industry Magazine. 2011 [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.algaeindustrymagazine.com/special-report-spirulina-part-2-first-human-consumption-and-cultivation/>

126. La redécouverte de l'algue spiruline [Internet]. Spirulina-Vera - Site d'information et vente en ligne de Spiruline, un super Aliment naturel en paillettes ou en comprimés pour le sportif mais aussi pour la forme et la vitalité au quotidien. 2009 [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.spirulina-vera.com/redecouverte.html>

127. Mar 10, Spirulina 2011 | Special Report: Special Report: Spirulina Part 2 First Human Consumption and Cultivation | algaeindustrymagazine.com [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://algaeindustrymagazine.com/special-report-spirulina-part-2-first-human-consumption-and-cultivation/>

128. Delpuech F, Joseph A, Cavalier C. [Consumption and nutritional contribution of the blue algae (*Oscillatoria platensis*) among some populations of Kanem (Tchad)]. *Ann Nutr Aliment.* 1975;29(6):497-516.

129. Vicat J-P, Doumnang Mbaigane J-C, Bellion Y. 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. 1 janv 2014;337(1):44-52.
130. Planetoscope - Statistiques : Production mondiale de spiruline [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.planetoscope.com/Autre/1027-production-mondiale-de-spiruline.html>
131. Spiruline : culture et environnement - Fédération des Spiruliniers de France [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <http://spiruliniersdefrance.fr/spip.php?article35>
132. Gutiérrez-Salmeán G, Fabila-Castillo L, Chamorro-Cevallos G. NUTRITIONAL AND TOXICOLOGICAL ASPECTS OF SPIRULINA (ARTHROSPIRA). Nutr Hosp. 1 juill 2015;32(1):34-40.
133. Grosshagauer S, Kraemer K, Somoza V. The True Value of Spirulina. J Agric Food Chem. 8 avr 2020;68(14):4109-15.
134. Malnutrition [Internet]. OMS [cité 11 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
135. Des algues pour faire respirer les Martionautes [Internet]. DAILY SCIENCE. 2017 [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://dailyscience.be/05/12/2017/des-algues-pour-faire-respirer-les-martionautes/>
136. *Chlorella vulgaris* Beijerinck 1890 :: Algaebase [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=27676
137. Bito T, Okumura E, Fujishima M, Watanabe F. Potential of *Chlorella* as a Dietary Supplement to Promote Human Health. Nutrients. 20 août 2020;12(9).
138. Mitsuda H. Utilization of *Chlorella* for food. Stud Tokugawa Inst. 1963;10(2).
139. Yu M, Chen M, Gui J, Huang S, Liu Y, Shentu H, et al. Preparation of *Chlorella vulgaris* polysaccharides and their antioxidant activity in vitro and in vivo. Int J Biol Macromol. 15 sept 2019;137:139-50.
140. Chen X, Zheng M, Zhang G, Li F, Chen H, Leng Y. The nature of dissolved organic matter determines the biosorption capacity of Cu by algae. Chemosphere. août 2020;252:126465.
141. *Chlorella* algue extra pure *euchlorella* [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.eurochlorella.com/>
142. Chia MA, Lombardi AT, Melão M da GG. Growth and biochemical composition of *Chlorella vulgaris* in different growth media. An Acad Bras Cienc. 2013;85(4):1427-38.
143. Lakaniemi A-M, Intihar VM, Tuovinen OH, Puhakka JA. Growth of *Chlorella vulgaris* and associated bacteria in photobioreactors. Microb Biotechnol. janv 2012;5(1):69-78.
144. *Chlorella*: composition [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur:

<https://www.echlorial.fr/fr/content/18-chlorella-composition>

145. Ötles S, Pire R. Fatty Acid Composition of Chlorella and Spirulina Microalgae Species. *J AOAC Int.* 1 nov 2001;84(6):1708-14.
146. Travieso L, Cañizares RO, Borja R, Benítez F, Domínguez AR, Dupeyrón R, et al. Heavy metal removal by microalgae. *Bull Environ Contam Toxicol.* févr 1999;62(2):144-51.
147. Merino JJ, Parmigiani-Izquierdo JM, Toledano Gasca A, Cabaña-Muñoz ME. The Long-Term Algae Extract (Chlorella and Fucus sp) and Aminosulphurate Supplementation Modulate SOD-1 Activity and Decrease Heavy Metals (Hg⁺⁺, Sn) Levels in Patients with Long-Term Dental Titanium Implants and Amalgam Fillings Restorations. *Antioxid Basel Switz.* 16 avr 2019;8(4).
148. Morita K, Matsueda T, Iida T, Hasegawa T. Chlorella Accelerates Dioxin Excretion in Rats. *J Nutr.* 1 sept 1999;129(9):1731-6.
149. Doucha J, Lívanský K, Kotrbáček V, Zachleder V. Production of Chlorella biomass enriched by selenium and its use in animal nutrition: a review. *Appl Microbiol Biotechnol.* juill 2009;83(6):1001-8.
150. Tsiplakou E, Abdullah M a. M, Mavrommatis A, Chatzikonstantinou M, Skliros D, Sotirakoglou K, et al. The effect of dietary Chlorella vulgaris inclusion on goat's milk chemical composition, fatty acids profile and enzymes activities related to oxidation. *J Anim Physiol Anim Nutr.* févr 2018;102(1):142-51.
151. Becker EW. Micro-algae as a source of protein. *Biotechnol Adv.* avr 2007;25(2):207-10.
152. Nawkarkar P, Singh AK, Abdin MZ, Kumar S. Life cycle assessment of Chlorella species producing biodiesel and remediating wastewater. *J Biosci.* sept 2019;44(4).
153. Colantonio S, Rivers JK. Botanicals With Dermatologic Properties Derived From First Nations Healing: Part 2-Plants and Algae. *J Cutan Med Surg.* août 2017;21(4):299-307.
154. Anatomie fonctionnelle de la peau - [Internet]. *microbiologiemedicale.fr.* [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
155. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau J-C, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.* févr 2016;25(2):92-8.
156. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* mars 2018;16(3):143-55.
157. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage.* sept 2006;52(9):24-35; quiz 36-7.
158. Bonifant H, Holloway S. A review of the effects of ageing on skin integrity and wound

- healing. *Br J Community Nurs.* 1 mars 2019;24(Sup3):S28-33.
159. Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 5 janv 2015;5(1):a015370.
160. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* mai 2018;27(5):729-38.
161. Produits cosmétiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>
162. Larousse É. Définitions : dermatologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dermatologie/24045>
163. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev.* mai 2020;59:101036.
164. Freitas R, Martins A, Silva J, Alves C, Pinteus S, Alves J, et al. Highlighting the Biological Potential of the Brown Seaweed *Fucus spiralis* for Skin Applications. *Antioxidants.* juill 2020;9(7):611.
165. Wang H-MD, Chen C-C, Huynh P, Chang J-S. Exploring the potential of using algae in cosmetics. *Bioresour Technol.* mai 2015;184:355-62.
166. Berthon J-Y, Nachat-Kappes R, Bey M, Cadoret J-P, Renimel I, Filaire E. Marine algae as attractive source to skin care. *Free Radic Res.* juin 2017;51(6):555-67.
167. Bedoux G, Hardouin K, Burlot AS, Bourgougnon N. Chapter Twelve - Bioactive Components from Seaweeds: Cosmetic Applications and Future Development. In: Bourgougnon N, éditeur. *Advances in Botanical Research* [Internet]. Academic Press; 2014 [cité 15 mars 2021]. p. 345-78. (Sea Plants; vol. 71). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124080621000123>
168. Rocha de Souza MC, Marques CT, Guerra Dore CM, Ferreira da Silva FR, Oliveira Rocha HA, Leite EL. Antioxidant activities of sulfated polysaccharides from brown and red seaweeds. *J Appl Phycol.* avr 2007;19(2):153-60.
169. Wang L, Oh J-Y, Kim Y-S, Lee H-G, Lee J-S, Jeon Y-J. Anti-Photoaging and Anti-Melanogenesis Effects of Fucoïdan Isolated from *Hizikia fusiforme* and Its Underlying Mechanisms. *Mar Drugs.* août 2020;18(8):427.
170. Susano P, Silva J, Alves C, Martins A, Gaspar H, Pinteus S, et al. Unravelling the

Dermatological Potential of the Brown Seaweed *Carpomitra costata*. *Mar Drugs*. mars 2021;19(3):135.

171. Cheong K-L, Qiu H-M, Du H, Liu Y, Khan BM. Oligosaccharides Derived from Red Seaweed: Production, Properties, and Potential Health and Cosmetic Applications. *Molecules*. oct 2018;23(10):2451.

172. Ariede M, Candido T, Morocho-Jácome A, Velasco M, Carvalho JC, Baby A. Cosmetic attributes of algae - A review. *Algal Res*. 1 juill 2017;25:483-7.

173. Morais T, Cotas J, Pacheco D, Pereira L. Seaweeds Compounds: An Ecosustainable Source of Cosmetic Ingredients? *Cosmetics*. 15 janv 2021;8:1-29.

174. Draelos ZD, Matsubara A, Smiles K. The effect of 2% niacinamide on facial sebum production. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol*. juin 2006;8(2):96-101.

175. Vollmer DL, West VA, Lephart ED. Enhancing Skin Health: By Oral Administration of Natural Compounds and Minerals with Implications to the Dermal Microbiome. *Int J Mol Sci*. oct 2018;19(10):3059.

176. Algologie | Soins cosmétiques naturels marins | Made in Bretagne [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.algologie.com/fr/content/4-a-propos-algologie>

177. Chapart P. Algues marines, les bienfaits pour le visage et la peau - PHYTOMER [Internet]. *Les Chroniques de Phytomer*. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.phytomer.fr/les-chroniques/labo/algues-marines-les-bienfaits-pour-le-visage-et-la-peau/>

178. Kanwar IL, Haider T, Kumari A, Dubey S, Jain P, Soni V. Models for acne: A comprehensive study. *Drug Discov Ther*. 2018;12(6):329-40.

179. Purple Irish Sea Moss (*Chondrus crispus*) [Internet]. Gulf Of Maine, Inc. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://gulfofme.com/all-sea-life/irish-moss-chondrus-crispus>

180. Seaweed.ie :: Information on marine algae [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: https://www.seaweed.ie/descriptions/Fucus_vesiculosus.php

181. Martens N, Schepers M, Zhan N, Leijten F, Voortman G, Tiane A, et al. 24(S)-Saringosterol Prevents Cognitive Decline in a Mouse Model for Alzheimer's Disease. *Mar Drugs*. avr 2021;19(4):190.

182. Barbalace MC, Malaguti M, Giusti L, Lucacchini A, Hrelia S, Angeloni C. Anti-Inflammatory Activities of Marine Algae in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 22 juin 2019;20(12).

183. Kim MH, Lee YW, Jung W-K, Oh J, Nam SY. Enhanced rheological behaviors of alginate hydrogels with carrageenan for extrusion-based bioprinting. *J Mech Behav Biomed Mater.* oct 2019;98:187-94.
184. Rastogi P, Kandasubramanian B. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering. *Biofabrication.* 10 sept 2019;11(4):042001.
185. Mondal A, Bose S, Banerjee S, Patra JK, Malik J, Mandal SK, et al. Marine Cyanobacteria and Microalgae Metabolites—A Rich Source of Potential Anticancer Drugs. *Mar Drugs.* sept 2020;18(9):476.
186. Liu Z, Gao T, Yang Y, Meng F, Zhan F, Jiang Q, et al. Anti-Cancer Activity of Porphyran and Carrageenan from Red Seaweeds. *Mol Basel Switz.* 25 nov 2019;24(23).
187. Grozdanic N, Djuricic I, Kosanic M, Zdunic G, Savikin K, Etahiri S, et al. *Fucus spiralis* extract and fractions: anticancer and pharmacological potentials. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* avr 2020;25(2):1219-29.
188. Besednova NN, Makarenkova ID, Zvyagintseva TN, Imbs TI, Somova LM, Zaporozhets TS. [Antiviral action and pathogenetic targets for seaweed sulfated polysaccharides in herpesvirus infections]. *Biomeditsinskaia Khimiia.* mars 2016;62(3):217-27.
189. Shi Q, Wang A, Lu Z, Qin C, Hu J, Yin J. Overview on the antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides from seaweeds. *Carbohydr Res.* 1 déc 2017;453-454:1-9.
190. Wang W, Wang S-X, Guan H-S. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Mar Drugs.* 12 déc 2012;10(12):2795-816.
191. Aatif M, Muteeb G, Alsultan A, Alshoaibi A, Khelif BY. Dieckol and Its Derivatives as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Spike Protein (UK Strain: VUI 202012/01): A Computational Study. *Mar Drugs.* mai 2021;19(5):242.
192. Yim S-K, Kim K, Kim I, Chun S, Oh T, Kim J-U, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Virus Entry by the Crude Polysaccharides of Seaweeds and Abalone Viscera In Vitro. *Mar Drugs.* avr 2021;19(4):219.
193. Pereira L, Critchley AT. The COVID 19 novel coronavirus pandemic 2020: seaweeds to the rescue? Why does substantial, supporting research about the antiviral properties of seaweed polysaccharides seem to go unrecognized by the pharmaceutical community in these desperate times? *J Appl Phycol.* 1 juin 2020;1-3.

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 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

Les algues sont des végétaux bien particuliers, classés à part dans le règne végétal. Leur diversité est immense et leur classification, complexe. Ces plantes aquatiques ont une composition riche et variée. Le travail de cette thèse a consisté à explorer les différentes utilisations des algues en pharmacie et parapharmacie.

Nous pourrions ainsi les retrouver dans des pansements gastriques ou cutanés, utilisées pour leurs propriétés hémostatiques, laxatives ou de substitut osseux. Certaines microalgues sont également utilisées dans le domaine des compléments alimentaires, et leur utilisation traditionnelle dans ce domaine remonte en réalité à des siècles. Enfin, la cosmétologie s'est plus récemment intéressée à cette ressource d'actifs naturels et utilise les algues plus souvent qu'on ne le pense.

La recherche et l'étude des algues ne cesse de croître au fil des ans, et les perspectives qu'elles ouvrent nous montre que les algues ne nous ont pas encore révélé tous leurs secrets...

Mot-clés :

- Algues
- Polysaccharides
- Alginates
- Spiruline
- Anti-oxydant
- Pansement
- Excipient