



**HAL**  
open science

# Spiruline, point sur les connaissances et conseil à l'officine

Jean-Baptiste Tourne

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Tourne. Spiruline, point sur les connaissances et conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04957334

**HAL Id: dumas-04957334**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04957334v1>**

Submitted on 19 Feb 2025

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

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

Présentée et soutenue publiquement  
le 24 Mai 2024

par  
**TOURNE Jean-Baptiste**

# **SPIRULINE, POINT SUR LES CONNAISSANCES ET CONSEILS A L'OFFICINE**

Directeur de thèse : **Mr Adrien ROSSARY**  
**Jury**

Président : **Mr Adrien ROSSARY**

Maître de conférences des Universités  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mr. Stéphane WALRAND**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme. Marie-Ange CIVIALE**

Maître de conférences des Universités  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mr. Romain COZE**

Docteur en pharmacie  
Grande pharmacie du Breuil, Le Puy- en -Velay

**Mr. Philippe HIRLEMANN**

Docteur en pharmacie  
Pharmacie des facultés, Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

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

Présentée et soutenue publiquement  
le 24 Mai 2024

par  
**TOURNE Jean-Baptiste**

# **SPIRULINE, POINT SUR LES CONNAISSANCES ET CONSEILS A L'OFFICINE**

Directeur de thèse : **Mr Adrien ROSSARY**  
**Jury**

Président : **Mr Adrien ROSSARY**

Maître de conférences des Universités  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mr. Stéphane WALRAND**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme. Marie-Ange CIVIALE**

Maître de conférences des Universités  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mr. Romain COZE**

Docteur en pharmacie  
Grande pharmacie du Breuil, Le puy en Velay

**Mr. Philippe HIRLEMANN**

Docteur en pharmacie  
Pharmacie des facultés, Clermont-Ferrand

# Table des matières

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>GENERALITÉS .....</b>	<b>13</b>
2.1	Historique.....	13
2.2	Classification.....	14
2.3	Structure.....	16
2.4	Phycocyanine : le pigment actif de la spiruline .....	18
2.5	Cycle biologique.....	20
2.6	Culture.....	21
2.6.1	Lieux .....	21
2.6.2	Production.....	21
2.6.2.1	Aperçu économique.....	21
2.6.2.2	Conditions de culture.....	22
2.6.2.3	Extraction.....	23
2.6.3	Stabilité.....	23
2.6.3.1	Température .....	24
2.6.3.2	pH.....	25
2.6.3.3	Lumière .....	26
2.7	Contamination.....	27
2.7.1	Contamination par des cyanobactéries et autres toxines .....	27
2.7.1.1	Cyanotoxines.....	27
2.7.1.2	Cyanobactéries productrices de cyanotoxines .....	29
2.7.2	Autres contaminations .....	30
2.7.2.1	Autres bactéries (hors cyanotoxines) .....	30
2.7.2.2	Contamination par des traces métalliques .....	30
2.8	Composition .....	32
2.8.1	Protéine .....	32
2.8.1.1	le NPU (net protein utilisation).....	33
2.8.1.2	Le PER.....	33
2.8.2	Lipides :.....	33
2.8.2.1	Lipides totaux.....	33
2.8.2.2	Acides gras .....	34
2.8.2.3	Lipides non saponifiables .....	35
2.8.3	Glucides .....	36
2.8.4	Vitamines.....	37
2.8.4.1	Pro-vitamine A (beta carotene) .....	37
2.8.4.2	Vitamine E.....	37
2.8.4.3	Vitamines B12.....	38
2.8.4.4	Vitamine C.....	38
2.8.5	Minéraux .....	39
2.8.6	Polyphénols .....	40
2.8.7	Pigments.....	40
<b>3</b>	<b>Indications d'une consommation de spiruline.....</b>	<b>43</b>
3.1	Introduction.....	43
3.2	Stress oxydant et inflammation .....	44
3.2.1	Généralités .....	44
3.2.2	Radicaux libres et agresseurs .....	45
3.2.3	Défenses antioxydantes et enzymes .....	49
3.2.4	Rôle de la spiruline dans le stress oxydant.....	51
3.2.4.1	Effets observés.....	51
3.2.4.2	Les composés .....	53

<b>3.3</b>	<b>Immunité.....</b>	<b>55</b>
3.3.1	Généralités .....	55
3.3.1.1	Système immunitaire : immunité innée et immunité adaptative.....	55
3.3.1.2	Système immunitaire : Les leucocytes.....	55
3.3.1.3	Système immunitaire : les cytokines.....	56
3.3.1.4	Système immunitaire : l'allergie .....	56
3.3.2	Spiruline.....	57
3.3.2.1	Effets observés.....	57
3.3.2.2	Les composés .....	59
<b>3.4</b>	<b>Métabolisme .....</b>	<b>60</b>
3.4.1	Généralités .....	60
3.4.1.1	Voies impliquées dans le métabolisme.....	60
3.4.2	Spiruline.....	64
3.4.2.1	Effets observés.....	64
3.4.2.2	Les composés .....	66
<b>3.5</b>	<b>Indications .....</b>	<b>67</b>
3.5.1	Métaboliques .....	67
3.5.1.1	Anti-obésité .....	67
3.5.1.2	Diabète.....	71
3.5.2	Cardiovasculaire .....	75
3.5.2.1	Dyslipidémie .....	75
3.5.2.2	Hypertension .....	78
3.5.3	Cancer.....	80
3.5.3.1	Généralités.....	80
3.5.3.2	Spiruline .....	82
3.5.4	Dégénératives.....	86
3.5.4.1	Mécanismes impliqués dans la neurodégénérescence.....	86
3.5.4.2	Maladies impliquées dans la neurodégénérescence .....	88
<b>3.6</b>	<b>Les limites .....</b>	<b>91</b>
<b>4</b>	<b>PRESSE.....</b>	<b>94</b>
4.1	La spiruline, une algue cultivée à Montauban qui fait des émules, LA DEPECHE.fr (93) ..	94
4.2	Il produit de la spiruline bretonne et paysanne à Saint-Frégant, OUEST France (94) .....	94
4.3	Antifatigue, anticholestérol, immunité... Quels sont les bienfaits de la spiruline, RTL (95) 94	
4.4	Voici les bienfaits de la spiruline, CNEWS(96).....	95
4.5	Spiruline : « meilleur aliment pour l'humanité », quels bienfaits ? JOURNAL DES FEMMES SANTÉ.(28).....	95
<b>5</b>	<b>CONSEILS EN OFFICINE .....</b>	<b>97</b>
5.1	Règlementation : denrée alimentaire.....	97
5.2	Précautions d'emploi .....	98
5.3	Effets indésirables.....	99
5.4	Posologies.....	102
5.5	Formes disponibles .....	102
5.6	Qualité.....	107
5.6.1	Méthodes de séchage .....	107
5.6.2	Méthodes de stockage .....	108
5.6.3	Conservation de la capacité antioxydante .....	108
5.6.4	La fédération des spiruliniers de France.....	109
5.6.5	Conclusion .....	109
<b>6</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>110</b>

# Remerciements

A Mr **ROSSARY Adrien**

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir accepté d'être mon maître de thèse. De m'avoir accompagné, guidé tout au long de la rédaction de cette thèse. D'avoir eu des contacts réguliers et un suivi régulier même si ce n'était pas toujours évident. Merci pour votre optimisme et pour votre soutien.

A Mr **WALRAND Stéphane**

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. D'avoir été mon professeur de nutrition et d'avoir fait partie de mon cursus universitaire. Merci pour tout.

A Mme **CIVIALE Marie-Ange**

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. De m'avoir fait aimer la physiologie qui est une matière très intéressante. Pour votre gentillesse que j'ai pu découvrir lors du passage de mes précédents amis à leur thèse. Merci d'avoir fait partie de mon cursus universitaire.

A Mr **COZE Romain**

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir embauché dans votre pharmacie du Puy en Velay. De m'avoir permis de m'intégrer dans cette ville qui est très agréable à vivre. De m'avoir appris le métier de pharmacien avec ces hauts et ses bas. Comme vous dites « GIFI des idées de génie ».

**Un petit mot pour l'équipe LAFAYETTE**

A **Mathieu WATTON**, merci de m'avoir embauché dans votre pharmacie.

Une équipe au top où j'ai pu découvrir une ambiance dont je ne pouvais pas espérer mieux. Aux fous rires, à la bonne humeur que nous partageons au quotidien. Aux cafés (car oui on en a bu pas mal) et aux sorties. Vous m'avez intégré à la ville du Puy en Velay que je ne connaissais pas du tout. À votre gentillesse et merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A Mr **HIRLEMANN Philippe**

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir embauché dans votre pharmacie lors de ma 5<sup>ème</sup> année. J'ai découvert en vous quelqu'un de très humain et avec qui j'ai aimé travailler. J'espère garder contact avec vous le plus longtemps possible.

**A ma famille, Mon papa, Stéphanie, ma petite sœur, mon petit frère et les autres membres de la famille.**

Ça y est on y est-on l'a écrite cette thèse parce que oui vous l'avez un peu écrite avec moi. On arrive à la fin des études, à la fin du parcours. Merci de m'avoir soutenu depuis le début

même si ce n'était pas toujours facile. Même quand j'y croyais plus vous étiez là, même quand je sentais que y avait plus d'espoir vous étiez là. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'apportez au quotidien. Vous êtes un soutien indispensable pour moi. Je vous aime.

### **A Matthieu**

Ça fait un moment qu'on se connaît tous les deux et ce n'est pas près de s'arrêter. Merci pour ton soutien sans faille. Merci pour cette amitié que nous avons créée et qui est très solide. Tu sais que tu pourras toujours compter sur moi et inversement. Et merci d'être venu à cette soutenance de thèse.

### **A Guillaume**

On s'est connu au collège et depuis nous ne nous sommes jamais quittés. A nos tours de cour au collège. Merci pour tout pour cette amitié qui dure. Merci pour ton soutien quand ça ne va pas trop. A ton passage au Puy en Velay qui était bien sympathique. Je te souhaite plein de bonheur avec Anaïs à Toulon et dans ton métier.

### **Aux potos de Montpellier**

Merci pour toutes ces soirées endiablées. Mais aussi aux fous rires que nous avons eus. A nos sorties bateaux, à Belmont chaque été. Et comme on dit pour vue que ça dure la belle aventure. Aux soirées chez orza. Aux soirées rosées, pétanque et piscine chaque année chez marc. A ce Week-end Londonien mémorable. Et quand on sonne la cloche c'est l'heure du légen...

### **A the poster et les accompagnants**

Merci pour cette 6<sup>ème</sup> année de pharmacie passé à vos côtés. Ca y est on y est arrivé à la fin de ces études. Je suis le dernier pour clôturer le spectacle comme à mon habitude. Merci aussi pour nos sorties plus ou moins scolaires. Aux moments partagés ensemble, aux épreuves partagées ensemble.

A **Léa**, à nos appels à discuter de tout et de rien, à ton soutien pour la rédaction de cette thèse. Bonne continuation à Bordeaux et je te souhaite plein de bonheur et de réussite.

A **Aureus**, la toulousaine pour ton soutien. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A **Émilie**, la savoyarde. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie.

A **Florian**, pour ta joie de vivre, ton optimisme. Belle continuation en pays Auvergnat.

### **A Maxime**

On se connaît depuis la PACES et depuis on est resté en contact malgré nos chemins différents. A nos soirée ciné en première année dont je m'en souviens encore. A nos pétages de câble le vendredi en fin de semaine. A notre solide amitié. Et comme on dit vive les TUCHES !! Belle continuation en pays Auvergnat.



### **A Lucas**

Au lycée c'était Michou et Bébert l'équipe de choc. Quel duo. Le duo villeneuvois. Te souviens-tu du rapide quand on se dépêchait pour manger le champo burger. Le temps file mais pas notre amitié. Je souhaite plein de réussite autant sur le plan professionnel que sentimental.

### **A Benoit**

Le futur médecin. J'ai assisté à ton mariage et c'était un honneur. Nous avons parcouru le chemin ensemble et je t'en remercie. Je te souhaite plein de bonheur avec Khristie ta femme.

Et à tous ceux que j'ai oublié de citer et qui ont participé à ma réussite.

# Liste des tableaux et des figures

## TABLEAUX

Tableau I : Principaux acides gras de deux souches de spiruline, <i>Spirulina maxima</i> et <i>Spirulina Platensis</i> .....	34
Tableau II : Composition en minéraux de la spiruline (30) .....	39

## FIGURES

Figure 1 : Classification de la spiruline(11) .....	15
Figure 2: Structure de la spiruline(14) .....	16
Figure 3: Point de vue de l'instrument sur la forme et la structure d' <i>Arthrospira platensis</i> . (A) Vue microscopique et (B) vue au microscope électronique à balayage (5) .....	17
Figure 4: arbre de la classification de la spiruline(19) .....	18
Figure 5: Structure (A) du monomère $\alpha$ de phycocyanine et (B) phycocyanobiline(20).....	18
Figure 6: cycle de vie de la spiruline (22) .....	20
Figure 7: Structure de la chlorophylle.....	41
Figure 8: Structure chimique de la C-Phycocyanine(33) .....	42
Figure 9: Graphique études sur la spiruline (données issues de pubmed) .....	43
Figure 10: Formation du MDA et métabolisme(36) .....	46
Figure 11: Formation des F2isop(37) .....	47
Figure 12: Voie de l'apoptose : augmentation de l'activité transcriptionnelle des gènes apoptotiques de la famille BCL-2(49).....	52
Figure 13: Mécanisme de perturbation du cycle cellulaire médié par C-PC (88).....	83

# Liste des abréviations

ACC: Acetyl Coa Carboxylase

AFP : Alpha Phoeto Protein

AG : Acide Gras

AKT: Protéine Kinase B

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APC : Allophycocyanine

BCL2 : Gène 2 du Lymphome à Cellule B

BDNF: Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau

BMAA : : $\beta$ -N-Methylamino-L-Alanine

CDK : Kinase Dépendante des Cyclines

C/EBP : Protéine de Liaison Amplificatrice Alpha

CK : Créatinine Kinase

COX-2 : Cyclooxygénase-2

C-PC : Cyano-Phycocyanine

DPPIV : Dipeptidyl-petidase-4

DT2 : Diabète de type 2

EAA : Acides Aminés Essentiels

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

EGF : Facteur de Croissance Epidermique

EGFR: Récepteur de Croissance Epidermique

ETM : Éléments Traces Métallique

FDA : Food Drug Administration

GHb : Hémoglobine Glycosylée

GIP : Peptide Insulinotrope Dependant du Glucose

GLP-1 : Polypeptide 1 de type Gucagon

GLUT 2/4: Transporteur du glucose

GMPc : Guanosine Monophosphate Cyclique

GSH : Glutathion sous Forme Réduite

GSP : Protéine Sérique Glycosylée

GPX : Glutathion Peroxydase

HDL : Lipoprotéines de Haute Densité  
HMGR : 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA réductase  
ICAL : Protéine d'adhésion cellulaire  
IF $\gamma$  : Interferon  $\gamma$   
IL : Interleukine  
Ig : Immunoglobulines  
iKk $\alpha$   
iNOS : Oxyde Nitrique Synthase  
IRS: Récepteur à l'Insuline  
JAK : Janus Kinase  
KATP : Canaux potassiques ATP dépendants  
LDL : Lipoprotéine de Basse Densité  
LPS : Lipopolysaccharides  
MAPk : Protéine Kinase Active par un Mitogène  
MDA : Malondialdéhyde  
NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate.  
Cellules NK : Cellules Tueuses  
NEAA : Acides Aminés Non Essentiels  
NFkB : Facteur Nucléaire Kappa B  
NGF : Facteur de Croissance Nerveuse  
NPU : Utilisation Net des Protéines  
NrF2 : facteur Nucléaire erythroïde-2  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PAD : Pression Artérielle Diastolique  
PAS : Pression Artérielle Systolique  
PB : Peptide Bioactif  
PC : Phycocyanine  
PCB : Phycocyanobiline  
PE : Phycoerythrine  
PEC : Phycoerythrocyanine  
PER:  
PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase  
PGE2: Prostaglandine E2  
PPAR $\gamma$ : Récepteur  $\gamma$  active par les Proliférateurs de Peroxysome

RNS : Espèces Réactives de l'Azote

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

SREBP1 : Facteur de transcription de liaison à l'élément régulateur de stérol 1.

SNC : Système Nerveux Central

SOD : Superoxyde Dismutase

STAT : Protéines STAT

TAS : Statut Antioxydant Total

TBARS : L'Acide Thiobarbiturique

TBTC : Chlorure de Tributylétain

TLR : Récepteur de type Toll.

TG : Triglycérides

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

VEGF : Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

WAT : Tissus Adipeux Blanc

# **1 INTRODUCTION**

Les algues ont été les premières plantes à apparaître sur la planète il y a 3,5 milliards d'années. Ces dernières ont survécu inchangées jusqu'à aujourd'hui. Pendant des millions d'années, elles ont transformé l'atmosphère à base de dioxyde de carbone en une atmosphère riche en oxygène dans laquelle d'autres formes de vie pourraient évoluer. Les microalgues qui représentent 75% des espèces d'algues produisent 40% de l'oxygène de la terre.(1)

La plupart des gens pensent que les algues sont des substances vertes ou rouges qui poussent dans l'océan ou les lacs, mais, comme les plantes terrestres, il existe d'innombrables espèces d'algues différentes. Les algues sont des organismes marins autotrophes et leur couleur varie en fonction de la profondeur d'eau où elles se trouvent. Elles peuvent être simples ou complexes, uni ou multicellulaire et fournissent toutes des toxines mortelles aux médicaments puissants.(1)

Les algues sont des composés très riches en glucides, lipides et protéines ainsi qu'en terpènes étant des produits secondaires. Par leur composition elles permettent de palier à une alimentation trop pauvre et ainsi de lutter contre la malnutrition. De plus l'obésité est sujet au cœur des préoccupations actuelles avec de nombreux compléments alimentaires sur le marché.

D'après Crédence Research Market Analysis, le marché Mondial des produits à base d'algues, notamment les compléments alimentaires, possède un taux de croissance annuel de 5,8% pendant la période 2017-2026 et devrait atteindre plus de 53 milliards de dollars.(2)

Parmi plus de 30 000 espèces d'algues, les algues bleu-vert, telles que la spiruline, sont les plus primitives. De toutes les algues, la spiruline est devenue l'aliment le plus puissant et le plus nutritif. La spiruline est l'aliment entier le plus concentré et le plus nutritif connu de la science. Bien que la spiruline existe depuis des millions d'années, sa popularité généralisée en tant qu'aliment est très récente.

Elle constitue une source alternative à l'alimentation animale de plus en plus importante en raison de l'augmentation de la population humaine.

Elle est utilisée comme aliment dans l'Union-Européenne avant 1997 et donc n'est pas considérée comme un nouvel aliment.(3) La spiruline est consommée depuis des siècles en Afrique centrale.

L'OMS a décrit la spiruline comme le meilleur produit de santé de l'humanité. D'après l'UNESCO comme l'aliment idéal de demain.

Selon la NASA et l'agence spatiale européenne, c'est l'un des principaux aliments qui peut être cultivé dans l'espace.

La FDA l'a, quant à elle, validée comme l'une des meilleures sources de protéines. (4)

Entre 2005 et 2013 la production de spiruline est passée de 3000 à 5500 tonnes. (2)

Nous allons aborder quatre grandes parties dans cette thèse. Dans un premier temps nous allons évoquer quelques généralités sur la spiruline, ensuite les indications d'une consommation de spiruline, ce qui est dit dans la presse et pour finir le conseil en officine. Le but de cette thèse est de présenter la spiruline dans son ensemble et de prodiguer un conseil pharmaceutique en officine adapté en fonction des connaissances de la science sur cette dernière. Cette thèse a été réalisée en regroupant les publications scientifiques que l'on peut trouver sur la spiruline. Dans la partie presse il s'agit de comparer ce qui est dit vulgairement sur la spiruline aux données scientifique que nous avons actuellement énoncés dans les autres parties. Il s'agit dans cette thèse de montrer que nous ne connaissons pas encore tout sur la spiruline et que c'est un domaine qui suscite de plus en plus d'intérêt mais depuis très peu de temps. De montrer que certaines connaissances sont parcellaires sur la spiruline et d'autres études plus approfondies sont nécessaires.

## 2 GENERALITÉS

Dans un premier temps, nous allons aborder dans un premier temps quelques généralités sur la spiruline.

### 2.1 Historique

Retraçons le parcours de la spiruline de ses débuts à son utilisation actuelle à travers des faits historiques.

Il y a 4,5 milliards d'année les cyanobactéries se sont séparées des eubactéries. Les bactéries ont la particularité de ne pas posséder de noyau : elles sont dites procaryotes.

La spiruline est la première forme de plante à exister il y a 3,6 milliards d'années. (4)

Elle fut découverte et décrite pour la première fois par l'espagnol Hernando Cortez en 1519 à l'époque des conquistadors. (4) Il a découvert que cette dernière était consommée par les Aztèques au niveau du lac Texcoco dans la vallée du Mexique à partir de l'an 1300 (5). La tribu kanembu consomme les protéines de la spiruline. Ils la récolte au niveau du lac Texcoco et la cuisent dans un pain se prénommant « dig-he ».

Les genres *Arthrospira* et *Spirulina* ont été décrits respectivement par Stitzenberger en 1852 et turpin en 1829.

Il est à noter que Pierre Dangeard a joué un rôle essentiel dans la découverte des avantages pour la santé de la spiruline.

En 1940 Dangeard communique à la société Linnéenne de Bordeaux ses observations sur la spiruline. Au moment de la publication de son article, la guerre éclate et l'article est donc oublié.

En 1964, des scientifiques belges se lancent dans la traversée du Sahara d'Ouest en Est. Jean Leonard en fait partie. Il découvre au Tchad, avec Pierre Compère un autre botaniste, une algue nommée *Spirulina platensis*. A la suite de leur découverte ils vont analyser la valeur nutritionnelle de la spiruline.

Par la suite, les gens ont rapidement commencé à commercialiser la spiruline afin de bénéficier de ses propriétés nutritionnelles.(4)



En 1967, les observations de P.Compère et J.Leonard sont communiquées dans le Bulletin du Jardin Botanique National de Belgique.(6) Il est noté que la spiruline a été officiellement reconnue comme "une source de nourriture fantastique de l'avenir" par l'Association internationale de microbiologie appliquée la même année.(5)

La première usine de transformation au monde de la spiruline , Sosa Texcoco, est née en 1969 avec un Français Hubert Durand-Chastel, directeur de Sosa Texcoco. (4,7) Cette usine se trouvait au niveau du lac Texcoco le plus grand lac du Mexique de l'époque. C'était une entreprise de production de carbonate de soude. Pendant la production il y a eu formation de matière organique de teinte bleuâtre qui s'est révélée être de la spiruline. Stanier et Van Neil ont intégré les algues vert-bleu dans le règne procaryote et ont nommé ces micro-organismes comme cyanobactéries et cela a été accepté et publié pour la première fois en 1974 dans le manuel de Bergey de bactériologie déterminative. La commercialisation de la spiruline commence en 1976.

La culture industrielle de spiruline s'est ensuite étendue à la Chine et au Mexique il y a 30 ans dans les années 1990 (8) puis s'est petit à petit étendue au reste du monde.(1) Les principaux pays producteurs de Spiruline à des fins commerciales sont les États-Unis, la Thaïlande, l'Inde, Taiwan, la Chine, le Bangladesh, le Pakistan, la Birmanie (Myanmar), la Grèce et le Chili.

A ce jour la spiruline est l'algue la plus cultivée au monde : de 1950 à 2019, 99,6% des 56456 (3) tonnes de la production de microalgues concerneraient la spiruline.

## **2.2 Classification**

La classification de la spiruline a longtemps fait débat.

Les algues bleu-vert, comme la spiruline, constituent le pont évolutif entre les plantes vertes et les bactéries. Ainsi, Les cyanobactéries, également appelées algues bleu-vert, constituent un phylum de micro-organismes étroitement lié aux bactéries mais ayant la capacité d'effectuer la photosynthèse.

Il existe des microalgues, des macro-algues et cyanobactéries. Parfois les cyanobactéries sont comprises dans les microalgues. Dans les microalgues il y a des organismes unicellulaires et multicellulaires ainsi que procaryotes et eucaryotes. La spiruline, ou *Arthrospira platensis* (*A. platensis*), est une cyanobactérie microscopique souvent classée comme une microalgue

comme abordé précédemment, reconnue pour son caractère respectueux de l'environnement. (9)

Les microalgues sont des organismes aquatiques et sont divisées en quatre groupes différents selon la pigmentation, leur cycle de vie et leur structure cellulaire : les algues bleu-vert (*Cyanophyceae*), les algues vertes (*Chlorophyceae*), les diatomées (*Bacillariophyceae*) et les algues dorées (*Chrysophycées*). La plupart sont autotrophes avec une activité photosynthétique mais elle en existe des hétérotrophes. Les organismes autotrophes fabriquent la matière organique à partir de la matière minérale alors que les organismes hétérotrophes se nourrissent de matière organique préexistante. Elles n'ont pas besoin de terres arables pour leur culture ou ne se disputent pas un espace limité ce qui en fait des sources durables. Elles sont également appelées microalgues bleues. (3)

À l'heure actuelle le nom de genre *Spirulina* n'est plus utilisé et le terme de « spiruline » regroupe plusieurs espèces ayant une morphologie et une composition assez proche, rattachées au genre *Arthrospira* dans l'ordre des Oscillatoriales, classe cyanophycées, famille des Microcoleaceae. Elle se caractérise par sa croissance rapide et sa faible consommation d'énergie et d'eau par kilogramme.(10)

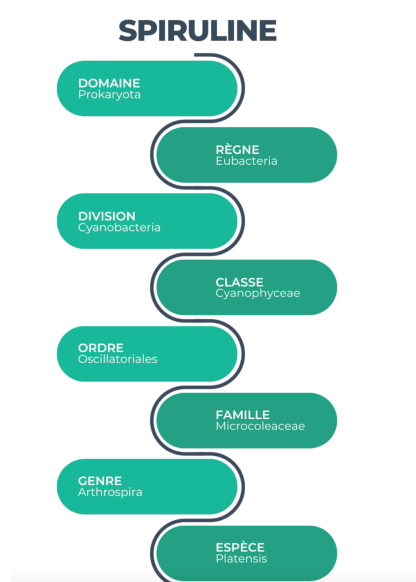


Figure 1 : Classification de la spiruline(11)

Le genre le plus connu est *Spirulina*, qui est un nom commercial donné pour décrire principalement deux espèces de cyanobactéries : *Arthrospira platensis* et *Arthrospira maxima*. Ce genre spiruline contient 15 espèces distinctes. (5)

*A. platensis* et se trouve principalement en Afrique et en Asie alors que *A. maxima* est présente en Californie et au Mexique.(5)

### 2.3 Structure

Abordons maintenant la structure de la spiruline.

Elle est constituée de filaments enroulés en spirale, en 6 ou 7 spires en règle générale. Leur longueur varie de 2 à 12 microns mais peut parfois atteindre 16 microns.(12) Le diamètre du fil varie de 3 à 12 microns. Les cellules qui composent le filament contiennent des vacuoles de gaz et affichent une mobilité de glissement qui aident à flotter. Par ailleurs, *A. platensis* se caractérise en tant que cyanobactérie Gram négatif en raison de sa fine couche de peptidoglycane et de l'absence d'organites liés à la membrane.

Elle possède une forme spiralée ainsi qu'une structure procaryote comme vue précédemment. *A. platensis* est multicellulaire.

Cette dernière possède une paroi cellulaire composée de polysaccharides ayant une digestibilité de 86% et peut donc être facilement absorbé par le corps humain. La paroi cellulaire d'*A. platensis* est une membrane souple constituée principalement de peptidoglycanes et de lipopolysaccharides, organisés en différentes couches. Les cellules d'*A. platensis* présentent diverses inclusions, notamment des phycobilisomes intégrés dans les membranes thylacoïdes, des carboxysomes, des ribosomes, des fibrilles d'ADN, des vacuoles de gaz, des polyglycanes, des polyphosphates et des granules de cyanophycine.(13)

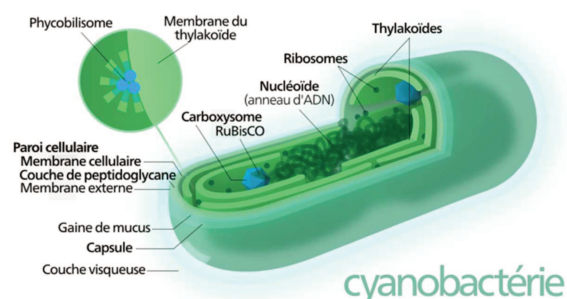


Figure 2: Structure de la spiruline(14)

Selon la disposition cylindrique des trichomes multicellulaires (filaments) étant la principale caractéristique morphologique du genre il y a deux espèces de cyanobactéries : *Arthrospira maxima* et *platensis* comme vu précédemment. Les deux se différencient par la forme hélicoïdale, la distribution des vacuoles de gaz, le diamètre de la bobine et l'architecture.

D'après *tomaselli et al.*,<sup>(15)</sup> *Arthrospira maxima* possède des trichomes avec un plus grand diamètre et ne sont pas rétrécis au niveau des parois transversales alors que *Arthrospira platensis* possède des trichomes courts ayant un diamètre constant des bobines lâches. Au Microscope électronique à Balayage la gaine d'*Arthrospira maxima* est plus épaisse que celle d'*Arthrospira platensis*. *Arthrospira platensis* constitue des producteurs efficaces de métabolites néo actifs. (16)

Elle peut se plier à des degrés divers allant d'une forme étroitement enroulée à une forme droite et déroulée.

La spiruline ressemble fortement à un minuscule ressort d'où son nom de « spiruline ».

Les facteurs environnementaux comme la température aurait un effet sur l'orientation de l'hélice. C'est grâce à cette morphologie que la spiruline peut se déplacer dans l'eau à travers le mouvement d'une vis. Une fois que la souche est devenue droite, elle ne revient pas à sa forme hélicoïdale. Cette dernière serait dû à une mutation qui touche certains trichomes selon leurs conditions de croissance. Les trichomes droits présents couramment peuvent laisser penser que le caractère d'hélicité provient des plasmides.(17)

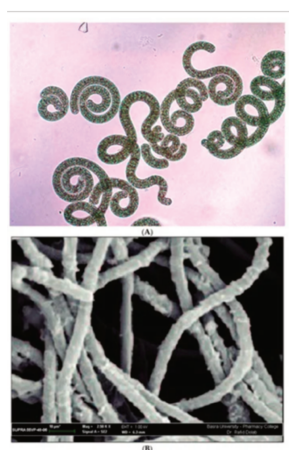


Figure 3: Point de vue de l'instrument sur la forme et la structure d'*Arthrospira platensis*. (A) Vue microscopique et (B) vue au microscope électronique à balayage (5)

## 2.4 Phycocyanine : le pigment actif de la spiruline

La phycocyanine (PC) est un pigment bleu qui capte la lumière présente dans les cyanobactéries, ainsi que dans deux genres d'algues eucaryotes, à savoir les Rhodophytes et les Cryptophytes. La présence de la PC est responsable de la teinte bleue caractéristique de nombreuses cyanobactéries, et leur valent leur nom d' « algues bleu-vert ». La PC fait partie d'une catégorie de protéines désignée sous le nom de phycobiliprotéines.(18)

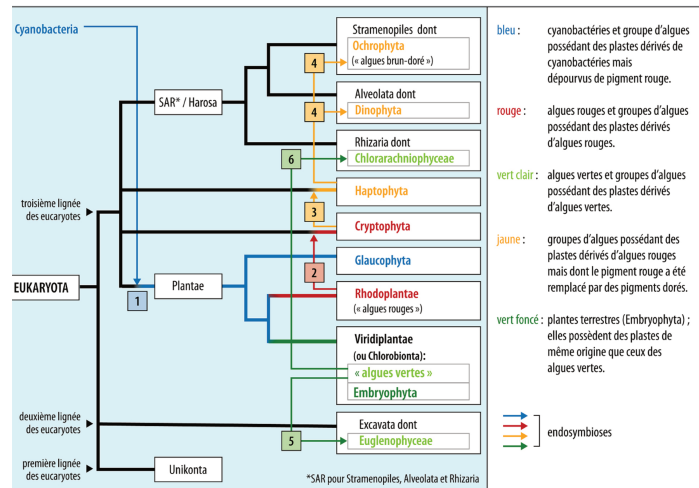


Figure 4: arbre de la classification de la spiruline(19)

La phycocyanine est constituée d'une chaîne polypeptidique et de chromophores appelées phycocyanobiline. La chaîne polypeptidique est composée de sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  comme nous pouvons le voir dans la figure 5. Les deux Sous-unités forment des monomères puis des trimères puis des hexamères. Chaque monomère possède trois chromophores de phycocyanobiline. La Sous-Unité Alpha porte une phycocyanobiline et la sous unité beta porte elle deux phycocyanobilines. Le poids moléculaire de la sous unité alpha est de 18 kDa et celle de la sous unité beta est de 20 kDa. (9)

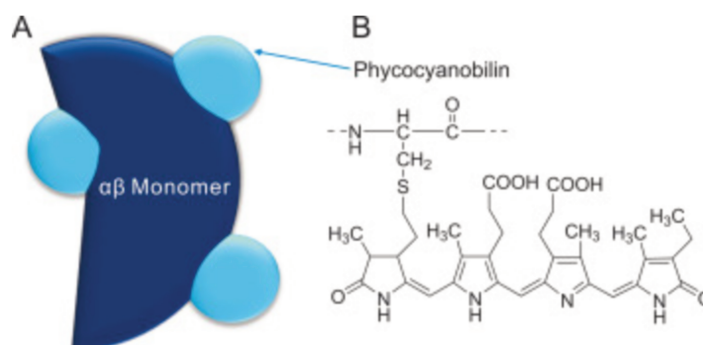


Figure 5: Structure (A) du monomère de phycocyanine et (B) phycocyanobiline(9)

Il existe quatre grands types de phycobiliprotéines selon leurs caractéristiques spectrales : La Cyano-Phycocyanine (C-PC), provenant de l'algue bleu-vert, la phycoérythrine (PE) et la phycoérythrocyanine (PEC), provenant de l'algue rouge et l'allophycocyanine (APC), provenant à la fois des algues bleu-vertes et algues rouges. (20) A l'intérieur des cellules d'*A. Platensis*, la Cyano-Phycocyanine peut représenter jusqu'à 20% du poids sec des cellules et il constitue le principal pigment protéique présent comparé à l'APC et au PE. La cyano-phycocyanine est un des pigments actifs de l'algue bleue.

Au sein des cyanobactéries et des rhodophytes, les phycobiliprotéines sont intégrées dans les phycobilisomes. Ces agrégats supramoléculaires de grande taille sont localisés à la surface externe des membranes thylacoïdes comme vu précédemment et peuvent être observés en sections minces au microscope électronique.(18)

### **Spectre d'absorption**

Les C-PC possèdent un pic d'absorption à environ 610-620 nm tandis que celui des R-PC possède deux pics d'absorptions : un qui se situe à 550 nm et un compris entre 615 et 620 nm.(20) L'Allophycocyanine possède une absorption maximale à 650 nm.

Le rapport d'absorbance à 620 nm/absorbance à 280 nm est fréquemment utilisé pour déterminer la pureté de la phycocyanine après extraction et purification. (9)

Le rapport de pureté doit être compris entre 0,7 et 3,9 pour prouver une qualité alimentaire. (20)

Ce rapport permet aussi de suivre la dénaturation des protéines. Il y a un changement de conformation des chromophores lié au dépliage de la protéine entraînant une conformation particulière du chromophore changeant ainsi le taux d'absorbance.

Les Cyano-Phycocyanine ont montrés trois pics d'absorption situés à 280 nm, 350 nm et 620 nm, égal à l'absorption maximale des acides aminés aromatiques, de la phycocyanine dénaturée ou du chromophore phycocyanobiline, non lié dans sa conformation cyclique et son complexe protéine-pigment.

## 2.5 Cycle biologique

Les filaments se reproduisent par un processus connu sous le nom de fission binaire dans un seul plan et contiennent des parois transversales facilement visibles comme nous pouvons le voir dans la figure 6.

La fission binaire se caractérise en 3 étapes : la fragmentation des trichomes, les processus d'élargissement et de maturation des cellules d'hormogonie et l'élongation des trichomes. Un trichome mature subit une fragmentation en plusieurs morceaux grâce à la formation de cellules spécialisées appelées nécridies, qui subissent une lyse, entraînant la création de disques de séparation biconcaves. La fragmentation du trichome au niveau des nécridies génère des chaînes glissantes courtes, composées de deux à quatre cellules, appelées hormogonies. Ces hormogonies se détachent du filament parental pour donner naissance à un nouveau trichome. Le matériel cellulaire étant réabsorbé permettant la fragmentation. La fission binaire permet d'augmenter le nombre de cellules dans les hormogonies. (21)

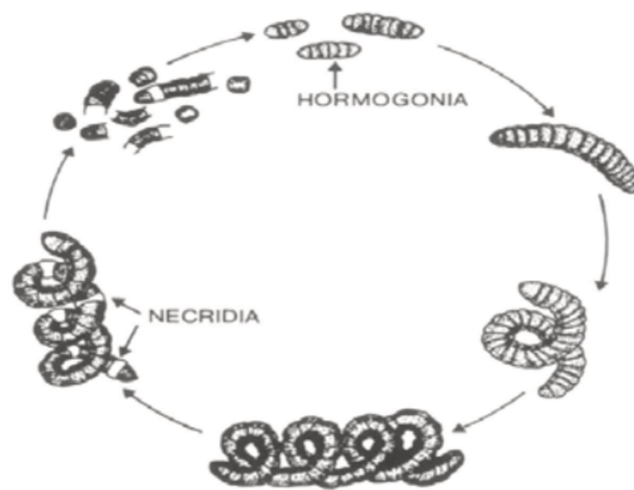


Figure 6: cycle de vie de la spiruline (21)

## **2.6 Culture**

### **2.6.1 Lieux**

La spiruline est présente principalement dans les lacs chauds tropicaux et subtropicaux possédant un pH alcalin, une quantité élevée de sel. Elle est également présente dans les systèmes marins ainsi que terrestres comme les sols désertiques et les glaciers. Elle est retrouvée dans les lacs alcalins en Afrique (Tchad, Éthiopie, Tunisie) en Asie du Sud (Inde, Sri Lanka, Thaïlande) et en Amérique Latine (Mexique, Pérou). On retrouve les algues dans les zones marines et d'eau douce. En Irak l'espèce A.Jenner a été découverte.(12)

### **2.6.2 Production**

Dans cette sous partie nous allons d'abord aborder un aperçu économique en France et dans le monde de la production de spiruline, ensuite les conditions de culture et pour finir le processus d'extraction.

#### *2.6.2.1 Aperçu économique*

En 2020, la production d'algues a connu des variations significatives, avec une diminution de 35,2 % pour les macro-algues et de 5,6 % pour les microalgues. En revanche, la production de spiruline a enregistré une augmentation notable de 11,0 %, principalement attribuable à la croissance du nombre d'entreprises impliquées. Malgré cette hausse, les prix de vente de la spiruline ont connu une baisse de 5,1 %. L'emploi total a augmenté en raison de la croissance des ventes directes et du nombre de spiruliniers. Les régions principales de production de spiruline ont toutes enregistré une augmentation de la production, à l'exception de la Bretagne, première région de production d'algues, où la production de macro-algues a diminué tandis que celle de microalgues a augmenté.

La culture d'algues et de cyanobactéries se positionne comme la troisième filière d'aquaculture en France, représentant seulement 0,2 % des ventes en volume et 1,1 % en valeur, bien loin de la conchyliculture et de la pisciculture. En 2020, les 194 entreprises dédiées à la culture d'algues et de cyanobactéries ont produit 343,3 tonnes, équivalant à un poids vif, pour une valeur totale de 8,2 millions d'euros. La France se positionne en tant que principal producteur d'algues et de cyanobactéries au sein de l'Union européenne, contribuant à 61 % des volumes produits.



La spiruline se distingue comme la seule cyanobactérie produite en France en 2020. Les ventes ont augmenté de manière significative, avec une progression de 11,0 % en volume et de 5,3 % en valeur. Cette croissance s'explique en grande partie par l'entrée de nouveaux producteurs, avec 177 entreprises cultivant de la spiruline en 2020, en hausse de 9,9 % par rapport à 2019. La production totale de spiruline atteint 223 tonnes en poids vif, équivalant à 56 tonnes en poids sec, avec un chiffre d'affaires de 7,3 millions d'euros. Le prix moyen de vente se situe à 32,7 €/kg en poids vif et 130,6 €/kg en poids sec. Bien que la production globale ait augmenté, des disparités régionales sont observées.

La région Provence-Alpes-Côte d'Azur, qui est la principale région de production de spiruline avec 43 entreprises et 14,0 tonnes en poids sec, a enregistré une légère diminution de 0,9 %. En revanche, les quatre autres régions productrices ont toutes connu une augmentation de leur production : Auvergne-Rhône-Alpes (8,9 tonnes, +20 %), Occitanie (8,4 tonnes, +5 %), Pays de la Loire (7,6 tonnes, +56 %) et Bretagne (6,3 tonnes, +53 %).(22)

D'ici 2028, le marché mondial de la spiruline devrait avoisiner les 968,6 millions de dollars avec un taux de croissance chaque année de 13,2% entre 2021 et 2028. L'Amérique du Nord domine ce marché, les pays asiatiques devraient connaître une croissance importante.(23)

#### 2.6.2.2 *Conditions de culture*

Il existe 4 possibilités pour la production de C-PC : mixotrophe, photoautotrophe, hétérotrophe et recombinante. Plusieurs techniques de production peuvent être utilisées comme des méthodes physique (sonication, cavitation, osmotique, congélation répétées) ou chimiques (utilisation d'acides...) qui permettent la désintégration cellulaire. Après rupture cellulaire, le produit est isolé par centrifugation. La purification est réalisée par extraction avec le sulfate d'ammonium alors que la séparation est réalisée par des méthodes chromatographiques. La lyophilisation est la méthode la plus utilisée pour le séchage des pigments.(20)

La phycocyanine est très soluble dans l'eau ce qui rend son extraction facile. Cependant elle est très sensible aux stress environnementaux en particulier au pH température et lumière.

### 2.6.2.3 Extraction

Il existe plusieurs méthodes d'extractions parmi lesquelles il y a :

Le processus de gonflement (agitation continue à 25°C pendant 12h, S-CP),

Le processus de congélation et de décongélation (congélation à -20°C pendant 12h et décongélation à 27°C pendant 12h et décongélation à 27°C pendant 12h, 4 cycles, 4FT-CP), le processus de congélation et décongélation associés à un processus d'ultrasons (ultrasons à 40% pendant 30 min à la suite de la technique de congélation et décongélation, 4FT + U-CP),

Le haute-processus de perturbation des cellules de pression (70 MPa pour 1 cycle, HPCD-CP).(24)

A l'heure actuelle il existe plusieurs méthodes de rupture cellulaire. La technique de la congélation et décongélation présenterait de meilleurs résultats concernant la concentration de CP que la technique de champ électrique pulsé mais cette dernière présenterait une pureté plus importante. La rupture cellulaire à haute pression est supérieure au battement des billes pour l'extraction de CP. Il existe peu d'études concernant les influences des différentes méthodes d'extraction des PC sur leurs propriétés fonctionnelles et physicochimiques.

### 2.6.3 Stabilité

Il faut garder à l'esprit que les types et les concentrations des ingrédients dépendent des conditions environnementales durant la croissance, telles que l'éclairage et la température, les nutriments dans le milieu de culture, l'aération et surtout l'apport en minéraux ainsi que les conditions pendant le processus d'extraction. Nous allons aborder l'influence de la température, puis du pH et enfin de la lumière adéquate nécessaire pour la culture et le stockage de la spiruline.

### 2.6.3.1 Température

#### **Culture**

Quand elle est cultivée en laboratoire, la plage de température optimale pour la culture de la spiruline est comprise entre 35 et 37 °C. En revanche, en extérieur, la température peut atteindre jusqu'à 39 °C pendant quelques heures sans compromettre la capacité des algues bleu-vert à effectuer la photosynthèse.

La culture de la spiruline est possible dans une plage de température allant de 35 à 40 °C, ce qui contribue à éliminer les contaminants microbiens thermophiles de sévérité modérée.

La spiruline peut être cultivée avec succès à une température minimale d'environ 15 °C tout au long de la journée. Elle présente une croissance optimale à une température de 35 °C, mais elle ne prospère pas en dessous de 17 °C, et elle ne périclète pas au-dessus de 38 °C. Des températures supérieures à 38 °C peuvent entraver ou perturber sa croissance, tandis que des températures de 35 °C ont été démontrées pour réduire la quantité de biomasse produite par la spiruline. À l'inverse, des températures de 30 °C favorisent sa croissance.(5)

#### **Stockage**

Il existe une forte dépendance à la température concernant la dégradation de la phycocyanine. Une température inférieure à 45°C permet de conserver la stabilité de la phycocyanine.

A température ambiante (25-47°) la solution de phycocyanine se dégrade très lentement ( $t_{1/2} = 309,4 \pm 12,0$  min à 47 °C et pH = 6)

Entre 47 et 69°C la vitesse de dégradation était plus élevée par rapport au  $t_{1/2}$  ( $14,5 \pm 4,2$  min et à pH = 6)

A des températures supérieures à 70°C la dénaturation a été accélérée. ( $t_{1/2} = 9,7 \pm 1,6$  min à 74 °C et pH = 6) (9)

### 2.6.3.2 pH

#### **Culture**

Jusqu'à pH 11 ce sont des conditions idéales pour la prédominance d'*Arthrospira spp* commercialisée sous le nom de spiruline. Une production à grande échelle a été possible nécessitant toutefois un contrôle et une surveillance stricts de la qualité garantissant l'absence de toute autre cyanobactérie produisant des cyanotoxines comme les microcystines, l'anatoxine A et les saxitoxines.

La spiruline prospère dans des environnements caractérisés par un pH compris entre 9 et 11. Afin que la spiruline prospère, l'environnement dans lequel elle est cultivée doit être suffisamment alcalin, et elle doit avoir accès aux ions bicarbonates.(5)

#### **Stockage**

L'acidité peut vite entraîner une déstabilisation de la phycocyanine entraînant sa dégradation. La couleur de la protéine ainsi que ces propriétés spectrales peuvent en être modifiées. A pH neutre la phycocyanine est perçue comme bleue et à pH acide comme verte.

A pH acide (3 et 4 à température ambiante) l'absorption des solutions de phycocyanines était plus faible à 620 nm et plus forte à 280 nm par rapport aux pH 5,6 et 7 pour des températures de 55 et 65°. Cela serait dû à la précipitation et à une modification de leur conformation de la conformation de la protéine.(9)

Un pH compris entre 5,5 et 6 permet une stabilité optimale des protéines de la spiruline. Quand le pH est compris entre 4 et 6 le chromophore ne change pas de géométrie cependant si le pH baisse il se replie devenant cyclique modifiant ainsi ses propriétés spectrales.

### 2.6.3.3 Lumière

#### **Culture**

Lorsqu'on déplace la culture, l'intensité lumineuse optimale pour la croissance de la spiruline et la production de biomasse se situe entre 250 et 350 W/m<sup>2</sup>. L'intensité lumineuse maximale est de 400 W/m<sup>2</sup>(5), au-delà de laquelle la croissance de la culture prend fin.

L'augmentation de l'intensité lumineuse jusqu'à Lux a entraîné une augmentation de la teneur en  $\beta$ -carotène. La croissance des cellules de spiruline sous une lumière rouge a conduit à la teneur la plus élevée en  $\beta$ -carotène, suivie respectivement par la lumière bleue et la lumière blanche.(5)

Au cours de la phase de croissance, la spiruline requiert une intensité lumineuse optimale située entre 20 et 30 KLux, avec une photopériode optimale de 16 heures par jour. Ces paramètres sont déterminés par une analyse de la teneur en chlorophylle de la plante et de l'intensité lumineuse.

L'intensité lumineuse lors de la culture de la spiruline doit être modérée en raison du risque de photolyse des cellules.

#### **Stockage**

Peu d'études se sont intéressées à la dégradation de la phycocyanine à température constante. *Escalante et al* (24) a étudié la relation entre la lumière et la température sur la dégradation de la phycocyanine à l'aide de modèles de corrélation. Après exposition à des lampes émettant une lumière d'intensité de 50 à 100  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$  la concentration en phycocyanine a diminué de manière dose dépendante. A pH 6 la solution de phycocyanine était moins dégradée qu'à pH 5 et 7. IL y a eu une diminution d'environ 20% après exposition continue d'une intensité de 100 micromoles /m<sup>2</sup> pendant une durée de 36 H. La dégradation observée était plus importante après exposition a une intensité totale de 100 que de 50. (9)

Ainsi la meilleure façon de stocker la spiruline est dans l'obscurité.

## **2.7 Contamination**

Divers contaminants sont susceptibles de se trouver dans la spiruline. D'un côté des cyanobactéries d'autres genres et leurs toxines et d'un autre côté la présence de traces métalliques. D'autres espèces bactériennes peuvent également être présentes.

Une étude de *Martin-Girela et al.* a démontré l'innocuité d'*A. Platensis* concernant la supplémentation alimentaire montrant que plusieurs contaminants d'eau douce étaient présents en dessous des limites de détection dans la microalgue.

*Manali et al.* ont trouvé des microcystines dans la spiruline utilisée comme complément alimentaire pour les poissons alors que ces cyanotoxines n'ont pas été retrouvées dans l'alimentation humaine.

La spiruline possède des pigments, des antioxydants et de la vitamine E réduisant ainsi la toxicité de ces substances.

Cette partie a été rédigée à l'aide de l'article de l'ANSES. Dans un premier temps nous allons aborder la contamination par des cyanobactéries et autres toxines avec les cyanotoxines en premier lieu puis les cyanobactéries productrices de cyanotoxines. Ensuite nous allons voir les autres contaminations avec notamment les autres bactéries et les traces métalliques avec spiruline sauvage et commerciale.

### **2.7.1 Contamination par des cyanobactéries et autres toxines**

#### *2.7.1.1 Cyanotoxines*

Plusieurs catégories de cyanobactéries peuvent les produire. Certains lots de spiruline sont contaminés par des cyanotoxines (*Heussner et al. 2012, Marles et al 2011*)(25)

Il existe trois classes de cyanotoxines selon leur toxicité : les hépatotoxine, les neurotoxines et les dermatoxines.

#### 2.7.1.1.1 Hépatotoxines : microcystines

Ces composés, appelés heptapeptides cycliques, sont produits par les genres *Microcystis*, *Aphanizomenon*, *Plankothrix* et *Dolichospermum*. On a recensé une centaine de molécules de ce type. Leur exposition peut entraîner une lyse hépatocytaire, conduisant à une insuffisance hépatique en cas d'exposition aiguë, ainsi que des signes digestifs généraux. En cas d'exposition chronique, des hépatocarcinomes peuvent se développer. De plus, ces substances sont associées à des insuffisances rénales et des troubles neurologiques.

Bien que la majorité des études indiquent l'absence de microcystines dans la spiruline (*Rzymski et al. 2005, Heussner et al. 2012, Manali et al. 2016, Vichi et al. 2012*), des traces ont néanmoins été détectées dans des lots de spiruline, avec des concentrations de l'ordre de 0,1 µg/g. L'étude dédiée à *Arthrospira platensis* dans le Compendium des compléments alimentaires de l'USP indique une concentration maximale de 0,5 mg/kg en microcystines détectée par ELISA.

Cependant, le décret du 24 juin 2014 n'inclut pas explicitement les microcystines parmi les substances à surveiller dans les compléments alimentaires renfermant de la spiruline.

#### 2.7.1.1.2 neurotoxines

Les anatoxines, caractérisées par leur structure alcaloïdique, représentent des neurotoxines produites par de nombreux genres de cyanobactéries. Elles peuvent être mortelles, provoquant une paralysie des muscles striés squelettiques, y compris les muscles respiratoires, particulièrement à des doses élevées.

Parmi ces neurotoxines, l'anatoxine-A et l'homoanatoxine-A induisent une dépolarisation de la membrane postsynaptique, inhibant ainsi l'activité de l'acétylcholinestérase. Ces substances se dégradent ensuite en époxy-anatoxine-A, dihydro-anatoxine-A et homoanatoxine-A, qui ne présentent pas de toxicité.

Des concentrations faibles d'anatoxine-A et de ses dérivés ont été détectées dans certains lots de spiruline. Cependant, il est important de noter que les saxitoxines et la BMAA (β-N-méthylamino-L-alanine), deux autres neurotoxines, n'ont pas été identifiées dans les lots de

spiruline commercialisés ni dans la spiruline à l'état naturel, selon plusieurs études (*Dittmann et Wiegand 2006, Marles et al. 2011, McCarron et al. 2014, Svrcek et Smith 2004*).

#### 2.7.1.1.3 Dermatotoxines

Leur production émane de souches de cyanobactéries qui se développent en milieu marin. Jusqu'à présent, ces toxines n'ont pas été recherchées dans des lots de spiruline.

#### 2.7.1.2 Cyanobactéries productrices de cyanotoxines

##### **Cyanobactéries identifiées dans les milieux naturels de développement de la spiruline.**

Plusieurs cyanobactéries toxiques ont été retrouvées dans deux lacs kenyans. Il s'agit de *P. terebriformis*, *O. willei*, *S. subsalsa* et *S. bigranulatus* dans les lacs Bogoria et Nakuru. (*Krienitz al. 2003*) (26)

##### **Cyanobactéries identifiées en condition de culture**

Les conditions de culture de la spiruline ne garantissent pas l'exclusion d'autres cyanobactéries se développant dans des conditions similaires (pH > 9,5). Il existe un risque de présence de cyanobactéries différentes d'*Arthrospira*, telles que les genres *Anabaena*, *Anabaenopsis*, *Microcystis*, *Oscillatoria* ou *Phormidium*, comme indiqué dans l'étude de Jourdan en 2011.

##### **Cyanobactéries identifiées dans des échantillons commerciaux**

Les analyses réalisées par Draisci et al. (2001) (27) ont révélé une contamination par une cyanobactérie productrice d'anatoxines dans des échantillons de spiruline en provenance d'Italie.

##### **Risques possibles pour la santé**

Les cyanobactéries sont les productrices les plus courantes de toxines telles que les anatoxines, les saxitoxines et des analogues apparentés. *Arthrospira platensis* ne produit pas



d'anatoxine alpha, contrairement à *Spirulina maxima* qui en est productrice. Cela présente un risque pour la santé, car l'anatoxine alpha agit comme un agoniste des récepteurs de l'acétylcholine, entraînant une paralysie, des contractions musculaires et une insuffisance respiratoire.

La production de microcystines peut être dangereuse lorsqu'elle est effectuée dans des lacs ouverts. Il est plus aisé de contrôler la qualité d'*Arthrospira platensis* lorsqu'elle est cultivée dans des photo bioréacteurs fermés.

## **2.7.2 Autres contaminations**

### *2.7.2.1 Autres bactéries (hors cyanotoxines)*

La production de spiruline, caractérisée par une basicité élevée avec un pH de l'ordre de 10, contribue à prévenir le développement de la plupart des microorganismes pathogènes tels que la *Listeria*. Cependant, il est important de noter qu'une contamination peut survenir lors des manipulations ultérieures, notamment lors de la récolte, du lavage, du séchage, et d'autres étapes du processus de production.

### *2.7.2.2 Contamination par des traces métalliques*

Les phycobiliprotéines présentes dans la spiruline ont démontré une capacité significative de chélation, comme souligné par Chen et Pan en 2005. De plus, la quantité d'éléments traces métalliques (ETM) dans la spiruline est étroitement liée à la qualité de l'eau. La présence d'ETM a été signalée à la fois dans la spiruline sauvage et dans celle disponible sur le marché. Cette variété a la capacité d'absorber le plomb provenant des environnements aquatiques, contribuant ainsi à la purification. La Commission européenne a établi une limite maximale autorisée de 3 mg/kg pour le plomb dans *Arthrospira platensis*.

### **Spiruline sauvage**

Une concentration significative d'arsenic (As) a été détectée dans des échantillons sauvages prélevés au Tchad, tandis qu'un niveau particulièrement élevé de plomb (Pb) a été observé dans un échantillon cultivé au Burkina Faso. Ces contaminations semblent être liées à la méthode de récolte qui intègre les sédiments des rives dans la biomasse de la spiruline, comme indiqué par *Vicat, Doumnang, Mbaigane et Bellion en 2014*. (28) En outre, des concentrations élevées de plomb ont été constatées dans des échantillons commerciaux cubains, suggérant une éventuelle contamination du site de production, selon les observations de *Campanella, Crescentini et Avino en 1999*.

### **Spiruline commerciale**

De nombreuses études ont examiné la teneur en éléments traces métalliques (ETM), tels que le chrome, le cadmium, l'arsenic, le plomb, le mercure et le nickel, dans les spirulines commerciales.

Le règlement (CE) n° 629/2008 établit en Europe des limites tolérables pour les compléments alimentaires, notamment 3 mg/kg pour le plomb, 1 mg/kg pour le cadmium (et 3 mg/kg pour les compléments alimentaires contenant des algues marines) et 0,1 mg/kg pour le mercure. De plus, la monographie proposée dans l'USP Dietary Supplements Compendium pour *Arthrospira platensis* spécifie des critères pour le plomb ( $\leq 1$  mg/kg), le cadmium ( $\leq 0,5$  mg/kg), le mercure ( $\leq 0,5$  mg/kg) et l'arsenic ( $\leq 1$  mg/kg) (USP 2015).

## 2.8 Composition

Cette partie a été principalement rédigée à l'aide de l'article *antenna* (29) Nous allons décrire la composition en protéine, en lipides, en glucides, en vitamines, en minéraux, en polyphénols et en pigments de la spiruline.

### 2.8.1 Protéine

La spiruline représente une source précieuse de protéines alimentaires à haute valeur nutritionnelle, avec une teneur en protéines de 50 à 70 % de son poids sec. Cette proportion est exceptionnelle en comparaison à d'autres sources, telles que la farine de soja, qui ne contient que 35 % de protéines brutes, ou les poissons, qui affichent une plage de 15 à 25 % de protéines. Il est important de noter que le moment de la récolte, influencé par la lumière du jour, peut faire varier cette teneur de 10 à 15 %. La spiruline contient tous les acides aminés essentiels ce qui fait d'elle l'un des meilleurs choix comme alternative aux sources de protéines traditionnelles.

Les protéines provenant de la spiruline ont un profil complet en partie grâce à la présence importante d'acides aminés essentiels (EAA) et non essentiels (NEAA). Les acides aminés essentiels représentent 47% du poids total des protéines de la spiruline, conférant ainsi une composition qualitative très complète. Les EAA comprennent l'histidine, l'isoleucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine et la valine (3,34%). Ils jouent un rôle fonctionnel important dans notre métabolisme. Les acides aminés les plus abondants incluent la leucine (4,84%), l'alanine (4,54%), l'arginine (3,96%), ainsi que les acides glutamiques (8,15%) et aspartiques (5,34%). En revanche, la méthionine et la cystéine sont les deux acides aminés les moins présents. Parmi les populations consommant traditionnellement de la spiruline, les populations tchadiennes, conscientes de cette particularité, la consomment souvent en combinaison avec du mil, qui est riche en méthionine et cystéine.

Le microalgues contiennent également une quantité importante de lysine (moyenne de 7,8% des acides aminés totaux).

Les Acides aminés non essentiels en excès peuvent être transformés en glucose servant de source d'énergie pour le corps.

### 2.8.1.1 le NPU (net protein utilisation)

Il s'agit du rapport entre la masse d'acides aminés convertis en protéines et la masse d'acides aminés fournis. Il est utilisé en tant que mesure de la « qualité des protéines » pour des fins nutritionnelles humaines. Il varie de 0 à 1 indiquant une utilisation à 100% de l'azote alimentaire sous forme de protéines et une valeur de 0 indiquant qu'aucun azote fourni n'a été converti en protéine. Il est obtenu en calculant expérimentalement le pourcentage d'azote retenu quand la source de protéines est le facteur nutritionnel limitant.

La spiruline possède des protéines avec une très haute digestibilité. (83 à 90 % dans la spiruline ordinaire séchée, contre 95,1% pour la caséine pur). Ainsi la spiruline ne nécessite aucun traitement pour augmenter la disponibilité de ses protéines. Ceci constitue un avantage pour la production et pour la préservation de ses constituants. Le NPU de la spiruline est évalué entre 53% et 61%.(29)

### 2.8.1.2 Le PER

Il s'agit d'une donnée expérimentale. Elle correspond au gain de poids d'un individu divisé par le poids de protéines ingérées. Cette mesure est effectuée sur des rats en croissance avec comme protéines de référence la lactalbumine ou la caséine. Le PER de la spiruline est compris entre 1,80 et 2,6 contre un PER de la caséine de 2,5.(29)

## 2.8.2 Lipides :

### 2.8.2.1 Lipides totaux

De nombreuses études indiquent que la spiruline contient une teneur de 5 à 7 % du poids sec en lipides (à la fois chez *S.platensis* et *S.maxima*) certaines études allant jusqu'à 11% de lipides. Ces lipides totaux peuvent être divisés en une fraction saponifiable (83%) et une autre non saponifiable (17%) contenant la paraffine, des pigments, de l'alcool terpénique et des stérois.(29)

La partie saponifiable contient principalement du monogalactosyl et digalactosyl diglycérides (23%), du sulfoquinovosyl diglyceride (5%) et du phosphatidyl glycerol (25,9%). La phosphatidyl choline, la phosphatidyl ethanolamine et le phosphatidyl inositol ne sont pas en quantité appréciable. Les triglycérides sont rares.

### 2.8.2.2 Acides gras

La composition en acides gras comprend l'acide palmitique (C16 :0), celui-ci forme plus de 60% des lipides chez *S.maxima* mais 25% chez *S.platensis*. La spiruline est riche en oméga 6 avec une teneur en acide linoléique (C18 :2n-6) de 17,4% et une teneur variable en acide gamma linoléique (C18 :3n-6). Il est retrouvé également de l'acide palmitoléique (C16 :1n-7), acide oléique (C18 :1n-9) et acide myristique (C14 :0). Les acides gras à nombre impair de Carbone sont absents et les acides gras ramifiés sont présents en très faible teneur (Tableau).

Tableau I : Principaux acides gras de deux souches de spiruline, *Spirulina maxima* et *Spirulina Platensis*

Répartition des acides gras dans deux souches de spiruline		
Acide gras	<i>Spirulina maxima</i> (% des acides gras totaux)	<i>Spirulina platensis</i> (% des acides gras totaux)
Acide palmitique (16 :0)	63	25,8
Acide palmitoléique (18 :0)	2	3,8
Acide stéarique (18 :0)	1	1,7
Acide oléique (18 :1 omega-6)	4	16,6
Acide linoléique (18 :2 omega-6)	9	12
Acide gamma linoléique (18 :3 omega-6)	13	40.1
Acide alpha linoléique (18 :3 omega-3)	Traces	Traces

Les acides gras poly-insaturés sont divisés en deux groupes : les oméga 3 et les oméga 6 en fonction de la position du point insaturé le plus proche du groupe méthyle terminal. Certains spécialistes préconisent un rapport oméga 6/oméga 3 compris entre 4 et 5.

L'acide gamma linoléique représente 10 à 20% des acides gras et donc 1 à 2 % de la matière sèche chez *S. maxima* alors qu'il représente 40% chez *S. platensis* soit 4% du poids sec. Il est synthétisé à partir d'acide linoléique (18 :2 oméga 6), également présent mais en quantité moindre. Après le lait maternel et quelques huiles végétales (onagre, bourrache, pépins de cassis et surtout huile de chanvre) la spiruline est l'une des sources les plus importantes d'acide gamma linoléique et par conséquent d'oméga 6. Cette teneur élevée fait de la spiruline une source en oméga 6 importante. Ces acides gras sont des précurseurs des leucotriènes, thromboxanes et prostaglandines servant de médiateurs chimiques dans des réactions inflammatoires et immunitaires.

### 2.8.2.3 Lipides non saponifiables

#### 2.8.2.3.1 stérols

Certains auteurs insistent sur l'absence de stérols alors que ces derniers représentent 1,5% de la fraction non polaire des lipides de *S. maxima*. Aucune étude a prouvé qu'il y ait plus de stérol dans la spiruline.

Parmi ces stérols nous pouvons trouver le cholestérol. *S. platensis* contient également de petites quantités de campesterol et de stigmasterol.

#### 2.8.2.3.2 terpènes

L'alcool terpénique occupe 5 à 10% de la fraction insaponifiable. Celui que l'on retrouve principalement est l'alpha et bêta amyryne, un triterpène pentacyclique.

#### 2.8.2.3.3 Hydrocarbures saturés

Les hydrocarbures saturés représentent 0,1 à 0,3% de la masse sèche de la spiruline. Les deux tiers des hydrocarbures sont constitués de n-heptadécane, le reste, par ordre décroissant, d'hydrocarbures saturés linéaires (C15,C16,C18) et de trois hydrocarbures saturés à chaîne ramifiée non identifiés.

### 2.8.3 Glucides

Ils représentent 15 à 25% du poids sec de la spiruline. Les glucides simples (fructose, glucose et saccharose) sont présents qu'en très petites quantités. Il en est de même pour le glycérol, le mannitol et le sorbitol qui sont également présents.

Le phosphate de mésoinositol est le seul glucide présent en quantité suffisante. Ce dernier est une excellente source de phosphore organique et d'inositol.

La principale fraction glucidique est composée des glucides solubles. Les glucides inclus dans la spiruline sont faciles à digérer et riche en nutriments. Ils peuvent donc être consommés par les personnes âgées et celles souffrant de malabsorption. La variabilité de la teneur en glucides est fonction de la période de culture avec une augmentation proportionnelle des glucides, avec le temps de culture des microalgues.

Il n'y a pas de cellulose présente, mais les polysaccharides insolubles sont des composants importants de la paroi cellulaire. La spiruline contient des sucres dans sa paroi cellulaire qui sont analogues aux sucres présents dans les parois cellulaires des bactéries Gram négatives. Sa paroi est composée d'une multicouche de polymères de glucane et de peptidoglycane recouverts de polysaccharides acides.

La spiruline contient un polysaccharide à haut poids moléculaire appelé immolina.

Les exopolysaccharides cyanobactériens se composent d'au moins 10 monosaccharides différents et par la présence de pentoses et possèdent un caractère anionique en raison de la présence de sucres acides (acides glucuroniques et/ou galacturoniques) et organiques anioniques (acétyl, pyruvil) et de substituants inorganiques (phosphate et sulfate).

## 2.8.4 Vitamines

Les vitamines sont essentielles pour la santé car elles sont des précurseurs d'importants cofacteurs enzymatiques essentiels aux fonctions métaboliques. Nous n'avons pas la capacité de produire les vitamines, ainsi elles doivent être absorbées par les aliments que nous consommons. La spiruline contient une forte concentration de vitamines.

Elle contient toute sorte de vitamines lipophiles (vit A, D, E, K) et hydrophiles (Vit C et les complexes de vitamines B).

### 2.8.4.1 *Pro-vitamine A (beta carotene)*

Elle représente 80% des caroténoïdes présents dans la spiruline, le reste étant sous forme de phycoerythrine et de cryptoxanthine. Les besoins en vitamine A pour les adultes sont évalués à moins de 1 mg par jour. L'absence de rétinol évite un risque de surdosage car le beta carotène n'est pas toxique.

Concernant la concentration en Beta carotène, il existe une forte variation allant de 33,5 à 231,6 mg/100g avec une teneur moyenne observée de 90mg/100g. Cette variation s'explique par les différentes techniques de culture avec notamment un impact du stress lumineux et thermique.

Une étude menée sur 5000 enfants indiens a montré qu'un gramme de spiruline par jour suffisait à lutter contre la carence chronique en vitamine A.

Consommer 1 à 2 g de spiruline par jour suffit à combler les besoins quotidiens de l'organisme en vitamine A qui sont d'environ 1mg/jour. 100 g de spiruline contient 1100 UI de vitamine A.

### 2.8.4.2 *Vitamine E*

La spiruline sèche contient 50 à 190 mg/kg de vitamine E. Les besoins en vitamine E quotidiens sont évalués à 15 UI soit 12 mg de tocophérols libres.



### 2.8.4.3 Vitamines B12

Il s'agit d'une vitamine hydrosoluble. La vitamine B12 permet une croissance normale et la fonction neurologique. Un manque entraîne de la fatigue et des sautes d'humeur et potentiellement des dommages neurologiques. La flore colique produit de la vitamine B12 mais elle n'est plus absorbée à ce niveau du tube digestif. L'organisme possède la capacité de la stocker pendant des années au niveau du foie. On retrouve de la vitamine B12 dans les viandes et les produits laitiers. L'apport recommandé de vitamine B12 est de 3 microgrammes par jour.

7% de la population totale souffre d'une carence en vitamine B12. Chez les végétaliens elle est de 60 à 90 %. (30) La spiruline est considérée comme une source importante de vitamine B12 notamment pour les végétaliens et les végétariens. En effet, les analyses chimiques font part de concentrations comprises entre 127 et 244 micron /100g de poids sec. Il faudrait ainsi consommer 1,6 à 3,2 g de spiruline par jour pour atteindre l'apport suffisant de 4 micron/jour fixé par l'EFSA19.

Cependant, 83% de la vitamine B12 serait en réalité de la « pseudo » B12 et ne serait pas du diméthylbenzimidazol cobamide, également connu sous le nom de vitamine B12.

Dans le « pseudo » vitamine B12 la molécule possède une affinité modérée pour le facteur intrinsèque et est inactive chez l'homme.

En conséquence, l'Association américaine de diététique et les diététistes du Canada, dans leur position sur les régimes végétariens, affirment que la spiruline ne peut pas être considérée comme une source fiable de vitamine B12.(1)

### 2.8.4.4 Vitamine C

C'est une vitamine hydrosoluble. La vitamine C n'a pas été retrouvée dans la spiruline qu'elle ait été séchée de manière traditionnelle ou avec une technique améliorée. Les algues sont exposées à la lumière et à la chaleur pouvant entraîner une dégradation de la vitamine C.

## 2.8.5 Minéraux

La spiruline est une grande source de minéraux. La teneur en minéraux d'*A.platensis* varie de 3 à 11% de la masse sèche. Le calcium, le magnésium, le potassium et le sodium sont parmi les minéraux les plus prédominants. De plus, la spiruline possède une bonne disponibilité en fer.

La spiruline contient une très forte proportion de fer, meilleure que les céréales complètes qui ne contiennent que 150 à 250 mg/Kg de fer. Le calcium, le magnésium et le phosphore sont également présents, en quantités comparables à celles dans le lait, ainsi que le potassium, le magnésium, et le sélénium. Pour ce dernier, 18% de l'apport est sous forme de sélénométhionine ayant une forte biodisponibilité.

Selon *Arthrospira Platensis* est riche en potassium (1400 mg /100g), en sodium (900mg pour 100g), en phosphore (800 mg/100g), en calcium (700 mg pour 100g), en magnésium (400mg pour 100g) et en fer 5100 mg pour 100g) d'après (16).

Les algues sont riches en sélénium et en sélénium cyanobactérien, qui existe sous forme de sélénite (2%) et de sélénométhionine (18%).

La spiruline possède une teneur plus élevée en microéléments lorsqu'elle est cultivée en eau douce. *Campanelle et al* ont démontré une teneur plus importante en fer lorsqu'elle est cultivée à Cuba. C'est une grande source de flavonoïdes, de vitamines et de pigments

Tableau II : Composition en minéraux de la spiruline (29)

Minéraux	Contenu en spiruline (mg/kg)	Dose quotidienne requise pour adulte (mg/jour)
Calcium	1300-14000	1200
Phosphore	6700-9000	1000
Magnésium	2000-2900	250-350
Fer	580-1800	18
Zinc	21-40	15
Cuivre	8-10	1,5-3
Chrome	2,8	0,5-2
Manganèse	25-37	5
Sodium	4500	500
Potassium	6400-15400	3500

### **2.8.6 Polyphénols**

Ils sont divisés en acides phénoliques, flavonoïdes, stilbènes, lignanes et polymères phénoliques. Le phloroglucinol serait le plus abondant. Il est le précurseur des phlorotanins étant des composés polyphénoliques à grande variabilité chimique. Nous les retrouvons principalement dans les algues brunes et les plantes supérieures. Ils jouent un rôle dans la lutte contre les rayons UV. Cependant, leur quantité est plutôt faible chez les cyanobactéries.

L'activité antioxydante du phloroglucinol est d'environ 1% à 10% de l'activité globale selon les espèces. Il possède aussi des activités anti-inflammatoires, d'inhibition enzymatique, des propriétés de clivage de l'ADN...

Pyrogallol, caféine gallique, chlorogénique, vanillique, p-coumarique, naringine, hespéridine, rutine, quercétine, naringénine, catéchine et hespéritine sont parmi les composés chimiques phénoliques que l'on peut trouver dans les algues spirulines.

Des flavonoïdes tels que la catéchine, l'épicatéchine, l'hespéridine, la rutine, la quercétine, la naringénine, l'hémifrate, le kaempférol et l'apigénine peuvent être présents dans les algues spirulines.(12)

### **2.8.7 Pigments**

La spiruline renferme plusieurs pigments végétaux essentiels, comprenant notamment des caroténoïdes totaux (à hauteur de 400 à 650 mg/100 g), du  $\beta$ -carotène (entre 150 et 250 mg/100 g), des xanthophylles (de 250 à 470 mg/100 g), de la zéaxanthine (allant de 125 à 250 mg/100 g), la chlorophylle (variant de 1 300 à 1 700 mg/100 g), et la phycocyanine (quantités de 15 000 à 19 000 mg/100 g).(12)

#### **La zéaxanthine**

C'est le deuxième caroténoïde le plus présent dans la spiruline. Il y a plus de zéaxanthine dans 3 grammes de spiruline hawaïenne que dans un grand bol d'épinards étant l'une des sources les plus importantes de zéaxanthine.

C'est un antioxydant très important. Il peut traverser la barrière hémato-encéphalique et ainsi protège les yeux, le cerveau et le système nerveux centrale du stress oxydant. Il ne devient jamais un pro-oxydant (pouvant provoquer une oxydation dans le corps comme de nombreux antioxydants). Elle filtre la lumière bleue à haute énergie. En plus de leur rôle dans la santé oculaire, la lutéine et la zéaxanthine permet de prévenir les maladies cardiovasculaires, accident vasculaire cérébral et cancer du poumon. Elles protègent également les affections cutanées due à une exposition excessive aux rayons UV.(31)

## Chlorophylle

La chlorophylle-a constitue le pigment liposoluble des chlorophylles, étant le principal pigment photosynthétique présent dans toutes les algues, ainsi que la seule chlorophylle présente chez les cyanobactéries. La quantité totale de chlorophylle dans les algues oscille entre 0,5 et 1,5 % du poids sec (30). Elle contient la plus grande quantité de chlorophylle (1%). Le pigment de chlorophylle A aide le corps à se nettoyer et à se détoxifier. Elle contient 1,5% de chlorophylle. Les bienfaits pour la santé de la chlorophylle et de ses dérivés sont reconnus en raison de leurs propriétés antioxydantes et apoptotiques. La chlorophylle, ainsi que d'autres composés tétrapyrroliques structurellement liés à la bilirubine (un pigment biliaire puissant aux propriétés antioxydantes), sont considérés comme des molécules candidates importantes responsables de cet effet protecteur.

La chlorophylle présente une structure chimique similaire à celle de l'hémoglobine et, en conséquence, on pourrait s'attendre à ce qu'elle favorise la croissance des tissus de manière similaire en facilitant un échange rapide de dioxyde de carbone et d'oxygène. Cette propriété permet à la chlorophylle d'être utilisée non seulement dans le traitement des ulcères et du sepsis oral, mais également en proctologie.

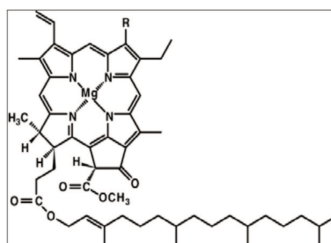


Figure 7: Structure de la chlorophylle

## Phycocyanine

Comme nous avons vu précédemment la spiruline est l'une des plus grandes sources alimentaires riche en pigments en particulier la C-phycocyanine. Elle contient 14,18% de phycocyanine.(12)

Le pigment primaire se prénomme C-phycocyanine et représente environ 20% du poids sec de la spiruline. Il possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires en plus de son utilisation comme colorant. Les phycoérythrine et les allophycocyanines sont présentent en plus petites quantités.

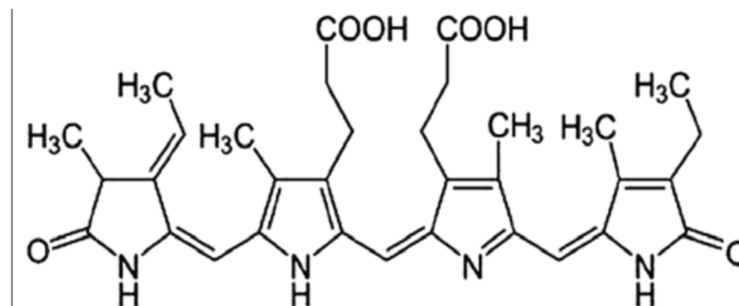


Figure 8: Structure chimique de la C-Phycocyanine(32)

### **3 Indications d'une consommation de spiruline**

#### **3.1 Introduction**

A l'heure actuelle il existe très peu d'études concernant la spiruline et ses domaines d'applications en comparaison à d'autres domaines comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessous. L'intérêt des scientifiques pour la spiruline n'a réellement commencé que dans les années 2000. Ceci permet d'expliquer le nombre restreint de sujets traités dans cette partie. D'après les études scientifiques la spiruline est active au niveau métabolique notamment dans le diabète et dans l'obésité, au niveau cardiovasculaire : dans l'hypertension et la dyslipidémie, en cancérologie et au niveau des pathologies dégénératives principalement. Nous allons voir au travers des études, que la spiruline possède principalement des actions antioxydantes, anti-inflammatoires, immunitaire et métaboliques. Néanmoins, c'est à travers son utilisation comme complément alimentaire chez le sportif qu'une large part des données actuelles sur la spiruline ont été obtenues.

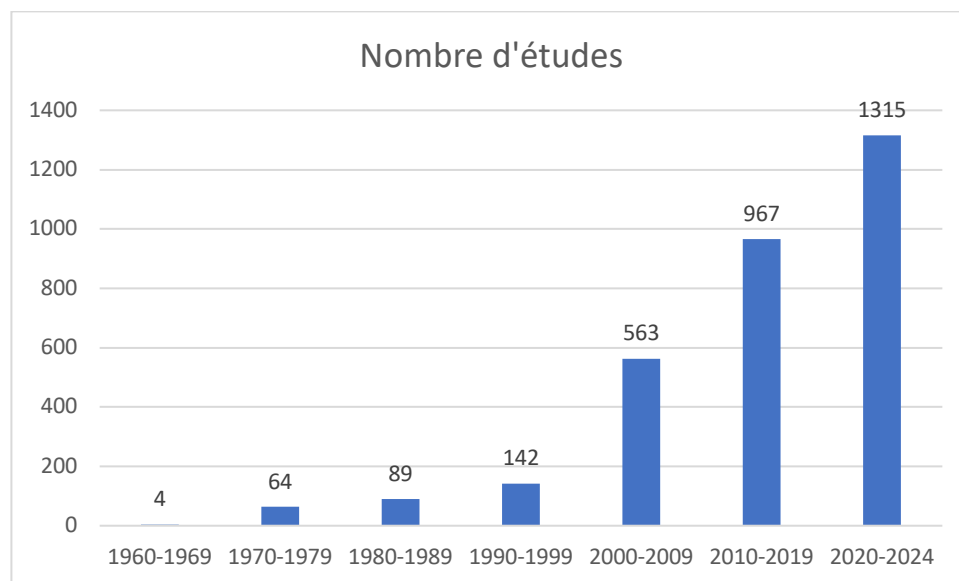


Figure 9: Graphique études sur la spiruline (données issues de pubmed)

Cette partie a été rédigée à l'aide notamment d'article sur le sport car elle a été testée en majorité chez les sportifs.

## **3.2 Stress oxydant et inflammation**

### **3.2.1 Généralités**

Commençons par aborder quelques généralités concernant le stress oxydant et l'inflammation pour mieux comprendre l'action de la spiruline au niveau cellulaire.

#### **Radicaux libres**

Les radicaux libres sont créés au cours de l'exposition au soleil, des infections bactériennes, de la respiration ou encore de la digestion et vont se combiner avec les métabolites de l'organisme en des molécules complexes potentiellement toxiques.

Ainsi, ils sont présents dans de nombreux polluants auxquels notre corps est exposé, comme les aliments brûlés, la fumée, les gaz d'échappement des voitures et participent au développement du cancer, du vieillissement, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Ils provoquent certains dommages comme les rides et la perte de tonus musculaire, modifient la fonction immunitaire, abiment les tissus et affaiblissent ou détruisent les cellules en endommageant notamment l'ADN. Ces altérations de l'ADN sont réparées mais quelquefois cette réparation dysfonctionne faisant perdre aux cellules leur fonctionnement normal qui leur permettait de se diviser, de produire leurs enzymes et protéines. Par accumulation de ces erreurs, une lignée cancéreuse peut apparaître.

« stress oxydatif » signifie un déplacement de l'équilibre entre les oxydants et les antioxydants en privilégiant les oxydants.(33)

Les radicaux libres sont au démarrage d'une réaction en chaîne, provoquant la formation de nouveaux radicaux libres augmentant les dommages aux cellules. De nombreuses enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase, jouent un rôle dans la lutte contre la formation de ces radicaux libres. A côté des défenses enzymatiques de nombreux systèmes participent à la capacité antioxydante de notre organisme. (31)

En effet, les caroténoïdes, les polyphénols, les flavonoïdes, ainsi que les fruits et les légumes sont des antioxydants qui aident eux aussi à lutter contre les radicaux libres. Dans les régions où les fruits et les légumes sont rares, d'autres sources d'antioxydants peuvent être précieuses.

La phycocyanine a démontré la capacité à neutraliser les radicaux libres, en particulier les radicaux alcoxyle, hydroxyle et peroxyde. Elle réduit également la production de nitrite, supprime l'expression induite de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et inhibe la peroxydation lipidique. (34)

### **3.2.2 Radicaux libres et agresseurs**

Nous allons dans un premier temps présenter et décrire des acteurs impliqués dans le stress oxydant comme le MDA, et le NADPH puis les voies les voies de signalisation cellulaires qui sont activées dans cette situation avec notamment NFkB, BCL2 et JAK/STAT 3 sur laquelle la spiruline agit.

#### **Molécules du stress oxydant**

##### **Malone dialdéhyde (MDA):**

Le MDA, un métabolite de la peroxydation des lipides, provenant notamment de la décomposition de l'acide arachidonique, à travers des processus enzymatiques ou non, représente en premier lieu les dommages oxydatifs du corps vivant.

Il peut être produit de deux manières :

Par processus enzymatique : c'est un produit secondaire de la biosynthèse du thromboxane A2.

Par processus non enzymatique : la peroxydation lipidique conduit à la formation d'hydroperoxydes. Le radical peroxyde présent dans ces hydroperoxydes, lorsqu'il se trouve à proximité d'une double liaison cis, entraîne une cyclisation, donnant ainsi naissance à un nouveau radical parmi lesquels nous retrouvons les isoprostanes F2. Les radicaux libres intermédiaires issus de cette cyclisation peuvent à leur tour subir une nouvelle cyclisation pour former des endoperoxydes, et ces derniers peuvent subir une scission, produisant ainsi du MDA.



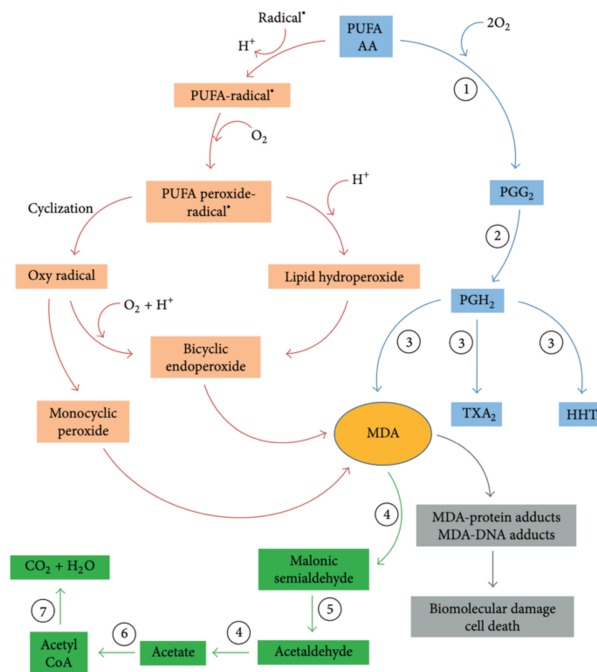


Figure 10: Formation du MDA et métabolisme(35)

Une fois formé, le MDA peut former des adduits entraînant des dommages biomoléculaires sur l'ADN, peut être métabolisé par voie enzymatique ou réagir sur des protéines cellulaires ou tissulaires. Lorsque le pH diminue le MDA est plus réactif. (35)

### **Isoprostanes F2 (F2isop):**

Ils sont formés à partir des phospholipides à travers une réaction enzymatique catalysée par les radicaux libres de l'acide arachidonique mais indépendante de la voie de la cyclooxygénase. Ils constituent des marqueurs importants du stress oxydatif. Nous pouvons les retrouver dans l'urine et dans le plasma car ils sont libérés de la circulation sanguine et sont moins réactifs que les autres produits de la peroxydation lipidique. Ils sont présents dans plusieurs maladies tel que la maladie alcoolique du foie ou encore dans l'insuffisance rénale par exemple.

Ils sont actifs dans plusieurs pathologies notamment ils entraînent une vasoconstriction des artérioles glomérulaires rénales. Ils agissent aussi sur les cellules vasculaires musculaires ainsi que sur les cellules endothéliales en stimulant leur prolifération et la synthèse d'ADN. Ils entraînent ainsi une vasoconstriction ayant un intérêt dans la rétinopathie.(36)

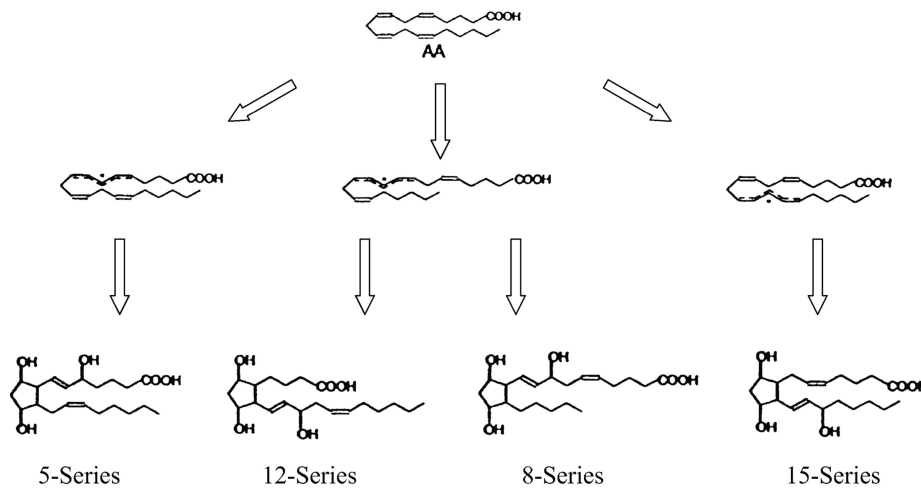


Figure 11: Formation des F2isop(36)

### Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH)

Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) est un donneur d'électrons essentiel dans tous les organismes et fournit le pouvoir réducteur des réactions anabolisantes et joue un rôle important dans la lutte antioxydante. L'homéostasie du NADPH est régulée par diverses voies de signalisation et plusieurs enzymes métaboliques qui subissent une altération adaptative dans les cellules cancéreuses.(37)

### Voies de signalisation cellulaire

#### Facteur nucléaire kappa B (NF-KB)

C'est un facteur transcriptionnel impliqué dans les réponses immunitaires et inflammatoires. De nombreux stimuli environnementaux permettent de l'activer. Ce facteur permet le contrôle de la défense de l'hôte dans les cas de situations inflammatoires chroniques, telles que l'asthme, les maladies inflammatoires intestinales, les cancers et les pathologies auto-immunes dont la polyarthrite rhumatoïde. L'activation de NF-KB est obtenue par la dissociation de l'hétérodimère liant l'inhibiteur de NF-KB (IKB) et NF-KB. A ce moment NF-KB devient actif et se transloque vers le noyau pour activer la traduction de nombreux gènes.(38)

## **BCL2 (gène 2 du lymphome à cellule B)**

BCL2 comprend des protéines pro-apoptotiques et anti-apoptotiques. Une surexpression de BCL2 peut permettre une inhibition d'espèces réactives de l'oxygène.

La famille pro-apoptotique se compose de deux sous-familles : les protéines BH123 et BH3. BAK et BAX font partie de la sous famille BH123 tandis que la famille BH3 se compose de BID, BIM, BAD, BIK, PUMA et NOXA., BCL2 et ses proches parents BCL-XL... font partie des protéines anti apoptotique. En l'absence d'apoptose, BCL2 se lie à BH123, BAK et BAX empêchant leur activation.

Au cours de l'apoptose, les protéines BH3 uniquement se lient au BCL2, empêchant son interaction avec BH123, ou se lient directement aux protéines BH123 afin de les activer. Les BAK et BAX activés s'homodimérisent, induisant la libération du cytochrome C et d'autres protéines intermembranaires dans le cytoplasme, conduisant à l'activation de la caspase protéolytique suivie de la fragmentation de l'ADN et finalement de la mort cellulaire .

Ainsi, la régulation positive de la protéine BCL2 empêche la cellule de subir l'apoptose, tandis que l'inhibition de l'interaction BCL2-BH123 peut induire l'apoptose.(39)

## **Janus Kinase /Protéine STAT-3 (JAK/STAT-3)**

Cette voie est impliquée dans l'immunité, la division cellulaire, la mort cellulaire et la formation de tumeurs. Elle joue un rôle dans l'apoptose et l'inflammation d'où sa présence dans cette partie. Les Janus-kinases (JAK), les protéines STAT (STAT) et les récepteurs font partie des éléments essentiels à cette voie de signalisation. JAK/STAT-3 augmente la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires en plus d'augmenter l'expression de l'interleukine-4 (IL-4) étant une cytokine anti-inflammatoire permettant une augmentation de l'apoptose. (40)

### **3.2.3 Défenses antioxydantes et enzymes**

Parmi les principales enzymes antioxydantes sur lesquelles la spiruline a un effet nous trouvons la Superoxyde dismutase (SOD), la lactate déshydrogénase (LDH) en condition d'exercice musculaire, la glutathion peroxydase (GPx).

#### **Superoxyde dismutase (SOD)**

La SOD (superoxyde dismutase) permet de piéger les radicaux superoxydes et les convertit en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et en oxygène moléculaire étant moins toxique. Ainsi la SOD, permettant l'élimination des espèces réactives de l'oxygène, peut être créée par l'organisme. Elle augmente les niveaux de peroxyde d'oxygène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui est ensuite transformé en eau grâce à la catalase. Elle a été découverte en 1968 et est prénommée « le catalyseur antioxydant ».

Les SOD par leur activité permettent de limiter les problèmes liés aux pathologies respiratoires graves, l'arthrite et le cancer. Les enzymes ne résistent pas aux enzymes présentes dans l'estomac, leur prise par voie orale ne permet pas d'obtenir une absorption active dans la circulation sanguine. Cela est possible car une partie des comprimés de la spiruline ne se dissout pas dans l'estomac, mais plutôt dans les intestins, où l'absorption des composés actifs, tels que la SOD, peut se produire.(31)

#### **Lactate déshydrogénase (LDH)**

La lactate déshydrogénase (LDH) se trouve dans le sarcoplasme du muscle squelettique et joue un rôle essentiel dans l'élimination de l'acide lactique produit par la contraction musculaire qui consomme du glucose de manière anaérobie. Lorsque l'activité de la LDH est élevée, comme c'est le cas lors d'un effort musculaire, il peut y avoir une fuite d'enzymes de ces cellules musculaires.

La LDH, codée par le gène Lactate déshydrogénase -A (LDHA), existe sous forme de tétramère (LDH-5) et est composée de 332 acides aminés, formant une structure bilobée. Elle joue un rôle essentiel en convertissant le pyruvate en lactate et en transformant le coenzyme NADH en NAD<sup>+</sup>.

La LDH est principalement localisée dans le cytoplasme cellulaire, mais elle peut également se trouver dans le noyau et les mitochondries. Lorsqu'elle est présente en dehors du noyau, elle participe à la glycolyse. En revanche, dans le noyau, elle agit en tant qu'agent de liaison à l'ADN simple brin, ce qui facilite la duplication et la transcription de l'ADN.(41)

### **Glutathion sous forme réduite (GSH) et Glutathion Peroxydase (GPx)**

La vitamine C, la vitamine E et le glutathion (GSH) subissent un cycle d'oxydo-réduction in vivo, et il existe une interrelation entre ces trois molécules dans ce cycle.

Les quantités de GSH semblent jouer un rôle dans la régulation des niveaux des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (RONS) et ont un impact sur la fonction musculaire. La N-acétylcystéine, un médicament qui favorise la synthèse de GSH, permet de retarder la fatigue musculaire et la fatigue générale.

Le glutathion (GSH) est un puissant antioxydant capable de piéger les radicaux libres et de détoxifier les cellules. Il exerce son influence sur la prolifération cellulaire, la division cellulaire et la différenciation. Les concentrations de GSH sont 10 à 100 fois supérieures aux espèces oxydées.

Le GSH est produit dans le cytosol, puis distribué aux autres organites. En présence de stress oxydatif, il peut être converti en GSSG (glutathion oxydé) par les peroxydases dépendantes du GSH. Plus de 10% du GSH produit se trouve dans les mitochondries, où il réagit avec les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et prévient ainsi l'apoptose. Le cytosol, le noyau, la matrice mitochondriale et le peroxysome présentent un environnement extrêmement réducteur, tandis que le réticulum endoplasmique (RE) possède un environnement très oxydé et contient des quantités importantes de GSSG.

Les fonctions du GSH comprennent la détoxification des xénobiotiques, le maintien des pools de cystéine, la maturation des clusters fer-soufre, entre autres.(42)

Nous retrouvons 8 familles de glutathion peroxydase : GPX-1 à GPX-8. Elles jouent un rôle important dans la gestion du stress oxydant et dans le maintien de l'équilibre rédox. GPX-1-4 et 6 utilise la sélénocystéine pour catalyser la réduction du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ainsi que d'hydroxypéroxyde

organiques en eau ou en alcools correspondants. Le GPX-4 est également de réduire en plus les composés lipidique complexes. GPX5 et GPX-7 -GPX-8 eux ne contiennent pas de cystéine de sélénium mais possèdent des résidus de cystéine à la place. Le GPx fonctionne avec la superoxyde dismutase et la catalase réduisant ainsi les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Elle utilise généralement le glutathion (GSH) en tant qu'agent réducteur afin de catalyser la réduction de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en eau ou en alcools correspondants. (43)

### **3.2.4 Rôle de la spiruline dans le stress oxydant**

Dans cette sous partie nous allons traiter les effets observés de la spiruline sur les différents points abordés dans la partie précédente.

#### *3.2.4.1 Effets observés*

##### **3.2.4.1.1 Radicaux libres et agresseurs et protecteurs**

La spiruline permet de baisser les niveaux de MDA à la suite d'une supplémentation de 3 semaines de spiruline et d'un exercice d'après l'étude de *Hsueh-Kuan Lu et al.* (44). Dans une étude de l'effet antioxydant de l'extrait méthanolique de spiruline sur la peroxydation lipidique spontanée de l'homogénat de cerveau de rat la spiruline diminue de 95% le MDA (45)

La spiruline est un inhibiteur de la NADPH oxydase contribuant au stress oxydatif dans une variété de maladies neurologiques/neurodégénératives. (46)La spiruline diminue la NADPH. (47)

La phycocyanine, principe actif de la spiruline , sur les lignées H1299 et H460 de cancer du poumon, a provoqué l'arrêt de phase du cycle cellulaire S/G2 en régulant négativement la cycline A et de cycline dépendante de la kinase 2 (CDK2), étant deux régulateurs positifs importants à ce point de contrôle.(48)

La phycocyanine est active autant sur les voies intrinsèques qu'extrinsèques de l'apoptose.

L'extrait de spiruline permet de supprimer l'activation de NF-KB et ainsi sa translocation nucléaire. (49) Par ailleurs la phycocyanine est inhibitrice de la cyclooxygénase-2 (COX-2) induisant l'apoptose des macrophages.

La spiruline entraîne une diminution des niveaux de protéines anti-apoptotiques telles que BCL2. La phycocyanine, un composant de la spiruline, bloque BCL-2 en favorisant la transcription de gènes pro-apoptotiques. De plus, la phycocyanine induit une fragmentation de l'ADN et augmente la formation de noyaux apoptotiques, ce qui suggère son implication dans la promotion de l'apoptose.(48)

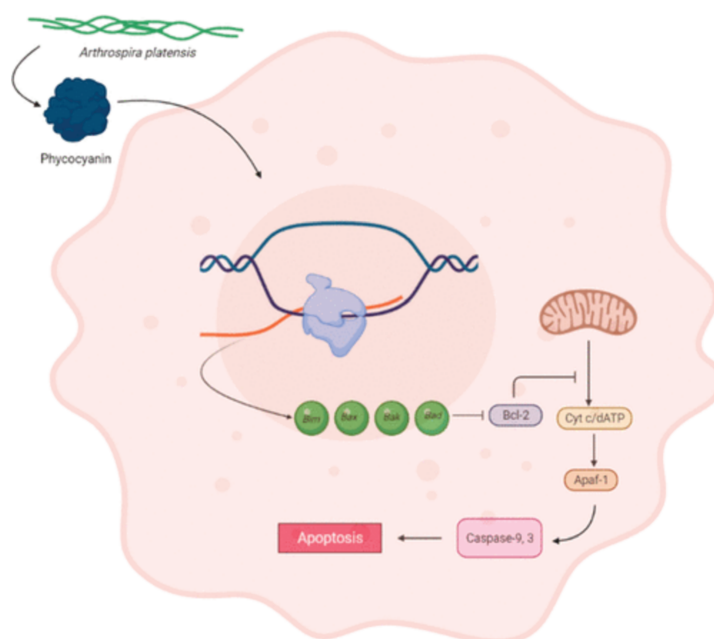


Figure 12: Voie de l'apoptose : augmentation de l'activité transcriptionnelle des gènes apoptotiques de la famille BCL-2(48)

Le traitement à l'aide de la phycocyanine a permis de diminuer les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1  $\beta$ , l'IL-2, le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$  ainsi que l'expression de la voie JAK/STAT 3 dans les colonocytes de rat. Ceci a pour conséquence l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires en plus d'augmenter l'IL-4.(48)

La concentration de superoxyde dismutase (SOD) dans le sang augmente à la suite de la supplémentation en spiruline, et elle augmente également lors d'un exercice d'endurance associé à une supplémentation en spiruline. De plus, dans le groupe recevant de la spiruline, l'activité des créatine kinases (CK) a diminué après 3 semaines de la période d'expérience.(44)

Bien que des variations individuelles aient été observées, les résultats de la recherche indiquent en moyenne une diminution de 20,09%(44) de l'activité de la lactate déshydrogénase (LDH) après 3 semaines de supplémentation en spiruline. Cela suggère que la spiruline a tendance à réduire la concentration sanguine de LDH.

La supplémentation en spiruline permettrait une amélioration de la concentration de GSH et diminuerait la peroxydation lipidique entraînée par l'exercice (50). La spiruline permet d'augmenter la GPx.

### **Marqueurs de l'activité physique**

Quelques marqueurs sont plus spécifiques de l'activité physique comme les suivants :

#### F2-Isop

A la suite d'un exercice il y a une augmentation de F2-Isop. IL constitue le biomarqueur de référence de la peroxydation lipidique. A la suite de la supplémentation en spiruline F2-Isop est plus faible qu'au repos.(34)

#### Protéine C Réactive (CRP)

la CRP a augmenté de manière significative immédiatement après l'exercice alors qu'elle diminue après l'exercice(34). La spiruline permet de baisser la concentration de CRP après l'exercice.

La phycocyanine inhiberait les métalloprotéinases matricielles humaines (MMP). (48)

#### *3.2.4.2 Les composés*

Dans cette partie nous allons aborder les composants de la spiruline qui donne son activité antioxydante et anti-inflammatoire sur les enzymes et facteurs vu dans la partie précédente

##### *3.2.4.2.1 $\beta$ Carotène, la phycocyanine et chlorophylle*

La phycocyanine et le  $\beta$  carotène, composés de la spiruline, sont à l'origine de ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires découvertes en 1998.



Le  $\beta$  carotène protège contre la peroxydation lipidique, inhibe la production d'oxyde nitrique et de prostaglandine E, supprime l'expression de l'inductible oxyde nitrique synthase (iNOS) et de cyclooxygénase 2, inhibe donc la formation de cytokines pro-inflammatoires tel que le Facteur de Nécrose Tumorale ( $\text{TNF}\alpha$ ), supprime l'expression de COX 2 et diminue la production de prostaglandine E. La spiruline supprime également l'activation du facteur nucléaire NF-KB.(34)

La C-PC est l'une des principales protéines biliaires de la spiruline aux propriétés antioxydants et anti-radicalaires.

La chlorophylle contenue dans la spiruline de part ces caractéristiques structurelles est à la fois antioxydante et pro-oxydante.

#### 3.2.4.2.2 Vitamines

En particulier les vitamines K et E présents dans la spiruline, agissent comme cofacteurs dans divers voies métaboliques, répriment la phosphorylation de IKKa en amont de NF-kB. La spiruline, notamment les vitamines et les acides aminés qui la composent, inhiberait également la voie ROS-Akt-NF-kB bloquant ainsi la translocation nucléaire des sous unités NF-kB p65 et efface les gènes en aval impliqués dans l'apoptose des cellules  $\beta$ .

Les quantités de vitamines C et E présentes dans la spiruline pourraient expliquer l'augmentation de GSH et pourraient aussi diminuer les dommages musculaires ainsi que retarder l'apparition de courbatures.

L'alpha-tocophérol est un antioxydant liposoluble. Il se trouve dans les membranes plastidiales ou thylakoïdes des plantes, des algues et de certaines cyanobactéries et protègent ainsi l'organisme des ROS issus de la photosynthèse.

#### 3.2.4.2.3 Acides aminés

La synthèse du GSH est soutenue par la cystéine obtenu par la voie de la transulfuration ainsi que par la méthionine comme la N-acétylcystéine par voie orale ou intraveineuse.

De plus la cystéine, l'histidine et la glycine inhibent aussi l'expression de NF-kB.

### **3.3 Immunité**

Dans cette partie, nous allons exposer les actions de la spiruline sur le système immunitaire. Après quelques rappels sur l'immunité, nous verrons l'action à proprement parler de la spiruline sur ce dernier et les composés qui la soutiennent.

#### **3.3.1 Généralités**

##### *3.3.1.1 Système immunitaire : immunité innée et immunité adaptative*

Le système immunitaire qui défend l'organisme des micro-organismes pathogènes, des bactéries, des parasites et des virus comprend l'immunité innée et l'immunité adaptative. Le système immunitaire inné détecte les agents pathogènes grâce aux récepteurs de type Toll (TLR), et leur activation conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-12 (IL-12), favorisant ainsi des réponses immunitaires adaptatives. L'IL-12 est produit par les macrophages et les cellules dendritiques, et son rôle est de stimuler la différenciation des cellules CD4 en sous-type Th1, activant les cellules tueuses et les lymphocytes T CD8 cytotoxiques. (51)

L'immunité adaptative est divisée en une partie humorale et cellulaire. L'immunité cellulaire englobe les lymphocytes T (CD8, CD4 et CD3) et les lymphocytes B (CD22, CD20 et CD19). L'immunité humorale est composée des immunoglobulines (IgM, IgA, IgD, IgE et IgG). La salive les larmes par exemple font parties des sécrétions muqueuses et sont principalement constituées d'IgA et empêchent la liaison des virus et bactéries à l'épithélium muqueux et à la réplication virale notamment dans la respiration par exemple.(52)

##### *3.3.1.2 Système immunitaire : Les leucocytes*

Les cellules leucocytaires, constituant les unités fonctionnelles de base du système immunitaire, elles sont présentes aussi bien dans la réponse immunitaire innée qu'adaptative et peuvent être divisées en trois sous-types : les monocytes, les polynucléaires (ou encore appelés granulocytes) et les lymphocytes. Les leucocytes luttent contre les infections et les organismes étrangers dans le corps et ainsi leurs sous-types possèdent des rôles différents mais complémentaires dans la fonction immunitaire.

Les monocytes se rassemblent dans les tissus infectés en 8 à 12 h à la suite de signaux inflammatoires. Leur rôle est de se différencier en macrophages et cellules dendritiques afin d'initier la réponse immunitaire. Les granulocytes phagocytent les corps étrangers et participent aux réactions allergiques. Les lymphocytes, cellules de support de l'immunité adaptative, permettent d'identifier principalement les antigènes..(53)

### *3.3.1.3 Système immunitaire : les cytokines*

Ce sont des protéines solubles possédant un poids moléculaire assez faible (6 à 70 kDa) (54) qui sont sécrétées par certaines cellules (lymphocytes, macrophages, cellules naturelles (NK), mastocytes et cellules stromales). Parmi les cytokines nous pouvons trouver différentes catégories : les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les interleukines (IL), les lymphokines, les monokines, les interférons (IFN). Il existe, en fonction de leur source cellulaire, les cytokines de type 1, produites par les lymphocytes T CD4 helper 1 (Th1) avec l'IL2, l'IL12, l'IFN- $\gamma$  et le TNF  $\beta$  et les cytokines de type 2, produites par les lymphocytes T CD4 helper 2 (Th2) avec l'IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13. Les interleukines peuvent être à la fois anti-inflammatoire ou pro-inflammatoire en fonction de leur rôle.(54)

Par exemple, l'IFN $\gamma$  est une cytokine qui permet d'activer les macrophages favorisant les réponses de lymphocytes Th1 en lien avec l'immunité à médiation cellulaire. Le ratio Th1/Th2 est important pour savoir si la réponse immunitaire est dominée par l'activation des macrophages ou par la production d'anticorps.(55)

La voie IL12/IFN est importante pour l'immunité antitumorale en activant les lymphocytes TCD4 et CD8 producteurs d'IFN. L'IL-23/IL17 jouent un rôle dans le processus antitumorale chez l'homme et la souris en activant l'angiogenèse ainsi que IL-6, IL-8 et la métalloprotéinase matricielle(51)

### *3.3.1.4 Système immunitaire : l'allergie*

Les mastocytes jouent un rôle essentiel dans l'allergie médiée par les IgE (immunoglobulines E) en activant des tyrosines kinases comme Syk et Fyn, l'enzyme phospholipidique phospholipase C $\gamma$  ainsi que le facteur nucléaire NF $\kappa$ B.

L'activation des mastocytes entraîne la dégranulation, la fusion des membranes des granules cytoplasmiques et la libération de médiateurs comme l'histamine, les protéases, les cytokines inflammatoires et ainsi que les médiateurs lipidiques.

Il se produit alors la constriction des voies respiratoires, la production de mucus ainsi que le recrutement d'autres cellules inflammatoires. Différents médicaments ont été fabriqués pour pallier ces phénomènes. (56)

### **3.3.2 Spiruline**

#### *3.3.2.1 Effets observés*

##### 3.3.2.1.1 Sur les leucocytes

La spiruline permet d'augmenter les éosinophiles, les lymphocytes et donc les leucocytes. De nombreuses preuves publiées ont démontré que les cellules immunitaires étaient modifiées après un entraînement intense. Le supplément en spiruline permettrait de garder les cellules immunitaires dans une plage normale. La spiruline permet d'augmenter les globules blancs grâce à la phycocyanine contenue dans la spiruline. Cependant, le nombre de neutrophiles et de monocytes ne sont pas augmentés.(53)

##### 3.3.2.1.2 Sur les lymphocytes T

La Cyano-phycocyanine permet d'activer le sous-ensemble de Lymphocytes T régulateurs (Treg).

La spiruline, grâce à la production d'anticorps par les cellules T ou B, permet d'augmenter indirectement l'activité phagocytaire des macrophages.(52)

D'après les résultats de *Juszkiewicz et al.* la supplémentation n'a pas exercé d'effet significatif sur le nombre de T reg chez l'équipe polonaise d'aviron. Cependant les sujets du groupe placebo ont eu une augmentation significative à la suite de la récupération du rapport Treg/(NK + T $\delta$  $\gamma$  + cytotoxique). Cette observation n'était pas présente dans le groupe supplémenté. Ainsi la spiruline pourrait protéger les athlètes des déficiences immunologiques. (50)

La spiruline permet d'augmenter le nombre de CD4+ chez des patients infectés par le VIH. entraînant une baisse de la charge virale. (57)

La phycocyanine permettrait d'augmenter les lymphocytes T dans la rate favorisant l'activité immunitaire des patients atteint de cancer.(48)

#### 3.3.2.1.3 Sur les cellules tueuses (NK)

Elle augmente l'accumulation des cellules tueuses naturelles dans les tissus. L'activité des cellules NK a augmentée après 7 jours et 8 semaines de supplémentation en spiruline ou en immuline.(58)

Dans une étude pilote impliquant 10 patients en bonne santé qui ont pris de l'Immulina à raison de 400 mg par jour pendant 7 jours, une augmentation moyenne de 40 % de l'activité des cellules NK a été observée ( $P < 0,01$ ), évaluée par la destruction des cellules tumorales K562. (57)

#### 3.3.2.1.4 Sur les mastocytes

La spiruline constitue un traitement prometteur contre les allergies. Les peptides de *Arthrospira maxima* permettent d'inhiber la dégranulation des mastocytes à travers l'inhibition la polymérisation des microtubules et la diminution de la concentration de calcium. Les peptides de spiruline permettent aussi d'inhiber l'IL4 qui joue un rôle dans la réaction allergique. (56)

La propriété anti-inflammatoire de la spiruline est liée à l'inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes. Les patients souffrants de rhinites allergiques consommant de la poudre d'*Arthrospira platensis* durant 12 semaines possèdent des taux réduits de 32% d'IL-4. (16) Une étude réalisée en Turquie sur des patients souffrant de rhinites allergiques a montré que la consommation d'*Arthrospira platensis* permettait d'améliorer les symptômes ainsi que les signes physiques par rapport au placebo, notamment.

#### 3.3.2.1.5 Sur les immunoglobulines

La spiruline permet d'augmenter les Immunoglobulines M (IgM) et de stimuler les cellules dendritiques afin qu'elles produisent des niveaux plus importants d'IL-6 permettant de produire des Immunoglobulines A (IgA).

L'ingestion de *S.platentis* par des hommes durant plus d'un an a permis d'augmenter les taux salivaires d' IgA. Cependant un traitement inférieur à un an n'a rien fait.(55)

#### 3.3.2.1.6 Sur les Cytokines

Une consommation de 8g/jour de spiruline durant 16 à 12 semaines permet une élévation d'IL2, une réduction d'IL6, ainsi qu'une augmentation de l'adiponectine plasmatique. Une amélioration est également présente après 2g/jour et 5g/jour dans des études différentes. (45)

La spiruline permet de réduire le TNF $\alpha$ , d'augmenter le taux d'albumine et permet aussi d'augmenter la production d'IFN $\gamma$ .

La spiruline Lipopolysaccharides (LPS) n'induit pas l'activation d'IL-6 et IL23 et permet de supprimer l'activation d'IL-17 tout en activant la production d'interféron (IFN). Le LPS de la spiruline provoque l'activation de l'IL-12 en lien avec les lymphocytes CD4. Le LPS de la spiruline permet la différenciation des cellules lymphocytes T CD4 activés par la tumeur en cellules lymphocytes Th1. L'IFN provenant des Lymphocytes Th1 annule la différenciation en Th17 et active les lymphocytes T CD8. Le LPS de la spiruline pourrait supprimer l'IL-17.(51)

#### 3.3.2.2 Les composés

Les caroténoïdes, les polysaccharides présents dans la spiruline permettent ainsi de renforcer le système immunitaire. (*Abdel-Daim et al. 2020*).

##### 3.3.2.2.1 Polysaccharides de la spiruline : l'immulina

Calcium Spirulan étant un des polysaccharides séparé d'un extrait d'eau chaude de spiruline présentant de grands avantages dans la nutrition humaine.

Il peut inhiber la réplication de différents virus ainsi que la pénétration du virus dans la cellule et ainsi pourrait devenir un médicament contre le VIH.(59)

L'immulina est fabriqué à partir de l'extraction d'éthanol chaud et précipitation à l'éthanol froid suivi d'une évaporation du solvant.

Elle est présente dans le commerce sous forme de poudre sèche et environ 10-15%(60)de la masse sèche d'*A. Platensis*. Elle possède un poids moléculaire de 20 KDa (60) et est un mélange de lipoprotéines bactériennes triacylées ( connus sous le nom de lipoprotéines de Braun) partageant un résidu S-glycéryl-cystéine N-terminal. Elle active NFkB à travers le TLR2, et ainsi active les cytokines pro-inflammatoires. Les acides palmitique, linoléique et  $\gamma$  linoléique sont prédominants chez Immulina.

Une étude faite en 2001 à la faculté de pharmacie de l'université du Mississippi a découvert un polysaccharide de la spiruline se prénommant « Immulina ». A travers son activité immunomodulatrice il active les monocytes et les macrophages et augmente également l'IL-1b et le facteur de nécrose tumorale alpha.

Les chercheurs ont fait la conclusion que ce polysaccharide était entre 100 et 1000 fois plus utile pour activer les monocytes que les préparations d'immunothérapie pour le cancer. (61)  
Cet effet pourrait être dû au spirulane de calcium présent dans la spiruline. (31)

### **3.4 Métabolisme**

Dans cette partie nous énoncerons l'action de la spiruline dans les différentes voies du métabolisme. Elle est notamment active dans le métabolisme des glucides, des lipides et du fer avec notamment la synthèse de l'hémoglobine. La spiruline agit principalement via la modulation des voies de transcription et quelques enzymes impliquées dans ses voies métaboliques.

#### **3.4.1 Généralités**

Commençons par aborder quelques généralités.

##### *3.4.1.1 Voies impliquées dans le métabolisme*

###### **3.4.1.1.1 Métabolisme des glucides**

### **Alpha amylase et l'alpha glucosidase**

L'alpha amylase, en décomposant les liaisons alpha-1,4 glycosidique de l'amidon et en produisant des oligosaccharides, possède un rôle important dans la digestion des glucides. L'alpha glucosidase se trouve dans les bordures en brosse de l'intestin grêle et permet une hydrolyse des disaccharides et de l'amidon en glucose en agissant sur les liaisons glycosidiques alpha (1→4). L'inhibition de l'alpha amylase et de l'alpha glucosidase modifie la digestion des glucides et réduit ainsi l'augmentation postprandiale de la glycémie. (62)

### **La voie Phosphatidyl inositol-3 kinase / Protéine Kinase B phosphorylée (PI3k/Akt)**

La voie de signalisation PI3K/Akt est une voie essentielle dans le métabolisme glucidique. L'insuline permet une activation de l'IRS (Substrat du Récepteur de l'Insuline). L'IRS active par phosphorylation l'IRS-1 entraînant l'activation de PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase). Le PI3K ainsi activé phosphoryle à son tour Akt (protéine kinase B phosphorylée), et Akt provoque la migration de GLUT2/4 (transporteur de glucose) vers la membrane plasmique et provoquant une augmentation de l'absorption du glucose dans les cellules diminuant ainsi la concentration sanguine de glucose. La voie PI3/AKT est régulée par l'insuline. Ainsi la résistance à l'insuline modifie la voie de signalisation PI3K/Akt modifiant ainsi la fluidité et le potentiel de la membrane et la réactivité de la cellule. (62)

### **Protéine kinase activée par un mitogène (MAPK)**

Il existe 6 familles de MAPK chez les mammifères : JNK1/2 /3, kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK)1/2, p38MAPK, ERK7/8, ERK ¾ et ERK5/BMK1.

Chez les patients diabétique la voie MAPK, permettant de réguler différents processus cellulaires comme la différenciation cellulaire, dysfonctionne. Elle est stimulée par divers facteurs de croissances ou encore par le stress oxydatif, régulant ainsi le devenir des cellules β pancréatiques. Lorsque ces dernières subissent une apoptose il y a activation de JNK et de la kinase p38. (49)

Après activation par les kinases en amont, les différentes sous-familles de la voie MAPK régulent divers processus cellulaires, comme notamment l'inflammation, le stress, la croissance cellulaire, le développement cellulaire, la différenciation et la mort cellulaire, à



travers leurs interactions avec de multiples substrats tels que les facteurs de transcription de phosphorylation, ou les enzymes.(63)

#### 3.4.1.1.2 Métabolisme des lipides

##### **Adipogénèse**

Le tissu adipeux constitue un organe endocrinien sécrétant un certain nombre d'adipokines permettant de moduler le métabolisme lipidique, l'inflammation et la sensibilité à l'insuline et il est également très important pour le contrôle métabolique. Il possède une masse qui évolue au cours de la vie et le microbiote intestinal peut moduler le taux de cholestérol.

Les adipocytes sont les cellules graisseuses et leur fonction est de stocker l'énergie sous forme de graisse. L'adipogénèse entraîne une plus grande transcription de nombreuses voies telles que les voies C/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$  (récepteur-  $\gamma$  activé par les proliférateurs de peroxyosomes), aP2 (protéine 2 liant les acides gras aux adipocytes) et SREBP1 (protéine 1 de liaison aux éléments régulateurs des stérols), et permet ainsi de transformer les préadipocytes en adipocytes matures. Elle entraîne ainsi une accumulation d'adipocytes matures.(62)

##### **Adipokines : Hormones impliquées dans l'adipogénèse**

Lorsque l'apeline, étant une adipokine, se lie à son récepteur, elle est phosphorylée entraînant la libération de monoxyde d'azote (NO) et une élévation du Guanosine monophosphate Cyclique (GMPc). En présence de l'endothélium anormal et défectueux, l'apeline agit directement sur les cellules musculaires lisses vasculaires provoquant une activation du récepteur APJ (Recepteur de l'apeline) et une vasoconstriction. (64)

##### **Voies de signalisation**

###### **Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR)**

La famille PPAR, présent dans le tissu adipeux, le foie et les muscles squelettiques, possède un rôle important dans le métabolisme lipidique, glucidique et des acides aminés. Il permet ainsi de réduire les taux de TG et de cholestérol total ainsi que de réguler les gènes liés à la lipogénèse dans le foie comme l'ACC (L'acetyl Coa carboxylase).

Ce dernier est en relation avec la synthèse et l'oxydation des AG (Acides Gras).(65) Cette voie de signalisation est un régulateur important impliquée dans l'obésité.

#### Protéine de liaison aux éléments régulateurs des stérols (SREBP)

L'expression de l'ACC est liée à l'expression de SREBP-1. SREBP-1c provoque une synthèse importante d'acides gras après avoir activé l'ACC. Ainsi la suppression de l'ACC permet une diminution de synthèse lipides dans la stéatose hépatique et pourrait être une cible thérapeutique.(65)

#### 3.4.1.1.3 Métabolisme du fer

Le fer constitue un oligoélément essentiel pour tous les êtres vivants. Le  $Fe^{2+}$  peut réagir avec le  $H_2O_2$  pour former le radical hydroxyle ( $HO\cdot$ ) créant ainsi du stress oxydant. Le fer ne se trouve la plupart du temps pas sous forme d'ions libres mais toujours lié à des protéines permettant le contrôle homéostatique. Les bactéries utilisent deux types de molécules de type ferritine afin de stocker le fer sous forme trivalent de type ions ferriques, à savoir la ferritine bactérienne (Ftn) et la bactérioferritine (Bfr). De façon alternative le fer peut être stocké sous forme de fer inorganique. Grâce à ses différentes formes de stockage, le fer peut être stocké en grande quantité, tout en protégeant les cellules du cycle redox  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  nocifs.

L'hémoglobine (Hb) présente dans les érythrocytes se compose de tétramères comprenant deux sous-unités  $Hb\alpha$  et deux sous-unités  $Hb\beta$ . Cette protéine est constituée de plusieurs sous-unités de globine. Chaque polypeptide de globine se lie à un atome de fer inclus dans une structure de protoporphyrine-IX. La molécule d'hème qui en résulte possède une section hydrophobe ainsi qu'une partie hydrophile et un atome de fer central coordonné par quatre ligands N équatoriaux.

L'atome de fer au centre de l'hème forme une liaison covalente avec des ligands gazeux diatomiques tels que le dioxygène ( $O_2$ ), monoxyde de carbone (CO), Monoxyde d'azote (NO), etc. Le repliement de la globine crée un environnement propice à l'obtention d'une liaison réversible et sélective avec ces ligands. L'hémoglobine permet le piégeage de l' $O_2$  et du CO toxique, le métabolisme du soufre ainsi que la détection et la signalisation en réponse à l' $O_2$ , au NO ou au CO.

Un hème à 5 coordonnées, avec une base axiale telle que l'imidazole ou la pyridine est un mécanisme de protection contre l'oxydation irréversible de l'hème, favorisant une forte affinité et une liaison réversible avec l'oxygène (O<sub>2</sub>). Cette configuration offre une stabilité structurale qui permet à l'hémoglobine de se lier de manière spécifique et efficace à l'oxygène, facilitant ainsi le transport de l'oxygène dans le sang tout en évitant une oxydation indésirable de l'hème. La protection grâce au repli de la globine permet d'empêcher l'oxydation du fer qui serait alors impossible de lier l'O<sub>2</sub>. (66)

Le fer joue ainsi un rôle dans la synthèse quotidienne d'Hb avoir des valeurs de fer correcte ainsi que d'hémoglobine est important pour la performance d'endurance. Cette dernière permet le transport de l'oxygène des poumons vers les muscles.

### **3.4.2 Spiruline**

Nous allons voir dans cette partie les effets observés de la spiruline sur les différents métabolismes cités ci-dessus.

#### *3.4.2.1 Effets observés*

##### 3.4.2.1.1 Métabolisme des glucides

#### **Alpha glucosidase**

Des peptides isolés de la spiruline sont inhibiteurs de l'alpha amylase et de l'alpha glucosidase. (62)

Elle possède également un pouvoir hypoglycémiant grâce à la stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β ou le transport du glucose sanguin vers les tissus périphériques comme vue précédemment. (67)

#### **PI3K/AKT**

La phycocyanine permettrait d'activer la voie IRS/PI3K/AKT en augmentant la liaison INS-IR, l'activation IRS-1 de PI3K et AKT, et une expression légèrement réduite du gène homologue de la phosphatase et de la tensine (PTEN) un inhibiteur de la voie PI3K/AKT.

La phycocyanine permet de moduler la résistance à l'insuline, d'augmenter la synthèse du glycogène ainsi que diminuer la gluconéogenèse par les voies IRS/PI3K/Akt et SIRT1/LKB1/AMPK.(68)

### **MAPK**

L'extrait de spiruline a diminué l'activation par les cytokines de JNK et de la kinase p38 ce qui témoigne d'un effet protecteur contre le stress oxydatif. L'extrait de spiruline a également bloqué la voie de la caspase-3 empêchant ainsi l'apoptose.(49)

#### 3.4.2.1.2 Métabolisme des lipides

Le concentré de *Spirulina Platensis* (SPC) permet une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase et de la triglycéride lipase hépatique et peut également lier les métabolites du cholestérol aux acides biliaires et ainsi diminuer la solubilité du cholestérol.

La spiruline peut empêcher l'activité de la lipase pancréatique grâce à son composé le glycolipide H-b2. (67). Il contrôle la synthèse du cholestérol et des prostaglandines.

### **Adipogenèse**

Dans l'étude de *Seo et al.* L'ajout d'extrait de spiruline a entraîné une diminution des TG (triglycérides) de manière dose dépendante.

Les auteurs ont conclu que cet extrait de *Spirulina maxima* empêchait la lipogenèse soit dans les adipocytes 3T3-L1, soit dans les cellules C3H10T1/2.(69)

La spiruline permet de diminuer l'expression de l'ACC. La phycocyanine, principe actif de la spiruline, permet d'augmenter l'activité de l'enzyme lipoprotéine lipase étant une enzyme avec un rôle important dans le métabolisme des triglycérides et des lipoprotéines. La phycocyanine pourrait inhiber la lipase pancréatique.

## PPAR et SREBP

La spiruline permet d'augmenter PPAR  $\alpha$  et d'inhiber SREBP-1 modifiant ainsi les voies régulées par ces deux facteurs.(65)

Les peptides obtenus à partir de la spiruline possèdent moins d'effets indésirables que les autres peptides et sont également d'excellentes sources d'inhibiteurs de DPPIV grâce à des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes empêchant ainsi l'action enzymatique. (62)

### 3.4.2.1.3 Métabolisme du fer

La spiruline s'est avérée être une chélatrice de fer. Cependant, la spiruline a provoqué une augmentation de l'Hb ainsi qu'une augmentation de la consommation en oxygène pendant un test progressif de fatigue.

Une supplémentation tous les jours de 2,25 g durant 14 jours, 3g pendant 3 semaines et 5g pendant 30 jours sont considérés comme efficace afin d'augmenter l'Hb à la suite de la supplémentation en spiruline.

Avec une période d'intervention plus courte de sept jours et une dose journalière plus importante de 6g/jour a également provoqué une augmentation de l'Hémoglobine ce qui prouve l'efficacité dans l'assimilation du fer de la spiruline. (50)

Il n'a pas été prouvé que la spiruline provoque une augmentation des nitrates/nitrites (5)

Arthrospira stocke le fer principalement sous forme de  $Fe^{3+}$  sous forme de ferrihydrite.

La spiruline permet d'augmenter le taux de globules rouges d'après *El Gammal et al.* (2010) et *El-Sheekh et al.* (2014). Ceci serait dû aux 14% de phycocyanine contenu dans la spiruline entraînant une stimulation de l'hormone érythropoïétine de l'hématopoïèse (Abdalla et al. 2004).

### 3.4.2.2 Les composés

La présence d'acide  $\gamma$ -linolénique peut expliquer le rôle de la spiruline dans le métabolisme des graisses d'autres recherches sont nécessaires pour le confirmer.

La spiruline contient 5 à 6% d'AG essentiels, dont 30% d'acide gamma linolénique (GLA) et d'acide linolénique (LA), empêchant l'accumulation de graisse ainsi que de cholestérol dans le corps.

D'autres bioactifs sont des puissants inhibiteurs de la lipase pancréatique. D'après *Nagaoka et al.* la spiruline, et notamment ses bioactifs, affecterait la solubilité micellaire et l'absorption ultérieure du cholestérol en fabriquant une liaison avec les acides biliaires au niveau jéjunal diminuant ainsi l'absorption des graisses par les tissus corporels activant deux enzymes : la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) et la lipoprotéine lipase (LPL).(70)

Les nitrates présents dans la spiruline entraîneraient la contraction de la rate (réservoir d'érythrocytes) ainsi permettraient une augmentation de l'Hb circulatoire.

L'absence de phytate et d'oxalate dans les algues pourraient expliquer la forte absorption de fer de la spiruline.

### **3.5 Indications**

Dans cette partie nous allons voir les différentes indications de la spiruline. Elle est active dans les domaines métaboliques, le cancer et dégénérative.

#### **3.5.1 Métaboliques**

##### *3.5.1.1 Anti-obésité*

###### 3.5.1.1.1 Généralités

Le surpoids et l'obésité correspondent à une accumulation anormale ou excessive de graisses et sont définis par un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> pour le surpoids et un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> pour l'obésité (définition de l'OMS). Ils peuvent entraîner un risque de maladies chroniques ainsi lorsque l'IMC augmente d'une unité le risque de maladies cardiovasculaires lui augmente de 8 %. Ils affaiblissent le système immunitaire et augmente le risque de développer une maladie infectieuse.(52)

#### **Épidémiologie**

Au niveau mondial 18% d'hommes et 21% de femmes souffriront d'obésité d'ici 2050. (36,6 millions d'adultes souffraient d'obésité en 2021(62). En 2045, cela représentera 783,2 millions de personnes. (68)

## **Comorbidités**

L'obésité à travers l'inflammation peut provoquer comorbidités comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires ainsi que l'hypertension.

L'obésité augmente le poids corporel à travers l'accumulation de tissus adipeux blanc (WAT) provenant d'une hyperplasie cellulaire et d'une hypertrophie du tissu adipeux. (69)

## **Mécanismes de lutte contre l'obésité**

L'estomac et le tissu adipeux libèrent des hormones et ainsi permettent de réguler le poids corporel et la régulation à la baisse de l'adipogenèse et une régulation à la hausse de la thermogénèse permettent de diminuer l'obésité(69).

L'exercice physique ainsi que l'alimentation et les suppléments constituent une stratégie efficace permettant de perdre du poids et ainsi améliorer les troubles liés à l'obésité. L'exercice physique permet de stimuler la production de protéines structurelles et contractiles, de stimuler la prolifération de cellules satellites, la sécrétion de myoblastes et améliore le tonus musculaire.

L'inhibition de PPAR, C/EBP (Protéine de liaison amplificatrice alpha) et de SREBP1 à l'aide de peptide bioactif d'origine alimentaire (BP) possède un rôle dans la prévention ou le traitement de l'obésité.(62)

L'obésité se caractérise par une plus faible activité des enzymes oxydatives provoquant une élévation des lipides intramusculaires principalement les triglycérides (TG) ainsi les personnes obèses puisent davantage dans les TG et LDL au cours d'un exercice entraînant une diminution plus importante des lipides sanguins. (59)

Les protéines exerceraient une influence sur la sécrétion et l'action de l'insuline. Elles permettraient de diminuer le taux de sucre dans le sang ainsi que de stimuler la sécrétion d'insuline.

## **Hormones impliquées dans l'obésité**

Dans cette sous partie nous allons parler des hormones en lien avec l'obésité sur lesquelles la spiruline possède une action en association avec une activité sportive.

## Apeline

Un entraînement en résistance de huit semaines provoque une baisse des niveaux plasmatique d'Apeline. Certaines études ont prouvé qu'il y avait une relation entre la circulation de l'Apeline et l'IMC. A la suite de 12 semaines de perte de poids provoqué par l'alimentation, les niveaux d'Apeline chez les femmes obèses ont diminués. Il libère également des acides gras libres afin de produire de l'énergie pour les muscles pendant l'exercice entraînant une perte de masse grasse. L'augmentation du flux sanguin en direction du tissu adipeux durant l'exercice de résistance permet d'atténuer l'hypoxie tissulaire et les maladies inflammatoires. L'Apeline serait donc présente en plus grande quantité lors de l'obésité. (64)

## Greline

La gréline est sécrétée en quantité importante par l'estomac, augmente avec la faim et la perte de poids et diminue avec l'obésité et la prise alimentaire. Certaines études ont montré que l'activité physique permettait d'augmenter le taux de greline d'autres de le baisser et d'autres pas de changement : les résultats sont contradictoires.(64)

## Nefastine et omentine

La nefastine-1, permettant une perte de poids, et l'omentine sont diminués chez les personnes obèses et dans le diabète de type 2. L'omentine est produite dans le tissu adipeux viscéral et provoque une augmentation de la sensibilité à l'insuline dans les muscles, le foie et le tissu adipeux. L'IMC et les taux sériques de nefastine -1 et d'omentine -1 sont inversement proportionnels. Ces deux facteurs sont proportionnels avec les taux de HDL-C. Différents facteurs comme l'exercice entraînent une altération d'adipokines permettant une régulation énergétique. (72)

### 3.5.1.1.2 La spiruline

## Lipides

Le ciblage du métabolisme lipidique est une stratégie pour lutter contre l'obésité. Le microbiote intestinal peut également jouer un rôle dans la prise en charge de l'hyperlipidémie.



La perturbation du microbiote modifie la fonction de la barrière intestinale et ainsi les différents métabolismes dont le métabolisme hépatique du cholestérol.

Les antioxydants sont performants dans le traitement de l'obésité avec notamment leur effet inhibiteur de la lipase, leur effet de suppression de prise alimentaire et leur effet inhibiteur sur la différenciation des adipocytes. La spiruline, étant antioxydante, possède ses effets.

### **Action anti-Inflammatoire**

Par son action anti-inflammatoire, la supplémentation en spiruline permet d'améliorer l'équilibre du poids corporel, le besoin d'insuline, d'améliorer les niveaux de sucres anormaux chez les personnes obèses. Elle permet de prévenir l'envie de certains aliments chez l'homme.

La spiruline permet de diminuer le taux plasmatique d'Apeline.(64) La supplémentation de spiruline sous HIIT provoque ainsi une augmentation des taux de nesfatine-1 et d'omentine-1(72).

### **Masse corporelle**

Il a été démontré que la spiruline riche en protéines notamment en acides aminés à chaîne ramifiée comme la leucine, la valine et l'isoleucine augmenterait la masse corporelle maigre.

La spiruline permet de réduire le poids corporel en diminuant l'infiltration des macrophages dans la graisse viscérale et en diminuant l'accumulation des lipides hépatiques.(73)

La phycocyanine, le principe actif de la spiruline, permet de libérer de cholécystokinine modulant ainsi le centre de l'appétit du cerveau agissant comme un coupe-poids.

Une étude récente a montré une augmentation moins importante du rapport IL-2/IL-6 chez les personnes obèses par rapport aux personnes de poids normal à la suite d'une supplémentation en spiruline. Uniquement les personnes de poids normal ont vu une amélioration des taux de TAS (Statut antioxydant total) et de TBARS (Acide thiobarbiturique) à la suite du traitement. (58)

## Études

La spiruline est considérée comme efficace dans la gestion du poids. *Zeinalian et al.* ont démontré une supplémentation de 12 semaines de Sp (1g/jour) efficace pour réduire le poids corporel et l'IMC. Trois mois de supplémentation de 2 g/jour chez des patients hypertendus et en surpoids ont entraîné une baisse significative du poids et de l'indice de masse corporel. Dans une autre enquête avec une supplémentation de 6g/jour de spiruline durant 6 mois une diminution du poids a été démontrée chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique.(58)

Chez des patients obèses avec un traitement anti-hypertenseur, une supplémentation de 2g/jour de spiruline pendant 3 mois a provoqué une diminution du poids corporel, de l'IMC et de la tension artérielle. (73)

*Tan et al.* Ont étudié l'effet de 10 semaines d'exercices aérobiques chez des femmes en surpoids. Il y a eu une diminution du poids corporel de l'IMC et de la graisse corporelle ainsi qu'une amélioration des lipides sanguins.(71)

Cependant il n'y a aucune amélioration de la composition lipidique. Deux séances d'exercices anaérobies différentes n'ont aucun effet significatif sur les niveaux de nésfatine-1. *Jafari et Mogharnasi* ont démontré que les niveaux de néfastine-1 étaient augmentés en réponse à 8 semaines d'entraînement d'endurance et de force chez les femmes en surpoids et obèses. Les taux sériques de néfastine-1 ont diminué de 18% à jeun et redeviennent normal après 12h de réalimentation. Cet effet de la spiruline sur la nésfatine-1 serait dû aux propriétés anti-inflammatoires de la spiruline. (72)

### 3.5.1.2 Diabète

Nous allons étudier dans cette partie dans un premier temps des généralités sur le diabète et en second temps l'effet de la spiruline sur ce dernier.

### 3.5.1.2.1 Généralités

#### **Prévalence**

D'après l'OMS 300 millions de personnes seront atteintes de diabète sucré dans le monde d'ici 2025 avec une prévalence qui augmente rapidement. (74)

Le diabète est la troisième cause de décès dans le monde. C'est une maladie chronique multifactorielle, non transmissible, influencée par les facteurs génétiques et environnementaux.(75)

#### **Mode d'action**

Le diabète change les métabolismes glucidique, lipidique et protéique des patients. Il se caractérise par une hyperglycémie avec un défaut de production d'insuline par les cellules du pancréas. L'insuline permet aux cellules d'absorber le glucose et de le convertir en énergie. Cette hyperglycémie bloque les systèmes de défense antioxydant provoquant des dommages oxydatifs faisant intervenir des espèces réactives de l'oxygène qui endommagent les membranes cellulaires. Les radicaux libres d'oxygène chez les patients diabétiques se forment notamment par la glycation non enzymatique des protéines et l'oxydation du glucose.

La peroxydation lipidique, en augmentant l'activité de fatty acyl coenzyme A oxydase, constitue une des caractéristiques du diabète chronique avec la diminution de l'insuline. Ces espèces réactives pourraient être à l'origine de l'apparition de la néphropathie diabétique.

Dans le diabète il y a une diminution de l'expression de l'activité glucokinase des cellules beta. L'obésité abdominale et l'augmentation du poids corporel sont responsables de la résistance à l'insuline.

#### **Comorbidités**

Les patients qui souffrent de diabète de type 2 sont à risques de plusieurs maladies supplémentaires comme la stéatose hépatique non alcoolique et les maladies cardiovasculaires. (67)

L'hypertriglycémie ainsi que l'hypercholestérolémie avec une augmentation des TG, TC et LDL peuvent accompagner le diabète sucré

## **Traitement traditionnel**

En médecine moderne il n'existe pas de traitement permettant de contrôler efficacement le diabète sucré. Le traitement actuellement disponible possède des effets indésirables et ont une efficacité limitée même si les nouvelles classes thérapeutiques ont améliorées cela.

Le DT2 non traité peut entraîner des complications importantes comme l'HTA, les accidents vasculaires cérébraux, les crises cardiaques, la néphropathie...

Le traitement du diabète de type 2 consiste à réguler la glycémie et ainsi diminuer les complications sur le long terme.

De nombreux inhibiteurs chimiques de l'alpha-glucosidase et de l'alpha amylase (acarbose, voglibose et miglitol) servent à la prise en charge et au traitement du DT2. Cependant ces inhibiteurs possèdent des effets indésirables ce qui fait limiter leur utilisation. (62)

Il existe une autre stratégie de prise en charge du DT2 en inhibant la DPP-IV qui permet une dégradation et une inactivation des hormones incrétines comme le peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP) et le polypeptide 1 de type Glucagon (GLP-1). Il existe des médicaments inhibiteurs de la DPP-IV mais ils possèdent beaucoup d'effets indésirables.

L'inhibition de la DPP-IV par les PB (Peptides bioactifs) permet d'améliorer la demi-vie du GLP-1 et ainsi de libérer l'insuline dépendante du glucose par les cellules pancréatiques.(62)

### 3.5.1.2.2 La spiruline

#### **Effet sur l'insuline et cellules $\beta$**

Les acides gras libres, les espèces réactives de l'oxygène (ROS), le glucose, les cytokines provoquent la mort des cellules  $\beta$  à travers le diabète de type 2. En inhibant l'apoptose et en réduisant la production de ROS, l'extrait de spiruline protège les cellules  $\beta$  pancréatiques contre les dommages cellulaires induits par les cytokines, ce qui permet d'atténuer le stress oxydatif à la fois in vitro et in vivo.(49)

Les propriétés antidiabétiques de la spiruline reposent notamment sur la phycocyanine et sa faculté à restaurer la sensibilité à l'insuline. En effet, la phycocyanine permet de libérer l'insuline pancréatique des cellules  $\beta$  en les stimulant et en empêchant leur apoptose causée par le diabète ainsi que le transport du glucose vers les tissus périphériques. (68)

### **Effet hypoglycémiant**

L'hyperglycémie est provoquée par la glycosylation qui correspond à la fixation de façon non enzymatique du glucose aux protéines sanguines circulantes.

D'après *Mani et al.* les peptides provenant de la dégradation des protéines de la spiruline entraînent une diminution de la glycémie.

Les modes d'action de la phycocyanine sont comparable à ceux des médicaments antidiabétiques et son administration permet de diminuer le GSP (protéine sérique glycosylée) et le GHB (Hémoglobine glycosylée).(68)

La spiruline possède un effet hypoglycémiant plus important que l'insuline. L'insuline constitue un régulateur très important de la glycogénèse du foie. Le diabète sucré empêche le foie de synthétiser du glycogène à travers l'inactivation de la glycogène synthase, ce phénomène peut être dû au stress oxydatif en lien avec le diabète.

Pour les patients souffrant de diabète de type 2, une consommation de 2g/jour de spiruline pendant deux mois a provoqué une diminution de la glycémie à jeun, de la glycémie postprandiale et des taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée). (76)

Le traitement des rats avec de l'insuline pendant 21 jours a permis d'améliorer la quantité de glycogène. La spiruline permet un contrôle de la glycémie efficace.

De ce fait la spiruline peut améliorer le diabète à travers son effet perte de poids et en diminuant l'inflammation. La spiruline permet donc d'inverser les effets du diabète sur la glycémie et l'insulinémie. Ainsi la combinaison d'une élévation du taux d'insuline et une diminution du glucose démontre que la phycocyanine permet de diminuer le diabète.

### **Effet protecteur**

*Mani et al.* ont réalisés une étude sur la supplémentation en spiruline durant deux mois sur le profil sérique de 15 patients ayant un diabète sucré de type 2. Ils ont observé une nette diminution des TG, TC, LDL-C et acides gras libres dans le sang. *Lee et al.* ont réalisé une étude sur la supplémentation en spiruline (8g par jour) durant 12 semaines chez 37 patients ayant un DT2 et ont ainsi observé une diminution des TG. (71)

La spiruline possède un rôle protecteur contre des dommages hépatiques en agissant comme un agent anti-hépatotoxicité. La cause principale de décès chez les patients diabétiques est dû à ses complications. (75)

La spiruline permet de restaurer la fonction rénale lors de la néphropathie diabétique au cours de laquelle une protéinurie est produite.

Le diabète provoque une diminution de l'activité de la Catalase (CAT) et de GPx, la spiruline comme vu précédemment permet d'inverser ce phénomène.

### **3.5.2 Cardiovasculaire**

Le stress oxydatif et l'inflammation jouent un rôle dans la pathogénèse des maladies cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose, l'hypertrophie cardiaque et l'hypertension. Une augmentation de la production des ROS espèces réactives de l'oxygène a été observée dans les maladies cardiovasculaire contribuant au dysfonctionnement vasculaire et au remodelage dans les cellules endothéliales. L'athérosclérose est reconnue comme une maladie inflammatoire chronique.(45)

#### *3.5.2.1 Dyslipidémie*

##### *3.5.2.1.1 Généralités*

Les activités hypolipidémiques, antioxydantes et anti-inflammatoires de la spiruline lui confère des avantages sur l'hypercholestérolémie, l'hyperglycérolémie, les maladies cardiovasculaires ainsi que sur les maladies inflammatoires. Les études précliniques comprenant divers modèles d'animaux démontrent systématiquement l'activité hypolipidémiant de la spiruline et possèdent des résultats cohérents avec les essais cliniques humains cependant ces essais cliniques ne comprennent qu'un nombre limité d'individus.

La dyslipidémie provoquée par la sédentarité et les régimes riches en énergie constitue un facteur de risque majeur pour le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires et le diabète sucré de type 2. (70)

Chez l'adulte jeune la dyslipidémie est liée à l'IMC avec une forte augmentation entre 25 et 30 kg.m<sup>-2</sup>. La dyslipidémie est inversement proportionnelle à l'exercice entraînant une augmentation de la VO<sub>2</sub> max (consommation maximale d'oxygène), avec une dépense énergétique des réserves en graisse améliorant le lipidome plasmatique (La totalité des lipides plasmatiques). (70)

Les HDL (lipoprotéines de haute densité), les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) sont formés par la combinaison de cholestérol et de lipoprotéines. Les taux de cholestérol LDL et VLDL sont athérogènes et constituent le principal facteur de risque cardiovasculaire alors que le cholestérol HDL protège contre le développement de l'athérosclérose.

Le fait d'augmenter le cholestérol HDL ou de diminuer les TG ou encore de réduire les taux LDL/VLDL ou de cholestérol totale entraîne un effet bénéfique sur la prévention des maladies cardiovasculaires.(45)

Ainsi, le diabète de type 2, la dyslipidémie et le surpoids sont liés.

#### 3.5.2.1.2 Mécanisme d'action

Bien que l'effet hypolipidémiant ait été prouvé dans des études précliniques et cliniques, la compréhension de son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. (45)

#### 3.5.2.1.3 Spiruline

##### **Effets observés**

L'ingestion d'une préparation de phycocyanine à base de SPC a entraîné une diminution du cholestérol total et une augmentation du HDL. La spiruline diminue l'expression du 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase (HMGR), supprime l'expression du récepteur LDL (LDLR) ainsi que des gènes lipogéniques comme la synthèse d'acide gras et la stéaroyl-CoA désaturase .

## **Études précliniques**

La souris, le rat, le hamster et le lapin font parties des premiers modèles animaux chez lesquels l'effet hypolipidémiant de la spiruline a été démontré.

De plus l'effet hypocholestérolémiant de la spiruline a été démontré pour la première fois chez des rats albinos puis chez des souris.

Une étude a été réalisée chez des rats Wistar avec un régime riche en fructose mettant en évidence que l'incorporation de pourcentages croissants de spiruline dans l'alimentation a permis d'améliorer les profils hyperlipidémiques.

## **Études cliniques**

La première étude humaine a été faite en 1988 comprenant 30 volontaires sains de sexe masculin ayant une hyperlipidémie légère ou d'hypertension. Les 30 sujets ont été divisés en deux groupes : un groupe a reçu 4,2 g de spiruline par jour pendant 8 semaines alors que l'autre groupe a reçu de la spiruline pendant 4 semaines suivi d'une alimentation régulière pendant 4 semaines supplémentaires. La prise de spiruline durant 4 ou 8 semaines à entrainer une baisse significative du cholestérol sérique total et cette baisse a été plus marquée chez les hypercholestérolémiques légers que chez les normocholestérolémiques. La suppression du supplément de spiruline pendant 4 semaines a provoqué le retour du taux de cholestérol à la ligne de base et les taux de HDL ont été que peu augmentés. Cependant il n'y a pas eu de changement concernant les triglycérides sériques et le poids corporel.

Dans un récent essai clinique avant-après comprenant 36 volontaires sains (20 femmes et 16 hommes) âgés de 18 à 65 ans, l'ingestion de spiruline à une dose de 4,5 g par jour durant 6 semaines a diminué le cholestérol plasmatique total et les triacylglycérols de 10 et 28 % respectivement.

L'analyse des lipoprotéines a prouvé que le cholestérol HDL était augmenté de 15 % alors que le cholestérol LDL était diminué. Les pressions artérielles systoliques et diastoliques ont été réduites.(77)



L'effet hypolipidémiant de la spiruline a été démontré chez des patients cardiaques ischémiques avec de l'hypercholestérolémie, 30 patients ont été divisés en trois groupes. Deux groupes de traitement ont reçu 2 ou 4 g de spiruline par jour pendant trois mois alors que le groupe témoin n'en a pas reçu. A la fin de la supplémentation, le cholestérol total plasmatique a diminué de 22,4% et 33,5% dans les groupes recevant respectivement 2g et 4g de Spiruline alors qu'aucun changement n'a été démontré dans le groupe témoin.(78)

Les taux de cholestérol LDL et VLDL étaient réduits de 31% et 45% et de 22% et 23% dans les deux groupes. En revanche le HDL a été augmenté de 11,5% et 12,8%. Les triglycérides ont été diminués de 22% et 23%. Une perte significative de poids a été observée dans les deux groupes traités alors qu'aucune perte n'a été montrée dans le groupe témoin. En conclusion une supplémentation en spiruline tous les jours de 2 ou 4 g durant trois mois améliore le profil lipidique des patients atteints de cardiopathie ischémique.(45)

### **Composés**

La phycocyanine pourrait donc être le principe actif de la spiruline qui expliquerait l'activité hypolipidémiante de cette dernière. Les principes actifs responsables de cet effet ne sont pas encore identifiés.(45)

### **Les limites des médicaments traitant le diabète**

Les effets indésirables comme une augmentation des Créatines kinases (CK) et des troubles musculaires squelettiques comme la rhabdomyolyse notamment et la myopathie font partie des limites des médicaments qui permettent de traiter la dyslipidémie.

L'exercice aérobie entraîne des modifications de la structure physique des protéines de cholestérol porteuses du sang entraînant une amélioration du taux de lipides.

#### *3.5.2.2 Hypertension*

##### *3.5.2.2.1 Généralités*

L'Hypertension artérielle (HTA) est considérée comme l'une des principales causes de décès prématurés dans le monde et se définit par une PAS de 140 mmHg ou plus et/ou une PAD de 90 mmHg ou plus. Plus d'un milliard de personnes souffrent d'HTA et elle se caractérise par

des modifications fonctionnelles/structurelles des vaisseaux dans lesquels le NO et les espèces réactives de l'oxygène jouent un rôle.

La tension artérielle est régulée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui clive le dipeptide, HL, de l'angiotensine I et convertit l'angiotensine I inactive en angiotensine II et diminue la tension artérielle. L'angiotensine II constitue un puissant vasoconstricteur et l'ECA inactive la bradikinine « étant un puissant vasodilatateur ». L'inhibition de l'ECA fait partie des stratégies de gestion et de prévention de l'HTA. Les médicaments inhibiteurs de l'ECA existent mais ils possèdent de nombreux effets indésirables.(62)

L'hypertension, née d'un remodelage vasculaire avec une augmentation des résistances vasculaires, provoque une hyperpolarisation et ainsi qu'une diminution de NO en activant les canaux potassiques dépendants du calcium et de l'ATP.(79)

L'augmentation des taux de GMPc (Guanosine Monophosphate Cyclique) ainsi que l'activation de la protéine kinase (PKG) dépendante du GMPc entraînent une activation du NO et ainsi une vasodilatation dans les muscles lisses vasculaires s'opposant à l'HTA. Le facteur 2 lié au facteur nucléaire erythroïde (Nrf2) permet une élimination des ROS (Espèces Réactives de L'oxygène) en activant la transcription des protéines antioxydantes de phase II. L'héméoxygénase-1 (HO-1) fait partie des enzymes cibles les plus importantes de Nrf2. (68)

#### 3.5.2.2.2 Les limites

Moins de la moitié des patients hypertendus dispose d'un contrôle insuffisant de l'HTA malgré les améliorations de la médecine dans la perception, le diagnostic et le traitement.

La thérapie médicamenteuse est la méthode la plus utilisée pour le traitement de l'hypertension mais la monothérapie est souvent insuffisante et c'est pourquoi il est souvent conseillé une thérapie combinée dans certains cas.

Des produits médicaux naturels peuvent être utilisés pour améliorer les résultats à long terme ainsi l'utilisation des algues afin de traiter les maladies cardiovasculaires est en nette augmentation. (80)

### 3.5.2.2.3 La spiruline

La spiruline permet d'améliorer la réponse vasodilatatrice des artères des rats hypertendus en augmentant la libération de NO et de l'activité des canaux potassiques. La spiruline semble agir à travers des mécanismes dépendants et indépendants de l'endothélium.

L'ouverture des canaux KATP (Canaux potassiques ATP dépendants) permet d'augmenter l'expression de p-Akt. L'extrait aqueux de spiruline augmente l'expression de p-Akt étant peut être responsable de l'augmentation de la production de NO.(75)

### Études

Quelques études ont spécifié que la spiruline diminue la PAS (Pression artérielle systolique) ou uniquement la PAD (Pression artérielle diastolique). Deux études ont montré qu'il n'y avait pas de différences entre le groupe expérimental et le groupe témoin en ce qui concerne la PAS et PAD. Selon des études récentes le lycopène-caroténoïde possède un effet hypotenseur. *Martinez samano et al.*(81) ont montré une diminution de la pression systolique à la suite de 12 semaines de supplémentation en spiruline à la dose de 4,5 g par jour et pas de changement concernant la pression diastolique. *Miczke et al* a confirmé un effet hypotenseur de la spiruline. Des diminutions de la PAS et de la PAD se sont produites à la suite de trois mois de traitement avec 2 g. Le traitement avec 8 g par jour pendant 12 semaines ont entraînés une baisse sur la PAD et aucun effet sur la PAS dans l'étude de *Lee et al*. Les écarts nécessitent des analyses plus approfondies. (80)

### **3.5.3 Cancer**

#### 3.5.3.1 Généralités

Aujourd'hui le cancer est une cause majeur de mortalité dans le monde et dans le monde développé, il vient en seconde place après les maladies cardiovasculaires dans le monde développé. En 2000 il y a eu plus de 10 millions de nouveaux cas et plus de 7 millions de décès par cancers. (82) Il y a eu une augmentation de 2,4% par an de 1990 à 2000 de l'incidence et des décès par cancer.

Il existe plusieurs caractéristiques conduisant à la carcinogénèse dont : maintenir la signalisation proliférative, éviter les suppresseurs de croissance, résister à la mort cellulaire, activer l'immortalité réplivative, induire l'angiogénèse, l'activation de l'invasion et des métastases.

L'aspect primordial réside dans le développement d'une instabilité génomique au sein des cellules cancéreuses, engendrant des mutations aléatoires, particulièrement des réarrangements chromosomiques. Parmi ces derniers, se trouvent les rares altérations génétiques capables d'orchestrer des capacités spécifiques. Une seconde caractéristique propice implique l'état inflammatoire des lésions précancéreuses et franchement malignes, déclenché par des cellules du système immunitaire. Certaines de ces cellules contribuent à favoriser la progression tumorale par divers moyens. La plupart des cellules néoplasiques sont infiltrés par des cellules immunitaires. La réponse inflammatoire accompagnant le processus tumoral permet la progression de la tumeur. L'inflammation permet d'apporter des facteurs de croissance tumoral. Les cellules inflammatoires péri tumorales favorisent l'angiogénèse tumorale.

Dans les cellules cancéreuses il y a une dérégulation des signaux normalement produit par la cellule permettant la progression et la croissance cellulaire. Des perturbations des mécanismes de rétroaction négative permettent une augmentation de la prolifération cellulaire comme avec la protéine Ras par exemple ou encore la kinase mTOR. Les cellules cancéreuses sont maitresses de leur propre destin. Dans les circuits de certaines cellules cancéreuses, l'activation de mTOR entraîne, via une rétroaction négative, l'inhibition de la signalisation PI3K. Lorsque mTOR est inhiber dans certaines cellules cancéreuses il y a une activité accrue de PI3K et de son effecteur akB/PKT diminuant les effets antiprolifératifs de mTOR.

L'activation de ERK/MAPK durant la phase G1 du cycle permet l'entrée dans la phase S. La voie MAPK est principalement phosphorylée par Ras, active la cycline D1 permettant d'initier la réplication de l'ADN. La cycline D ainsi activée se lie a CDK4 et CDK6 afin de former un complexe alors que la cycline E forme un complexe avec CDK2. Ces deux cyclines phosphorylent la protéine du rétinoblastome Rb permettant de libèrera ainsi E2F permettant une entrée dans la phase S. Les protéines inhibitrices de CDK comme p21 et p27 entraînent un arrêt du cycle. Les protéines inhibitrices de Cdk permettent une différenciation cellulaire.

Les cellules cancéreuses doivent lutter contre les suppresseurs de croissance avec notamment les gènes suppresseurs de tumeur comme Rétinoblastome et TP53.

Elle doit lutter contre les mécanismes d'inhibition de contact avec LKB1. L'éviction des effets antiprolifératifs de TGF-Beta encourage la malignité. Les cellules cancéreuses doivent résister à la mort cellulaire à travers une famille de protéines comme BCL-2 vu plus haut. L'apoptose est provoquée par TP53 en réponse aux cassures de l'ADN en activant BH3 ou encore certaines oncoprotéines comme myc. Les tumeurs augmentent ainsi les régulateurs anti-apoptotiques et diminuent les facteurs pro-apoptotiques. Les cellules cancéreuses doivent aussi lutter contre l'autophagie pouvant apparaître à la suite de stress de la cellule ou encore la nécrose qui recrute des cellules inflammatoires.

En conditions normale les cellules en culture entre au bout d'un certain temps en sénescence puis en mort cellulaire. C'est grâce à la télomérase que les cellules cancéreuses contournent ces évènements et donc active l'immortalité répllicative. Les tumeurs ont besoin d'un milieu nutritif adéquate ainsi que de l'oxygène ceci est permis par l'angiogénèse. Les cellules cancéreuses doivent aussi activer l'invasion et les métastases à travers les molécules d'adhésion. Le tissu stromal situé dans l'environnement cancéreux joue un rôle important dans la croissance des métastases. (83)

### 3.5.3.2 *Spiruline*

#### 3.5.3.2.1 Effets observés

La spiruline permet de diminuer le marqueur de tumeur, une AFP (alpha foeto proteine) et les nodules hépatiques permettant ainsi de lutter contre le carcinome hépatocellulaire en améliorant le taux de survie. (84) La spiruline permet d'augmenter EGFR (endothéliale Groth factor Receptor) étant un facteur exprimé de manière importante dans les tissus épithéliaux des mammifères permettant ainsi l'activation de la voie MAPK jouant un rôle important dans la croissance des cellules intestinales humaines. En effet, la spiruline induit l'apoptose par le biais des voies de signalisation MAPK.

La spiruline permet ainsi d'augmenter la cycline D1, la cycline E, CDK2, CDK 4, CDK6 et p-Rb et diminue l'expression des kinases dépendantes des cyclines notamment p21 et p27 dans les cellules MDA-MB-231 du cancer du sein triple négatif.(85)

La phycocyanine a un effet anticancéreux, en agissant à la fois sur l'apoptose et l'autophagie avec comme la voie BCL2 vu plus haut ou encore la voie des caspase 3 et de la caspase 8/9 ou encore à travers l'inhibition de la voie Akt/mTOR/p70S6K ainsi que la stimulation de la voie NF- $\kappa$ B. (86)

Dans cette étude, nous avons démontré que la phycocyanine inhibe la croissance de plusieurs lignées de cellules cancéreuses et inhibe efficacement la croissance de la tumeur du cancer du pancréas dans un modèle de tumeur de xénogreffe de souris en entraînant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire. (86)

L'activité anticancéreuse de la phycocyanine repose sur des mécanismes autres que l'apoptose.

La spiruline présente des propriétés apoptotiques, telles que la fragmentation de l'ADN et la condensation nucléaire. Elle a la capacité d'interrompre le cycle cellulaire à la phase G0/G1, ainsi qu'à la phase G2/M ce qui inhibe la synthèse de l'ADN dans les cellules tumorales humaines. De plus, la spiruline favorise l'expression de Fas et d'ICAM-1 (Protéine D'adhésion cellulaire) dans les cellules HeLA, régulant ainsi le processus d'apoptose.(87)

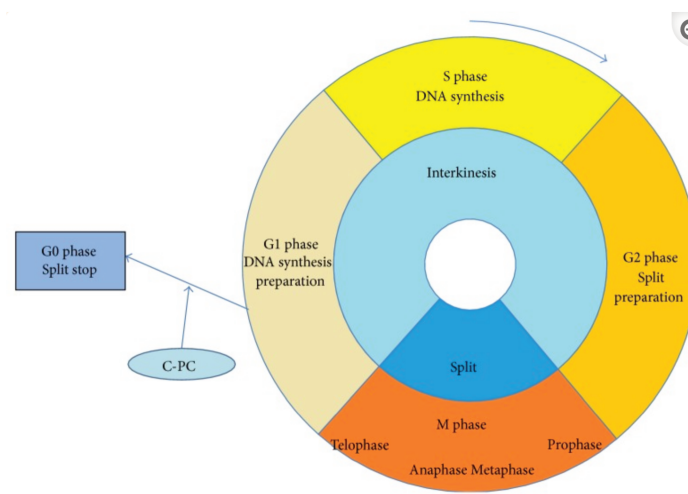


Figure 13: Mécanisme de perturbation du cycle cellulaire médié par C-PC (87)

## **Inhibiteur sélectif de COX-2**

Les inhibiteurs de COX-2, à travers la diminution de la production de prostaglandines E2, seraient des agents anticancéreux diminuant ainsi la formation et la progression de la tumeur. Ils permettent d'inhiber la progression du cycle cellulaire, provoquer l'apoptose ainsi qu'inhiber l'angiogenèse et les métastases

La réduction du gène BCL-2, l'augmentation du niveau d'expression du récepteur  $\beta_2$ , la régulation négative de VEGF (facteur vasculaire de, réduire l'expression de la métalloprotéase matricielle constitueraient des moyens pour lutter contre le cancer.. (87)

La spiruline, grâce à son effet anti COX-2, permettrait de réduire le niveau de PGE2 (Prostaglandine E2) provoquant ainsi une réduction de la concentration d'adénosine monophosphate intracellulaire et une augmentation du niveau de la E-cadhérine afin de diminuer la tumeur. De plus, cette réduction permettrait d'améliorer l'immunité. `

Grâce à son effet anti-oxydant le PCB permet de diminuer le risque de cancer. Le stress antioxydant endommage l'ADN entraînant une mutation moléculaire avec changement des voies comme vue dans la partie stress oxydant.(47)

### 3.5.3.2.2 Composés

#### **Introduction**

La spiruline est active contre les cellules cancéreuses de l'estomac humain, les cellules cancéreuses du foie humain, les cellules cancéreuses du poumon humain et les cellules cancéreuses du sein. Elle est également active dans les cancers du côlon, du pancréas, de l'ovaire ainsi que dans le cancer de la bouche. La phycocyanine inhibe également la croissance des cellules de la leucémie humaine.(35)

Il a été démontré dans une étude que la spiruline enrichie en sélénium et associé aux médicaments anticancéreux, permettait une diminution du taux de prolifération et une augmentation du taux d'apoptose.

La phycocyanine devient ainsi un composé antiprolifératif et anti tumoral dans différentes sortes de tumeurs.

## **Caroténoïdes**

Les caroténoïdes, dont la majorité des gens ne consomment que 25 à 30% (82) de l'apport quotidien recommandé, possèdent également des fonctions métaboliques importantes avec notamment la conversion en vitamine A, l'amélioration de la réponse immunitaire et la protection contre le cancer en éliminant les radicaux libres. Manger des aliments riches en antioxydants comme les caroténoïdes, la phycocyanine est un excellent moyen de prévenir le cancer et permet d'apporter la quantité de carotène nécessaire pour ceux qui ne mangent pas 4 à 9 portions de fruits et légumes par jour.

Selon les conclusions du National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique, un apport journalier de 6 mg de B-Carotène pourrait être efficace pour diminuer le risque de cancer. Cela correspondrait à 4g de spiruline. (78)

## **Phycocyanine**

Des chercheurs du centre médical d'Osaka ont déclarés « on suppose que la spiruline potentialise le système immunitaire, ce qui entraîne la suppression du développement du cancer et de l'infection virale » INT immunopharmacol, 2002 vol 2(82)

La chlorophylle et la PCB de la spiruline, ayant une structure similaire à la bilirubine un agent antiprolifératif, antioxydant et athéroprotecteur, auraient une activité antiproliférative. Elles possèdent un effet sur les mitochondries, à travers les groupes pyrrole qui entrent en compétition avec le NADH sur les sites actifs des déshydrogénases, ainsi que sur la signalisation intracellulaire à l'origine de son effet anticancéreux. Les groupements tétra pyrroles exercent leur action sur les mitochondries des cellules cancéreuses du pancréas.(89)

## **Polysaccharides de la spiruline**

Les polysaccharides de la spiruline jouent un rôle anticancéreux en modulant la voie de l'oxyde nitrique, en stoppant le cycle cellulaire, en induisant la dépolarisation de la membrane mitochondriale et en effectuant une immunomodulation. Ces résultats actuels suggèrent la possibilité d'approfondir les recherches sur les polysaccharides de la spiruline en tant que



moyen de prévention du cancer, avec l'avantage supplémentaire de réduire les effets secondaires par rapport aux médicaments anticancéreux conventionnels.

Dans une étude intitulée « inhibition tumorale et des métastases par le spirulane calcique » des scientifiques de l'université de Toyama au Japon ont montré que les métastases pulmonaires étaient diminuées par le spirulane calcique. Leur conclusion « L'extrait polysaccharidique de *Spirulina Platensis* a une capacité chimio-protectrice et radio-protectrice, et peut être un complément potentiel au traitement du cancer ».(90)

### **3.5.4 Dégénératives**

#### *3.5.4.1 Mécanismes impliqués dans la neurodégénérescence*

##### 3.5.4.1.1 Neuroinflammation

Au cours du vieillissement et de la neurodégénérescence on observe une diminution des mécanismes de défense antioxydants et anti-inflammatoires normaux, rendant ainsi le cerveau plus vulnérable face au stress oxydatif.

La neuroinflammation correspond à une réponse complexe et multifactorielle du SNC (Système Nerveux Central) dont le but est de protéger le cerveau des stimuli nocifs endogènes et exogènes et également restaurer l'homéostasie et l'intégrité des tissus.

Deux cellules jouent un rôle important dans la neuroinflammation : les astrocytes et la microglie.

Les microglies, les cellules immunocompétentes du SNC, participent largement aux processus neuro-inflammatoires. Elles sont associées à un état d'immun surveillance et de maintien de l'homéostasie. Elles ont également un rôle dans l'élimination des débris des cellules mortes et des protéines anormalement accumulées.

Les astrocytes constituent un support structurel et nutritionnel pour les neurones, sont également impliqués dans le développement du circuit neuronal, régulent l'homéostasie des fluides et des ions et des neurotransmetteurs.

L'activation persistante de la microglie et des astrocytes provoque une élévation des médiateurs inflammatoires comme les chimiokines et les cytokines, la libération de ROS et de RNS (Espèces Réactives de l'Azote) provoquant des troubles neurologiques, neurodégénératifs chroniques à l'origine de la neuroinflammation.

La spiruline joue un rôle protecteur notamment dans de nombreuses maladies du SNC comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.

### **Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau (BDNF)**

Le C-PC contenu dans la spiruline entraîne l'expression du facteur de croissance nerveuse (NGF) et du BDNF deux facteurs neuroprotecteurs et neurotrophiques dans des environnements neurodégénératifs. La spiruline permet d'améliorer les niveaux de facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) chez le rat.

Le BDNF possède des propriétés anti apoptotique, anti inflammatoire, est anti neurotoxique et entraîne la régénération neurale. Le C-PC à travers le BDNF possède un rôle dans la régénération de la myéline

#### 3.5.4.1.2 Le fer

Le fer est responsable de la production de stress oxydatif et du déclin des fonctions neuronales. Son accumulation dans des zones cérébrales spécifiques serait à l'origine de plusieurs pathologies notamment la Maladie de Parkinson (MP) et la maladie d'Alzheimer (MA).

La nutrition est l'un des facteurs les plus importants influençant le développement du cerveau. Dans une étude, *Sinha et al.* ont observé que la supplémentation alimentaire maternelle avec de la spiruline durant la grossesse et l'allaitement chez des rats souffrants de malnutrition protéique réduisait l'activation astrocytaire et microgliale chez la progéniture F1.

Le PCB contenu dans la spiruline permet de diminuer l'infarctus cérébral.

### 3.5.4.1.3 La Barrière Hémato encéphalique (BHE)

Le rôle protecteur du C-PC concernant la perméabilité de la BHE a été évalué en termes d'interruption de la BHE provoquée par le TBTC (Chlorure de Tributylétain). Le C-PC n'a pas totalement restaurer la perturbation de la BHE, mais a pu restaurer les niveaux de glycoprotéine P et de claudine 5 et partiellement, l'activité enzymatique du remodelage tissulaire comme la calpaïne et la métalloprotéinase matricielle.

Le rôle protecteur du C-PC sur la BHE endommagée a été étudié dans une étude sur la maladie des petits vaisseaux dans laquelle le PCB de la spiruline a supprimé l'activité de la NADPH oxydase.

### 3.5.4.2 *Maladies impliquées dans la neurodégénérescence*

#### 3.5.4.2.1 La maladie de parkinson

C'est une maladie progressive et neurodégénérative dont l'étiologie dépend de nombreux facteurs. Elle concerne principalement les personnes âgées. Le pourcentage est de 1 à 2 % après 60 à 65 ans. L'âge est le facteur prédominant de cette maladie mais les traumatismes cérébraux et l'exposition aux pesticides font également parti des facteurs. Les facteurs génétiques ont également leur importance.

Les symptômes cliniques se manifestent par des symptômes moteurs comme la bradykinésie, la rigidité, les tremblements et l'instabilité posturale mais il y a également des symptômes non moteurs comme la dépression, la constipation et la démence. Cette maladie se caractérise par une dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire *pars compacta* et l'apparition de corps de Lewy (LB) dans les cellules neuronales restantes. Ces corps sont composés en majorité par des formes agrégées de la protéine présynaptique alpha syn et on pense que cette agrégation est responsable de la pathogénèse de la MP (Maladie de Parkinson). Les mécanismes moléculaires entraînant l'agrégation de alpha syn ne sont toujours pas connus.

Le C-PC est un puissant inhibiteur de la formation de fibrilles A53T $\alpha$ -Syn et A $\beta$ 40/42.

Une alimentation riche en aliments antioxydants peut modifier la neuro-inflammation et ainsi la spiruline joue un rôle neuroprotecteur.

### Études

*Pabon et al.* ont étudié les effets de la spiruline sur la réponse inflammatoire dans un modèle de rat  $\alpha$ -Syn de PD. Les auteurs ont démontré que la spiruline était neuroprotectrice avec une augmentation des cellules TH+ et NeuN+ et une diminution des cellules micro gliales activées. Cette diminution peut s'expliquer par le fait que la spiruline améliore l'expression sur la microglie du récepteur de la fractalkine (CX 3cR1) étant neuroprotecteur dans un modèle 6-OHDA de MP.

#### 3.5.4.2.2 La maladie d'Alzheimer

Elle correspond à la maladie neurodégénérative liée à l'âge la plus fréquente. On estime que d'ici 2050 plus de 100 millions de personnes seront touchés par cette maladie. Elle possède plusieurs causes notamment l'inflammation chronique, l'altération du métabolisme de l'insuline, le déficit cholinergique et le stress oxydatif. Parmi les signes pathognomoniques de la MA nous retrouvons la présence de plaques séniles avec des peptides  $A\beta$  dans l'environnement extracellulaire, une neuro-inflammation chronique et des enchevêtrements neurofibrillaires englobant des protéines tau.

Les formes solubles d'oligomères  $A\beta$  seraient à l'origine de la neurodégénérescence des régions cérébrales, indépendamment des dépôts de plaques amyloïdes. Ils sont également plus destructeurs que les monomères  $A\beta$  et les formes fibrillaires dans le cerveau. Ainsi les substances qui permettent de bloquer l'accumulation de ces dépôts  $A\beta$  dans le cerveau peuvent être considérés comme des agents thérapeutiques. Des preuves scientifiques ont montré les effets positifs de la spiruline dans la MA.

### Étude

Dans un modèle de ver transgénique *Caenorhabditis elegans* de la MA, Singh et al. ont montré que la phycocyanine avait une action neuroprotectrice dans la MA en bloquant l'activité de la  $\beta$ -sécrétase qui avec la  $\gamma$ -sécrétase, produit  $A\beta$  par clivage de l'APP.

Dans la MA, la surexpression des espèces oligomères A $\beta$  agrégées et des enchevêtrements neurofibrillaires de protéines tau hyper phosphorylées entraînent l'activation de la microglie et donc la neuro-inflammation vu précédemment. Plusieurs études ont démontré le rôle du C-PC dans la diminution de l'inflammation et de l'apoptose neuronale en réponse à la neurodégénérescence provoquée par l'oligomère A $\beta$  chez la souris.

#### 3.5.4.2.3 SEP

C'est une maladie inflammatoire et neurodégénérative chronique du SNC avec une origine possible auto-immune. Cette dernière est provoquée par deux événements pathogènes : une démyélinisation inflammatoire aigue et une lésion axonale. A l'heure actuelle, les médicaments utilisés pour le traitement de la SEP consistent à supprimer le système immunitaire et il est donc essentiel de développer de nouveaux médicaments agissants plus particulièrement sur les mécanismes neurodégénératifs de la maladie.

La phycocyanine serait capable de protéger les axones contre la démyélinisation. Les poussées de SEP seraient dus à l'activation des lymphocytes T spécifiques de la myéline auto-réactifs présents dans le SNC et à l'augmentation de phagocytes mononucléaires périphériques entraînant une inflammation, un œdème du cerveau et de la moelle épinière et ainsi une démyélinisation. L'encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale est le modèle le plus utilisé pour l'étude de cette maladie.

C-Pc a élégamment régulé a la hausse un certain nombre de gènes en lien avec la remyélinisation, la gliogénèse et aux processus axoneglie et entraîné une diminution significative des gènes impliqués dans la démyélinisation, notamment CD44 et PPAR. Le C-PC a également réduit les niveaux de MDA et de PP et le rapport CAT/SOD.(46)

### **3.6 Les limites**

#### **Les limites de la propriété antioxydante de la spiruline**

Avec une supplémentation à la dose normale de spiruline 6g par jour n'a pas entraîné de modifications de statut redox, de dommages musculaires ou de performance physique par rapport au placebo.

Accélérer la récupération sportive est un des objectifs de la nutrition sportive. La supplémentation en antioxydants à la suite d'une séance d'exercice provoquant des dommages aux muscles a montré des résultats satisfaisants. D'autres études ont cependant montré que les antioxydants n'avaient aucun effet sur les performances physiques ou les blessures musculaires. De plus la vitamine C et E combinés n'a pas eu d'effets sur la performance physique, le statut redox et les dommages musculaires à la suite d'exercice excentrique aigu.

Aucun statut redox ou dommage musculaire et performance n'est évident. Plusieurs facteurs pourraient être responsable de l'incapacité à perturber ces paramètres. Parmi ces facteurs il pourrait y avoir la dose, la durée et le moment du supplément. Il existe également une variabilité interindividuelle du statut redox qui pourrait expliquer l'absence de changement. Pour les gens ayant des niveaux d'antioxydants plus faibles au repos il existe une grande amélioration de la performance physique alors que c'est l'inverse chez les personnes ayant des niveaux élevés.

Dans une étude évaluant les effets de 8 semaines de supplémentation en spiruline en utilisant différentes doses et en évaluant le stress oxydatif, les dommages musculaires, l'inflammation et les performances chez les rats a démontré une diminution du stress oxydatif et de l'inflammation chez les animaux recevant des doses plus élevées de spiruline. Il existe des effets positifs d'une supplémentation en spiruline de 4 semaines concernant le statut redox et la performance physique. (91)

Les fluctuations de l'immunité vu plus haut affectent en particulier l'entraînement ainsi que les performances en compétitions. Il est important ainsi pour les athlètes de normaliser à la suite de leur entraînement leur système immunitaire. Les suppléments peuvent être une solution. Cependant il faut faire attention dans le choix de la supplémentation certaines substances étant interdites pendant les compétitions. Par exemple la sureté de la créatine n'a pas été étudiée. Afin d'éviter les infractions aux tests de dopage, les suppléments sont de plus

en plus étudiés par les entraîneurs, les préparateurs physiques et les diététiciens sportifs. Les compléments naturels, fabriqués à partir de plantes ou d'animaux cultivés naturellement possèdent une meilleure disponibilité ainsi qu'une efficacité plus grande que les compléments synthétiques.

Les études futures devraient envisager l'utilisation d'une approche de biologie des systèmes humains comprenant des résultats multi-omiques afin de mieux comprendre si la spiruline peut ou non aider les athlètes. Les études démontrant l'effet positif de la spiruline sur le système immunitaire sont rares et il est encore trop tôt pour encourager son utilisation à cette fin.

Les réponses antioxydantes et antiinflammatoires suggérés par des études in vitro et animales demandent des confirmations chez l'homme. Les effets sur les cytokines et sur la prolifération des lymphocytes sont à prendre en compte en fonction des différences d'âge, de sexe et de poids corporel. L'Immulina est la seule molécule provenant de la spiruline testée chez l'homme. Ainsi il y a une nécessité de réaliser plus d'études approfondies. L'effet que peut entraîner les aliments riches en spiruline sur le corps humain doit être évalué davantage.

### **Obésité**

Certaines études n'ont observé aucunes améliorations du métabolisme du glucose à la suite de la supplémentation en spiruline indiquant la réalisation d'études plus approfondies et plus précises dans le domaine de l'obésité.

### **Diabète**

Les résultats concernant les activités de SOD, CAT et GPx chez les animaux diabétiques sont controversés. Dans cette étude l'activité de la SOD dans le foie des rats diabétiques a été augmenté tandis que l'activité de la CAT et du GPx été diminué.

Contrairement à de nombreuses études précliniques, un nombre limité d'essais cliniques ont été menés pour évaluer les activités antioxydantes et/ou anti-inflammatoires de la *spiruline* chez l'homme.

Les régimes provoquent souvent fatigue et apathie et épuise les nutriments du corps. Les régimes hypocaloriques entraînent une perte musculaire et ainsi empêche de perdre de la graisse. La spiruline aide à contrebalancer la pénurie d'autres aliments.

La spiruline permet d'atténuer la glycémie et l'insulinémie mais d'autres investigations sont nécessaires pour élucider son mode d'action.(75)



## **4 PRESSE**

### **4.1 La spiruline, une algue cultivée à Montauban qui fait des émules, LA DEPECHE.fr (92)**

"À la base, je me suis lancé là-dedans car je cherchais un produit naturel avec du fer pour aider ma femme qui avait de grandes carences pendant sa grossesse. Jusque-là, je n'avais jamais entendu parler de spiruline",

« Plus puissante que la vitamine C » "Naturellement, la spiruline est plus puissante que la vitamine C, l'une des rares vitamines qui ne fait pas partie de sa composition"

« pour le système immunitaire, c'est génial » Eric Constans qui accueille de plus en plus de patients aux pathologies lourdes, comme le cancer ou les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, en recherche d'un complément naturel à leur traitement. Mais les affections cutanées, comme l'eczéma ou le psoriasis, sont également très réceptives à la spiruline.(92)

### **4.2 Il produit de la spiruline bretonne et paysanne à Saint-Frégant, OUEST France (93)**

La spiruline a de multiples vertus nutritionnelles (elle est très riche en protéines, fer, vitamines et antioxydants). Consommé depuis la nuit des temps par de nombreuses populations, c'est l'aliment le plus complet sur Terre connu à ce jour, juste après le lait maternel »,

De quoi se nourrit la spiruline ? « Elle se contente de peu », décrit le propriétaire des lieux, arguant « qu'elle se nourrit des nutriments minéraux dissous dans l'eau. Avec l'énergie du soleil et grâce à la photosynthèse, elle fabrique des molécules complexes et rejette de l'oxygène dans l'atmosphère. »

### **4.3 Antifatigue, anticholestérol, immunité... Quels sont les bienfaits de la spiruline, RTL (94)**

Contenant des vitamines du groupe B, du bêta-carotène, du calcium, du magnésium, du zinc et du fer, elle représente une source nutritionnelle intéressante en cas de déséquilibre alimentaire temporaire. Bien qu'elle ne soit pas strictement un fortifiant, elle peut contribuer à rectifier un déficit susceptible de provoquer de la fatigue.

Cependant, contrairement à ce qui a été affirmé, la spiruline ne renferme pas de vitamine B12, présente exclusivement dans les produits d'origine animale. Elle contient plutôt une forme analogue inactive. Ainsi, les personnes suivant un régime végétarien doivent envisager d'autres sources de supplémentation.

#### **Une solution pour limiter le cholestérol ?**

Elle semble en être capable d'après quelques études. Elle possède une action intéressante sur les lipides sanguins même si cette dernière doit être confirmée.

#### **Comment la choisir et la consommer ?**

Il est conseillé de choisir des circuits d'approvisionnement les mieux contrôlés car elle peut être contaminée par diverses toxines.

#### **4.4 Voici les bienfaits de la spiruline, CNEWS(95)**

- Anti-âge naturel
- Fortifiant capillaire
- Une alternative à la viande
- Un allié minceur
- Une solution contre les courbatures

#### **4.5 Spiruline : « meilleur aliment pour l'humanité », quels bienfaits ? JOURNAL DES FEMMES SANTÉ.(27)**

Elle est riche en protéines et en fer mais aussi en vitamines diverses. Elle a été déclarée en 1974 « le meilleur aliment pour l'humanité au 21<sup>ème</sup> siècle » par l'OMS et « l'aliment idéal et le plus complet de demain ». par l'UNESCO. L'espèce la plus vendue est la *Spirulina platensis*. Elle est pauvre en calories et riche en nutriments. La teneur en glucide oscille entre 14 et 19%, quand à elle la teneur en protéines de 60 à 70% et le taux de lipides est inférieur à 10%. Elle contient également en quantité importante du fer.

#### **Effets**

Elle aurait un effet cardio-protecteur en permettant l'augmentation du HDL cholestérol et une diminution du LDL et des triglycérides. Elle est capable de booster les systèmes immunitaires ainsi possède une action hypoglycémiant chez les personnes diabétiques. Sa forte teneur en protéines la rend utile pour les personnes dénutries ou végétariennes.

Par contre la spiruline ne fait pas maigrir mais permet de lutter contre la fonte musculaire.

**Stockage :**

Elle doit être stockée à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Elle est déconseillée chez les personnes ayant une phénylcétonurie ainsi que les personnes ayant un terrain allergique.

## **5 CONSEILS EN OFFICINE**

### **5.1 Règlementation : denrée alimentaire**

La spiruline est considérée comme une denrée alimentaire en France et a reçu la reconnaissance d'aliment de la part de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations) (*Piccolo 2011*). De ce fait en officine la spiruline sera retrouvée sous la forme de complément alimentaire et dépendra de leur réglementation.

La spiruline n'a fait l'objet d'aucune évaluation du risque par l'Autorité Européenne de sécurité des aliments (EFSA, European Food Safety Authority). Elle n'est pas considérée comme médicinale en France ou en Europe (il n'y a pas de données issues de L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé- ANSM, pas d'inscription à la Pharmacopée française, pas de données issues de l'agence européenne des médicaments-EMA, (European medicines agency).

Le Codex alimentarius répertorie les extraits de spiruline en tant qu'additifs alimentaires, spécifiquement en tant que colorants. Ces extraits de spiruline sont approuvés comme additifs alimentaires aux États-Unis, en Chine, au Japon et en Corée, avec des spécifications et des limitations quant à leur concentration maximale dans les aliments, généralement de l'ordre de 0,5 à 2 % en poids (m/m), tel que détaillé dans l'annexe 1 du Codex alimentarius de 2016. La composition chimique de ces extraits n'est toutefois pas précisément décrite.

Aux États-Unis, l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, Food and Drug Administration) a attribué à la spiruline le statut GRAS (Generally Recognized as Safe) aux doses de 3 à 6 g/jour (FDA 2003). Pour donner suite à une évaluation de cet ingrédient par le groupe de travail "United States Pharmacopoeia Safety Evaluation" (Marles et al. 2011), une monographie détaillée est disponible dans l'USP Dietary Supplements Compendium pour *Arthrospira platensis* (USP 2015).(96)

## **Aliments fonctionnels**

Les aliments fonctionnels, une catégorie relativement récente, promettent des avantages pour la santé au-delà de la simple nutrition. Ce concept a émergé au Japon en 1984, avec le lancement de projets de recherche financés par le gouvernement sur les "analyses systématiques et le développement d'aliments fonctionnels" (Lafarga & Hayes, 2017)(97). Depuis lors, le marché des aliments fonctionnels n'a cessé de croître et devrait continuer à le faire à l'avenir. Cependant, le développement et la commercialisation de tels produits peuvent être plus complexes par rapport à d'autres aliments traditionnellement perçus comme "sains" (Urala & Lähteenmäki, 2004).(98)

La spiruline présente un potentiel intéressant pour être intégrée dans le développement d'aliments fonctionnels en raison des nombreux bienfaits pour la santé associée à sa consommation. Cependant, des preuves scientifiques solides seront nécessaires lorsque les fabricants développeront des produits fonctionnels spécifiques contenant de la spiruline.

Au Japon et aux États-Unis, les aliments fonctionnels sont réglementés respectivement par le ministère japonais de la Santé et du Bien-être social et par la FDA. Dans l'UE, l'EFSA, l'Autorité européenne de sécurité des aliments, contrôle les aliments fonctionnels et exige une validation scientifique substantielle des bienfaits pour la santé des ingrédients bioactifs avant toute allégation de santé pouvant être soumise à son approbation.(97)

### **5.2 Précautions d'emploi**

Effectivement, les femmes enceintes ou allaitantes sont généralement conseillées d'éviter la prise de spiruline en raison de certaines incertitudes quant à son impact sur la grossesse et l'allaitement.

De plus, les personnes prédisposées à la goutte, aux calculs urinaires, ou présentant un taux sanguin élevé d'acide urique devraient utiliser la spiruline avec précaution. Cette algue est particulièrement riche en acides nucléiques tels que l'ADN et l'ARN, qui, une fois métabolisés par l'organisme, peuvent se convertir en acide urique. Cela pourrait aggraver les conditions associées à un excès d'acide urique dans le corps. Il est donc recommandé de consulter un

professionnel de la santé avant d'incorporer la spiruline dans le régime alimentaire, surtout pour les personnes présentant des préoccupations médicales spécifiques.(99)

Comme tout complément alimentaire, elle ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et le patient devra être vigilant sur son automédication et d'éventuelles interactions médicamenteuses et demander ainsi l'avis d'un professionnel de santé.

### **5.3 Effets indésirables**

Depuis la naissance du dispositif de nutrivigilance et jusqu'au mois de février 2017, l'ANSES a reçu 49 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline. 10 d'entre eux ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité. Comme effet indésirable parmi ces 10 cas il y avait avec imputabilité très vraisemblable et vraisemblable, un œdème de Quincke, des troubles digestifs, une myosite, une insuffisance rénale. Avec une imputabilité possible il y avait un érythème polymorphe et cytolysé hépatique, un érythème et une hépatite. Et avec une imputabilité douteuse et exclu il y avait une hypercalcémie congénitale de l'enfant, une hypokaliémie et une pustulose exanthématique aiguë généralisée.

#### **Cas à l'étranger**

##### **En Europe**

En Europe plusieurs pays n'ont pas notifié d'effets indésirables avec ce genre de produit (Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre..). Ce fait s'explique car ils ne possèdent pas de dispositifs de nutrivigilance. En Allemagne, six signalements ont été rapportés, en Finlande il y a eu un cas de vomissement et diarrhée en 2013.

En Italie huit signalements ont été notifiés entre 2007 et 2015 avec principalement des céphalées, des paresthésies, une hépatite, une éruption cutanée et une hyperthyroïdie.

En République Tchèque, après ingestion d'un produit renfermant de la spiruline et la chlorelle un cas de sang dans les selles a été notifié en 2015.

## **Aux états unis et au canada**

L'ANSES a fait appel à la FDA et Santé Canada. La FDA n'a pas transmis d'informations. Cependant Santé Canada a notifié deux effets indésirables ayant lieu en 2010 avec principalement des troubles digestifs.

## **Cas rapportés dans la littérature :**

### **Rhabdomyolyse**

En Grèce un cas de rhabdomyolyse a été notifié avec une consommation de 3g/jour depuis 1 mois.

### **Hépatite**

Un cas d'hépatite a été publié au japon

### **Données précliniques**

La plupart des études chez l'animal n'ont pas montrés d'effets tératogènes lui donnant un statut GRAS (Generally recognized as safe) aux doses de consommation normales.

### **Phycocyanine-C**

La dose maximale dépourvue d'effet nocif observé (NOAEL en anglais pour No Observed Adverse Effect Level) de la phycocyanine C est de 5g/kg par voie orale et de 70 mg/kg par voie intra-péritonéale.

### **Données cliniques**

De manière générale la spiruline est plutôt bien tolérée.

## Conclusion

Plusieurs effets indésirables ont été signalés à travers les systèmes de nutrivigilance, de toxicovigilance et d'autres mécanismes de surveillance. Les quantités précises de spiruline consommées ne sont pas toujours connues, mais les troubles digestifs sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

Des études, à la fois précliniques et cliniques, ont été menées pour évaluer les effets de la spiruline. C'est surtout au cours des études cliniques que certains effets indésirables ont été notifiés.

En dehors du risque de contamination, la spiruline semble généralement sans danger pour la santé à des doses faibles, allant jusqu'à plusieurs grammes par jour.

Cependant, selon les données cliniques, seuls les individus souffrant de phénylcétonurie ou présentant un terrain allergique semblent être à risque comme vu plus haut. Pour la plupart des personnes, la consommation de 5g/jour de spiruline fournit entre 7 et 8,5 mg de bêta-carotène, sachant que la limite d'apport quotidienne recommandée en bêta-carotène est estimée à 7 mg/jour. Il est donc essentiel de prendre en compte ces facteurs individuels et de consulter un professionnel de la santé avant d'incorporer la spiruline de manière significative dans le régime alimentaire, surtout pour ceux présentant des conditions médicales spécifiques.

L'ANSES souligne que les produits à base de spiruline peuvent être exposés à des contaminations par des cyanotoxines, des bactéries ou des éléments traces métalliques comme vu plus haut. Par conséquent, il est recommandé de privilégier la consommation de produits faisant l'objet d'un contrôle rigoureux. Bien que le risque de contamination soit présent, le risque sanitaire global associé à la spiruline est considéré comme très faible. Cependant, dans un souci de précaution, l'ANSES estime qu'il est utile d'établir une dose maximale journalière afin de surveiller d'éventuels effets rares.

L'ANSES déconseille la consommation de spiruline aux personnes atteintes de phénylcétonurie, ainsi qu'à celles présentant des antécédents allergiques ou une vulnérabilité musculaire ou hépatique.



Il est également souligné que la spiruline n'est pas une source fiable de vitamine B12, car cette vitamine est principalement présente sous une forme inactive dans cette algue. Il est donc important de prendre en compte ces recommandations et de consulter un professionnel de la santé avant d'incorporer la spiruline de manière significative dans le régime alimentaire, en particulier pour les personnes présentant des conditions médicales spécifiques.

#### **5.4 Posologies**

Les doses journalières conseillées varient de 0,25 à 5 g(23). Néanmoins, un rapport de la National Library of Medicine des États-Unis recommande une consultation avec un professionnel de la santé pour déterminer la dose optimale adaptée à une condition spécifique. La dose quotidienne recommandée est d'environ 3g.

#### **5.5 Formes disponibles**

Les phycocyanines, en raison de leur couleur bleue éclatante, sont principalement utilisées comme colorant naturel comestible. En plus de la biomasse fraîche, plus de 75% des produits dérivés de la spiruline sont commercialisés sous forme séchée, tels que des poudres, des comprimés et des gélules. En outre, elles sont souvent transformées en extraits et incorporées dans des produits alimentaires variés tels que des pâtes, des biscuits, des glaces, des snacks, des muffins, des crackers, des barres, des biscuits, de la crème pâtissière, du pain, des smoothies, et d'autres produits alimentaires.

Algosource a développé deux produits, le Spirulysat et le Spirugrass. Le Spirulysat présente une concentration élevée en phycocyanine, tandis que le Spirugrass est un sous-produit du bioraffinage.

Cette diversité d'applications témoigne de la polyvalence de la spiruline en tant qu'ingrédient alimentaire, en plus de ses propriétés nutritionnelles.

#### **La spiruline comme additif alimentaire dans les aliments nutritionnels**

L'incorporation d'*Arthrospira platensis*, également connue sous le nom de spiruline, dans des produits tels que le yaourt ou le thé vert permet d'augmenter leurs valeurs nutritionnelles.

L'ajout de cette poudre à des produits de boulangerie améliore leur valeur nutritionnelle en augmentant les niveaux de vitamines et d'oligo-éléments, tout en maintenant une acceptation sensorielle satisfaisante.

La supplémentation en spiruline montre un effet stimulant pendant le processus de fermentation et de stockage de bactéries telles que *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, et *Lactobacillus casei*, entraînant ainsi une amélioration de la qualité des produits laitiers fermentés. La présence de phycocyanine influence également les valeurs de pH. L'ajout de 1% et 0,5% d'*Arthrospira platensis* augmente l'activité antioxydante du yaourt de 200% et 110%, respectivement.

La spiruline, riche en tocophérols, phénols, et phycocyanine, accroît l'activité antioxydante du fromage fondu. L'ajout de 1 à 2% de spiruline à la crème glacée a des effets bénéfiques sur sa texture et son point de fusion. En outre, l'ajout de 2% d'inuline et de 1% d'*Arthrospira platensis* à la crème glacée permet une réduction significative de 50% des matières grasses et de 25% du sucre.(16)

Enfin, l'incorporation de poudre d'*Arthrospira platensis* dans des jus de fruits ou de légumes entraîne une augmentation de l'endurance à l'effort et stimule le métabolisme. Ces différentes applications démontrent les multiples avantages nutritionnels et fonctionnels de la spiruline dans divers produits alimentaires.

Voici quelques exemples de formulations de spiruline que nous pouvons retrouver en officine :

## SUPERDIET (100)



DESCRIPTION	CONSEILS D'UTILISATION	PRÉCAUTIONS D'UTILISATION	COMPOSITION
-------------	------------------------	---------------------------	-------------

Spiruline (algue entière)\* (@sulfites) - Gélule d'hydroxypropylméthylcellulose - Anti-agglomérant : talc  
\* Ingrédient issu de l'agriculture biologique.

	Pour 1 gélule	Pour 2 gélules	Pour 4 gélules
Spiruline ( <i>Spirulina platensis</i> (Gomont) Geitler)	368 mg	735 mg	1470 mg
dont Protéines	0,211 g**	0,423 g**	0,846 g**

\*\* quantité moyenne

DESCRIPTION	CONSEILS D'UTILISATION	PRÉCAUTIONS D'UTILISATION	COMPOSITION
-------------	------------------------	---------------------------	-------------

QUI ? Adultes et adolescents de plus de 12 ans (se référer aux précautions d'emploi).  
QUAND ? De préférence le matin.  
COMMENT ? 4 gélules par jour avec un grand verre d'eau.



DESCRIPTION	CONSEILS D'UTILISATION	PRÉCAUTIONS D'UTILISATION	COMPOSITION
-------------	------------------------	---------------------------	-------------

Spiruline\* (algue entière) (@sulfites naturellement présents).  
\* Ingrédient issu de l'agriculture biologique.

	1 cuillère à café
Spiruline ( <i>Spirulina Platensis</i> )	4,2 g
protéines	2,5 g**

\*\* quantité minimum

DESCRIPTION	CONSEILS D'UTILISATION	PRÉCAUTIONS D'UTILISATION	COMPOSITION
-------------	------------------------	---------------------------	-------------

Bien agiter le sachet avant la prise. 1 cuillère à café par jour (soit environ 4,2 g) à mélanger dans l'aliment de votre choix type yaourt. Bien refermer le sachet après ouverture. A conserver dans un endroit frais et sec à l'abri de la lumière.

## ARKOGELULE (101)



### Composition

#### Détail des ingrédients

- Poudre (Totum intégral) de thalle de spiruline BIO (*Spirulina platensis*)
- GELULE 100% VEGETALE (dérivé de cellulose)

#### Information nutritionnelle moyenne

	Pour 3 gélules
Poudre de thalle de Spiruline	1176 mg

### Conseils d'utilisation

#### Posologie

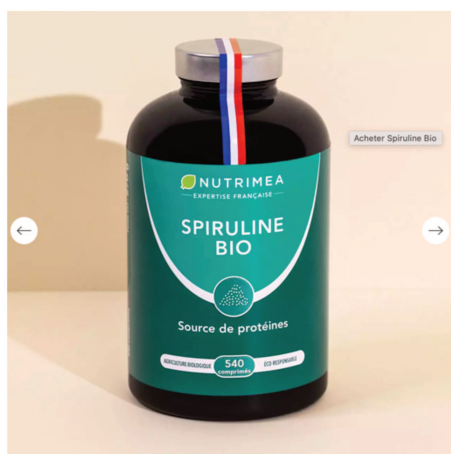
Voie orale. À partir de 6 ans.

- Prendre 3 gélules par jour au moment des repas avec un grand verre d'eau.

#### Recommandations d'usage

- Déconseillé aux personnes sensibles à l'iode.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.
- Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants.
- À conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

## NUTRIMEA(102)



Bienfaits	Composition	Posologie	Associations	Etudes scientifiques																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ingrédients</th> <th>Quantité pour 3 comprimés</th> <th>Valeurs Nutritionnelles de Référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poudre de spiruline bio</td> <td>1500 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>dont protéines</td> <td>900 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>dont vitamine B6 (pyridoxine)</td> <td>276 µg</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>dont vitamine B12 (cyanocobalamine)</td> <td>2,4 µg</td> <td>96%</td> </tr> <tr> <td>dont vitamine D</td> <td>3,15 µg</td> <td>63%</td> </tr> <tr> <td>dont vitamine K</td> <td>19,5 µg</td> <td>26%</td> </tr> </tbody> </table>					Ingrédients	Quantité pour 3 comprimés	Valeurs Nutritionnelles de Référence	Poudre de spiruline bio	1500 mg		dont protéines	900 mg		dont vitamine B6 (pyridoxine)	276 µg	20%	dont vitamine B12 (cyanocobalamine)	2,4 µg	96%	dont vitamine D	3,15 µg	63%	dont vitamine K	19,5 µg	26%
Ingrédients	Quantité pour 3 comprimés	Valeurs Nutritionnelles de Référence																							
Poudre de spiruline bio	1500 mg																								
dont protéines	900 mg																								
dont vitamine B6 (pyridoxine)	276 µg	20%																							
dont vitamine B12 (cyanocobalamine)	2,4 µg	96%																							
dont vitamine D	3,15 µg	63%																							
dont vitamine K	19,5 µg	26%																							
<p>Ingrédients (3 comprimés) : 1500 mg d'algue Spiruline* (<i>Arthrospira platensis</i>) dont 900 mg de protéines.</p> <p>*Ingrédient issu de l'Agriculture Biologique.</p>																									

## LES 3 CHENES (103)



Description	Composition	Conseils d'utilisation
<p><b>Conseils d'utilisation</b></p> <p>Prendre 2 à 6 comprimés par jour avec un grand verre d'eau. Programme de 15 jours renouvelable plusieurs fois dans l'année.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>Se conformer aux conseils d'utilisation. Tenir hors de la portée des jeunes enfants. À utiliser dans le cadre d'une alimentation diversifiée et d'un mode de vie sain.</p>		

Description	Composition	Conseils d'utilisation										
<p><b>INGRÉDIENTS</b></p> <p>SPIRULINE de production Biologique (contient naturellement des <b>SULFITES</b>).</p> <p><b>APPORTS NUTRITIONNELS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pour 6 comprimés</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Spiruline</td> <td>3 000 mg</td> </tr> <tr> <td>Dont phycocyanine (10%)</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>Dont chlorophylle (1%)</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td>Dont protéines (60%)</td> <td>1800 mg</td> </tr> </tbody> </table>				Pour 6 comprimés	Spiruline	3 000 mg	Dont phycocyanine (10%)	300 mg	Dont chlorophylle (1%)	30 mg	Dont protéines (60%)	1800 mg
	Pour 6 comprimés											
Spiruline	3 000 mg											
Dont phycocyanine (10%)	300 mg											
Dont chlorophylle (1%)	30 mg											
Dont protéines (60%)	1800 mg											

## Lero (104)



COMPOSITION		
Analyse par comprimé		VNR*
<i>Spirulina platensis</i> (gomont) Geitler <sup>1</sup>	450 mg	—

\* VNR = valeurs nutritionnelles de référence  
<sup>1</sup>issus de l'agriculture biologique

## 5.6 Qualité

### 5.6.1 Méthodes de séchage

Afin de traiter la spiruline, le séchage au four fait partie de l'une des méthodes les plus utilisées mais la perte d'eau ainsi que la température au cours du processus de séchage sont capables de créer des dommages aux molécules thermosensibles et ainsi diminuer le nombre et la qualité des composés comparé au produit d'origine.

La lyophilisation permet d'obtenir des produits déshydratés ayant une meilleure qualité, en évitant les dommages thermiques à la matière première. Par cette technique, les basses températures et l'état solide de l'eau permettent de protéger la structure primaire cependant le séchage est coûteux et long. Cependant la lyophilisation pourrait nuire à la fonction antioxydante de la spiruline en agissant sur des molécules bioactives.

La congélation est également utilisée par les industriels. Ils utilisent ici la congélation rapide, avec des températures de refroidissement allant de -30 à -40 °C, afin d'éviter que l'augmentation du volume d'eau endommage les parois cellulaires, entraînant des lésions dans les membranes et ainsi la fuite de solutés.

En diminuant la taille des cristaux de glace grâce au refroidissement rapide, la membrane est conservée même pendant la congélation. La composition chimique de la matière première pouvant être affectée par le mode de conservation, ces dernières peuvent être dotées de quantités et de qualités différentes.

C'est avec le séchage au four que l'activité antioxydante est la plus basse, ensuite vient la congélation et ensuite la biomasse fraîche.

### **Protéines totales et molécules antioxydantes dans les échantillons d'*A. Platensis***

Les protéines solubles, de phénols et d'acide ascorbique présents dans l'échantillon congelé étaient plus importantes que celles de la biomasse fraîche. Cela serait dû à la dégradation de la membrane cellulaire causée par la baisse de température. La lyophilisation n'a pas entraîné de différence concernant la quantité de protéines tandis que le séchage au four à entraîner

une réduction de 35% comparée à la biomasse fraîche. Dans l'échantillon séché au four et dans l'échantillon lyophilisé, la quantité d'acide ascorbique était inférieure à celle de la biomasse fraîche et congelée, au contraire la quantité d'acide déhydroascorbique était plus importante. L'acide ascorbique, polaire, est un antioxydant hydrophile et sa dégradation varie en fonction de l'humidité et de la température.

Donc la biomasse fraîche et congelée conserve au mieux les molécules antioxydantes de la spiruline. (105)

### **5.6.2 Méthodes de stockage**

Les caroténoïdes sont naturellement présents dans les algues, la spiruline contient principalement du beta carotène et de la cryptoxanthine et de la zéaxanthine. Les caroténoïdes permettent la récupération de la lumière et protègent des dommages cellulaires causés par la photooxydation. Ces composés sont plutôt lipophiles ce qui explique leur localisation dans les membranes et autres compartiments lipophiles. La faible valeur de beta carotène dans la spiruline séchée serait dû à la dégradation chimique du beta carotène lors de son séchage et de son stockage. Il est sensible à l'oxygène car il possède un degré important d'insaturation.

La concentration la plus importante en flavonoïdes a été découverte dans la biomasse lyophilisée avec une quantité 40% supérieure à la biomasse fraîche. La lyophilisation possède donc un effet positif sur la concentration en flavonoïdes. Tous les échantillons sauf ceux séchés au four, contiennent les deux flavanols, la quercétine et le kaempférol et la catéchine flavanol est introuvable dans l'échantillon lyophilisé.(105)

### **5.6.3 Conservation de la capacité antioxydante**

L'activité de piégeage est la plus élevée dans la biomasse fraîche et lyophilisée. Il existe une relation positive entre le piégeage des radicaux et la concentration des caroténoïdes. Ainsi les caroténoïdes ont des propriétés antioxydantes. La capacité antioxydante totale (TAC) dans l'échantillon séché au four, était diminuée comparé à celle de la biomasse fraîche tandis que dans la spiruline congelée et lyophilisée la diminution du TAC était moins importante (6% et 14%).

L'acide caféique étant un des plus importants antioxydants parmi les acides hydroxycinnamiques n'a été retrouvé que dans la biomasse fraîche et congelée.

#### **5.6.4 La fédération des spiruliniers de France**

Il s'agit d'un ensemble de producteurs de spiruline réunis. Elle est née en 2009. Elle repose sur une démarche qualitative et permet un accompagnement de la profession. Elle permet :

- D'Améliorer la connaissance du produit et sa valorisation par des labels.
- D'Apporter un soutien aux producteurs à travers la recherche et la formation.
- D'Encourager la consommation de spiruline dans une démarche saine.

La FSF permet une maîtrise de la culture de spiruline. C'est un réseau de producteurs solidaires. Elle permet de rendre plus professionnel le métier ainsi que de garder des liens entre ses adhérents. Ses adhérents comprennent un ensemble de paysan(ne)s dans des fermes aquacoles à taille humaine. La spiruline qu'ils produisent est de haute qualité nutritionnelle et gustative.(106)

#### **5.6.5 Conclusion**

*A.platensis* est un complément alimentaire important par le fait de ses composés bioactifs naturels dont les caroténoïdes, les tocophérols, l'acide ascorbique et les dérivés de la chlorophylle ayant des propriétés antioxydantes. La spiruline possède une valeur fonctionnelle qui diffère en fonction des méthodes de transformation utilisées pour sa conservation. Il est difficile de déterminer la meilleure méthode. Le traitement de la biomasse peut entraîner des pertes de la qualité de la spiruline. Ainsi il est important de tenir compte de ces aspects sur les sites de production tout comme au cours de sa commercialisation pour avoir des produits à base de spiruline de bonne qualité nutritives.



## **6 CONCLUSION**

D'après les études scientifiques existantes la spiruline possède de nombreuses vertus et serait l'aliment miracle du XXI-ème siècle. Ce serait un complément alimentaire complet qui posséderait tout ce dont a besoin le corps humain par sa composition nutritionnelle. Mais il est important de rappeler qu'à l'heure actuelle, il y a peu d'études sur la spiruline et que la plupart ont été faites sur l'animal et non sur l'être humain. A travers les études disponibles, divers avantages pour la santé liés aux activités biologiques de la spiruline ont été identifiés, ouvrant la voie à son utilisation dans divers secteurs tels que l'industrie alimentaire, cosmétique et pharmaceutique. Néanmoins, de nouvelles études sont nécessaires pour prouver l'efficacité de la spiruline dans ces nombreux domaines d'application.

Elle est utilisée en remplacement des aliments d'origine animale ou végétale en raison de son profil nutritionnel exceptionnel, notamment sa richesse en protéines. A ce titre, Elle est aussi utilisée pour lutter contre la malnutrition dans les pays pauvres.

La spiruline présente un potentiel considérable pour devenir un aliment majeur à l'avenir. De nombreux produits alimentaires ont été créés en utilisant la spiruline, et chaque année voit une augmentation du nombre de nouveaux aliments intégrant cette ressource précieuse. Cependant, il est important aussi de rappeler que la spiruline en tant que complément alimentaire, doit être utilisé à bon escient et ne doit pas se substituer à une alimentation équilibrée.

Elle est actuellement surtout utilisée par les sportifs à des fins de récupération ainsi que de complémentation.

La spiruline fait partie des cyanobactéries qui a le plus suscité d'intérêt par les chercheurs. La Production de la spiruline est encore cantonnée à quelques régions ainsi les industriels militent pour une production plus large.

De ce fait, il est important de vérifier l'origine de la spiruline que l'on achète avec un circuit contrôlé tout au long de sa production : du début à la fin. Une spiruline dont la provenance est incertaine n'auras pas les mêmes propriétés nutritionnelles que celle qui entièrement contrôlé et peut présenter des risques de contaminations et de présence de toxines dommageables pour la santé.

Face à ce marché émergent, le pharmacien d'officine joue ainsi un rôle primordial à travers ses conseils et son accompagnement des patients. Il est ainsi un acteur incontournable pour la sécurisation du produit et de la sécurisation de son circuit de distribution, gage de qualité,

mais également, un gardien vigilant de l'utilisation de ce produit en adéquation avec l'état de santé du patient/consommateur.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie  
FORESTIER Christiane

Le Président du Jury,  
ROSSARY Adrien

# Références Bibliographiques

1. Nicoletti M. Microalgae Nutraceuticals. Foods. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2016;5(3):54. DOI: 10.3390/foods5030054
2. Grosshagauer S, Kraemer K, Somoza V. The True Value of Spirulina. J Agric Food Chem. 2020;68(14):4109-15. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b08251
3. Spínola MP, Costa MM, Prates JAM. Digestive Constraints of *Arthrospira platensis* in Poultry and Swine Feeding. Foods. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;11(19):2984. DOI: 10.3390/foods11192984
4. Sudhakar K, Rana RS. Spirulina – From growth to nutritional product: A review. Trends Food Sci Technol. 2017;69:157-71. DOI: 10.1016/j.tifs.2017.09.010
5. AlFadhly NKZ, Alhelfi N, Altemimi AB, Verma DK, Cacciola F. Tendencies Affecting the Growth and Cultivation of Genus Spirulina: An Investigative Review on Current Trends. Plants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;11(22):3063. DOI: 10.3390/plants11223063
6. Histoire de la spiruline. [En ligne]. WEST SPIRULINE [cité le 4 févr 2024].
7. [En ligne]. Spirulina-WORLD-Program - SPIRULINA for reducing Malnutrition - Histoire du Lac TEXCOCO (Rev.: novembre 2005) [cité le 29 janv 2024]. Disponible: <http://spirulina.online.fr/cd-cfppa/4texcocoFR.htm>
8. Siva Kiran RR, Madhu GM, SV S. Spirulina in combating Protein Energy Malnutrition (PEM) and Protein Energy Wasting (PEW) - A review. 18 févr 2016. DOI: 10.13140/RG.2.1.3149.0325
9. Adjali A, Clarot I, Chen Z, Marchioni E, Boudier A. Physicochemical degradation of phycocyanin and means to improve its stability: A short review. J Pharm Anal. 2022;12(3):406-14. DOI: 10.1016/j.jpha.2021.12.005
10. Ai X, Yu P, Li X, Lai X, Yang M, Liu F, et al. Polysaccharides from *Spirulina platensis*: Extraction methods, structural features and bioactivities diversity. Int J Biol Macromol. 2023;231:123211. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123211
11. Spiruline France [En ligne]. 29 déc 2023. Qu'est-ce que la spiruline ? [cité le 24 avr 2024]. Disponible: <https://www.spirulinefrance.fr/spiruline>
12. AlFadhly NKZ, Alhelfi N, Altemimi AB, Verma DK, Cacciola F, Narayanankutty A. Trends and Technological Advancements in the Possible Food Applications of Spirulina and Their Health Benefits: A Review. Molecules. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;27(17):5584. DOI: 10.3390/molecules27175584
13. ElFar OA, Billa N, Lim HR, Chew KW, Cheah WY, Munawaroh HSH, et al. Advances in delivery methods of *Arthrospira platensis* (spirulina) for enhanced therapeutic outcomes. Bioengineered. Taylor & Francis; 2022;13(6):14681-718. DOI: 10.1080/21655979.2022.2100863
14. Louvel S. La spiruline: intérêts humanitaires et thérapeutiques.

15. Vonshak A. *Spirulina Platensis Arthrospira: Physiology, Cell-Biology And Biotechnology*. CRC Press; 2002.
16. Gentscheva G, Nikolova K, Panayotova V, Peycheva K, Makedonski L, Slavov P, et al. Application of *Arthrospira platensis* for Medicinal Purposes and the Food Industry: A Review of the Literature. *Life*. 2023;13(3):845. DOI: 10.3390/life13030845
17. Shabana Kouser A, Arabi M. *Spirulina, An overview*. 2012;4(3):7.
18. Eriksen NT. Production of phycocyanin—a pigment with applications in biology, biotechnology, foods and medicine. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2008;80(1):1-14. DOI: 10.1007/s00253-008-1542-y
19. Universalis E. *Encyclopædia Universalis [En ligne]*. ALGUES : La théorie de l'endosymbiose et l'acquisition de la photosynthèse par les eucaryotes [cité le 29 janv 2024]. Disponible: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/algues/4-la-theorie-de-l-endosymbiose-et-l-acquisition-de-la-photosynthese-par-les-eucaryotes/>
20. Dranseikienė D, Balčiūnaitė-Murzienė G, Karosienė J, Morudov D, Juodžiukynienė N, Hudz N, et al. Cyano-Phycocyanin: Mechanisms of Action on Human Skin and Future Perspectives in Medicine. *Plants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2022;11(9):1249. DOI: 10.3390/plants11091249
21. Ciferri O. *Spirulina, the edible microorganism*. *Microbiol Rev*. 1983;47(4):551-78. DOI: 10.1128/mr.47.4.551-578.1983
22. Hausse de la production de spiruline et baisse de celle d'algues. [En ligne]. 2022.
23. Fernandes R, Campos J, Serra M, Fidalgo J, Almeida H, Casas A, et al. Exploring the Benefits of Phycocyanin: From *Spirulina* Cultivation to Its Widespread Applications. *Pharmaceuticals. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2023;16(4):592. DOI: 10.3390/ph16040592
24. Pérez-Rico DA, Alarcón-Jiménez JL, González-Morales E, Guerra-Álvarez LF, Ramírez-Vázquez JC, Gutiérrez-Pulido H, et al. Phycocyanin Thermo-photostability: An Accelerated Life-test Analysis. *J Mex Chem Soc. Sociedad Química de México A.C.*; 2020;64(3):218-29. DOI: 10.29356/jmcs.v64i3.115
25. Heussner AH, Mazija L, Fastner J, Dietrich DR. Toxin content and cytotoxicity of algal dietary supplements. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;265(2):263-71. DOI: 10.1016/j.taap.2012.10.005
26. Krienitz L, Ballot A, Kotut K, Wiegand C, Pütz S, Metcalf JS, et al. Contribution of hot spring cyanobacteria to the mysterious deaths of Lesser Flamingos at Lake Bogoria, Kenya. *FEMS Microbiol Ecol*. 2003;43(2):141-8. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2003.tb01053.x
27. [En ligne]. Identification of anatoxins in blue-green algae food supplements using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. - Université Clermont Auvergne [cité le 31 janv 2024]. Disponible: <https://catalogue-bu.uca.fr>

28. 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.* 2014;337(1):44-52. DOI: 10.1016/j.crv.2013.11.004
29. Falquet J. THE NUTRITIONAL ASPECTS OF SPIRULINA. Disponible: <https://cryooh.com/wp-content/uploads/2023/03/SCIENTIFIC-REFERENCE-spirulina-ENERGYbits-amino-acid-profile-and-nutrients.pdf>
30. Jung F, Braune S, Jung CHG, Krüger-Genge A, Waldeck P, Petrick I, et al. Lipophilic and Hydrophilic Compounds from *Arthrospira platensis* and Its Effects on Tissue and Blood Cells—An Overview. *Life. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2022;12(10):1497. DOI: 10.3390/life12101497
31. Kelly Moorhead and Bob Capelli, with Dr. Gerald. spirulina nature's superfood. 2nd edition. Cyanotech Corporation; 2006.
32. ResearchGate [En ligne]. Fig. (1). Chemical structure of C-phycocyanin. [cité le 25 avr 2024]. Disponible: [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-C-phycocyanin\\_fig1\\_236095734](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-C-phycocyanin_fig1_236095734)
33. Ismail Md, Hossain MdF, Tanu AR, Shekhar HU. Effect of Spirulina Intervention on Oxidative Stress, Antioxidant Status, and Lipid Profile in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1-7. DOI: 10.1155/2015/486120
34. Chaouachi M, Gautier S, Carnot Y, Guillemot P, Pincemail J, Moison Y, et al. Spirulina supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, inflammation and skeletal muscle damage in elite rugby players. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(6):1151-63. DOI: 10.1111/jhn.13014
35. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:1-31. DOI: 10.1155/2014/360438
36. Comporti M, Signorini C, Arezzini B, Vecchio D, Monaco B, Gardi C. Les F<sub>2</sub>-isoprostanes ne sont pas seulement des marqueurs du stress oxydatif. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(3):247-56. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.004
37. Ju H-Q, Lin J-F, Tian T, Xie D, Xu R-H. NADPH homeostasis in cancer: functions, mechanisms and therapeutic implications. *Signal Transduct Target Ther.* Nature Publishing Group; 2020;5(1):1-12. DOI: 10.1038/s41392-020-00326-0
38. Barnes, Peter J. Nuclear factor- $\kappa$ B. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997;29(6):867-70. DOI: 10.1016/S1357-2725(96)00159-8
39. Radha G, Raghavan SC. BCL2: A promising cancer therapeutic target. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* 2017;1868(1):309-14. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.06.004
40. Voie de signalisation JAK-STAT. Dans: Wikipédia [En ligne]. 22 nov 2023 [cité le 12 janv 2024]. Disponible: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Voie\\_de\\_signalisation\\_JAK-](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Voie_de_signalisation_JAK-)

41. Feng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2018;7(12):6124-36. DOI: 10.1002/cam4.1820
42. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol.* 2018;217(7):2291-8. DOI: 10.1083/jcb.201804161
43. Pei J, Pan X. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxitation. *Front Pharmacol. Frontiers;* 2023;14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1147414
44. Lu H-K, Hsieh C-C, Hsu J-J, Yang Y-K, Chou H-N. Preventive effects of *Spirulina platensis* on skeletal muscle damage under exercise-induced oxidative stress. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98(2):220-6. DOI: 10.1007/s00421-006-0263-0
45. Deng R, Chow T-J. Hypolipidemic, Antioxidant, and Antiinflammatory Activities of Microalgae *Spirulina*: Hypolipidemic, Antioxidant, and Antiinflammatory Activities of Microalgae *Spirulina*. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(4):e33-45. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00200.x
46. Trotta T, Porro C, Cianciulli A, Panaro MA. Beneficial Effects of *Spirulina* Consumption on Brain Health. *Nutrients.* 2022;14(3):676. DOI: 10.3390/nu14030676
47. Li Y. The Bioactivities of Phycocyanobilin from *Spirulina*. *J Immunol Res. Hindawi;* 2022;2022:e4008991. DOI: 10.1155/2022/4008991
48. Silva MROB da, M. da Silva G, Silva ALF da, Lima LRA de, Bezerra RP, Marques D de AV. Bioactive Compounds of *Arthrospira* spp. (*Spirulina*) with Potential Anticancer Activities: A Systematic Review. *ACS Chem Biol. American Chemical Society;* 2021;16(11):2057-67. DOI: 10.1021/acscchembio.1c00568
49. Lee J, Park A, Kim MJ, Lim H-J, Rha Y-A, Kang H-G. *Spirulina* Extract Enhanced a Protective Effect in Type 1 Diabetes by Anti-Apoptosis and Anti-ROS Production. *Nutrients.* 2017;9(12):1363. DOI: 10.3390/nu9121363
50. Calella P, Cerullo G, Di Dio M, Liguori F, Di Onofrio V, Gallè F, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *spirulina* in exercise and sport: A systematic review. *Front Nutr.* 2022;9:1048258. DOI: 10.3389/fnut.2022.1048258
51. [En ligne]. *Spirulina* lipopolysaccharides inhibit tumor growth in a Toll-like receptor 4-dependent manner by altering the cytokine milieu from interleukin-17/interleukin-23 to interferon- $\gamma$ ; - Université Clermont Auvergne [cité le 20 janv 2024]. Disponible: <https://catalogue-bu.uca.fr>
52. Nobari H, Gandomani EE, Reisi J, Vahabidelshad R, Suzuki K, Volpe SL, et al. Effects of 8 Weeks of High-Intensity Interval Training and *Spirulina* Supplementation on Immunoglobulin Levels, Cardio-Respiratory Fitness, and Body Composition of Overweight and Obese Women. *Biology. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2022;11(2):196. DOI: 10.3390/biology11020196

53. Zhang Y, Zhang Y, Wu W, Xu Y, Li X, Qiu Q, et al. Effects on Spirulina Supplementation on Immune Cells' Parameters of Elite College Athletes. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;14(20):4346. DOI: 10.3390/nu14204346
54. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci*. 2021;8(15):2004433. DOI: 10.1002/advs.202004433
55. Balachandran P, Pugh ND, Ma G, Pasco DS. Toll-like receptor 2-dependent activation of monocytes by Spirulina polysaccharide and its immune enhancing action in mice. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(12):1808-14. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.001
56. Vo T-S, Ngo D-H, Kang K-H, Park S-J, Kim S-K. The role of peptides derived from Spirulina maxima in downregulation of FcεRI-mediated allergic responses. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(11):2226-34. DOI: 10.1002/mnfr.201400329
57. The effects of immunostimulatory herbal supplements on autoimmune skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. Mosby; 2021;84(4):1051-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.037
58. Finamore A, Palmery M, Bensehaila S, Peluso I. Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial-Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly *Spirulina*. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1-14. DOI: 10.1155/2017/3247528
59. Hayashi T, Hayashi K, Maeda M, Kojima I. Calcium Spirulan, an Inhibitor of Enveloped Virus Replication, from a Blue-Green Alga *Spirulina platensis*. *J Nat Prod*. American Chemical Society; 1996;59(1):83-7. DOI: 10.1021/np960017o
60. Li Y, Ji N, Wang M, Pugh ND, Khan IA, Tan C. Immulina as an Immunostimulatory Supplement: Formulation and Pharmacological Studies. *Planta Med*. Georg Thieme Verlag KG; 2023; DOI: 10.1055/a-2156-4653
61. Pugh N, Ross SA, ElSohly HN, ElSohly MA, Pasco DS. Isolation of Three High Molecular Weight Polysaccharide Preparations with Potent Immunostimulatory Activity from *Spirulina platensis*, *Aphanizomenon flos-aquae* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Planta Med*. © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York; 2001;67(08):737-42. DOI: 10.1055/s-2001-18358
62. Qiao Q, Chen L, Li X, Lu X, Xu Q, Deng W, directeur. Roles of Dietary Bioactive Peptides in Redox Balance and Metabolic Disorders. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1-27. DOI: 10.1155/2021/5582245
63. [En ligne]. MAPK/JNK signalling: a potential autophagy regulation pathway | Bioscience Reports | Portland Press [cité le 4 févr 2024]. Disponible: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/35/3/e00199/56831/MAPK-JNK-signalling-a-potential-autophagy>
64. Mohammad M, Karim D, Mehdi M, Marziyeh S, Hadi S, Shila N, Contreras C, directeur. The Combinatory Effect of Spirulina Supplementation and Resistance Exercise on Plasma Contents of Adipolin, Apelin, Ghrelin, and Glucose in Overweight and Obese Men. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:1-9. DOI: 10.1155/2022/9539286

65. Hua P, Yu Z, Xiong Y, Liu B, Zhao L. Regulatory Efficacy of *Spirulina platensis* Protease Hydrolyzate on Lipid Metabolism and Gut Microbiota in High-Fat Diet-Fed Rats. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2018;19(12):4023. DOI: 10.3390/ijms19124023
66. [En ligne]. Structure and function of haemoglobins - ScienceDirect [cité le 14 janv 2024]. Disponible: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.uca.fr/science/article/pii/S1079979617302085>
67. Hatami E, Ghalishourani S-S, Najafgholizadeh A, Pourmasoumi M, Hadi A, Clark CCT, et al. The effect of spirulina on type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):883-92. DOI: 10.1007/s40200-021-00760-z
68. Ziyaei K, Abdi F, Mokhtari M, Daneshmehr MA, Ataie Z. Phycocyanin as a nature-inspired antidiabetic agent: A systematic review. *Phytomedicine.* 2023;119:154964. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154964
69. Seo Y-J, Kim K-J, Choi J, Koh E-J, Lee B-Y. *Spirulina maxima* Extract Reduces Obesity through Suppression of Adipogenesis and Activation of Browning in 3T3-L1 Cells and High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients.* 2018;10(6):712. DOI: 10.3390/nu10060712
70. Hernández-Lepe MA, Olivas-Aguirre FJ, Gómez-Miranda LM, Hernández-Torres RP, Manríquez-Torres J de J, Ramos-Jiménez A. Systematic Physical Exercise and *Spirulina maxima* Supplementation Improve Body Composition, Cardiorespiratory Fitness, and Blood Lipid Profile: Correlations of a Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Antioxidants.* 2019;8(11):507. DOI: 10.3390/antiox8110507
71. Hernández-Lepe MA, Wall-Medrano A, López-Díaz JA, Juárez-Oropeza MA, Luqueño-Bocardo OI, Hernández-Torres RP, et al. Hypolipidemic Effect of *Arthrospira (Spirulina) maxima* Supplementation and a Systematic Physical Exercise Program in Overweight and Obese Men: A Double-Blind, Randomized, and Crossover Controlled Trial. *Mar Drugs. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2019;17(5):270. DOI: 10.3390/md17050270
72. Golestani F, Mogharnasi M, Erfani-Far M, Abtahi-Eivari SH. The effects of spirulina under high-intensity interval training on levels of nesfatin-1, omentin-1, and lipid profiles in overweight and obese females: A randomized, controlled, single-blind trial. *J Res Med Sci.* 2021;26(1):10. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_1317\_20
73. Hernández-Lepe MA, López-Díaz JA, Juárez-Oropeza MA, Hernández-Torres RP, Wall-Medrano A, Ramos-Jiménez A. Effect of *Arthrospira (Spirulina) maxima* Supplementation and a Systematic Physical Exercise Program on the Body Composition and Cardiorespiratory Fitness of Overweight or Obese Subjects: A Double-Blind, Randomized, and Crossover Controlled Trial. *Mar Drugs.* 2018;16(10):364. DOI: 10.3390/md16100364
74. Gargouri M, Magné C, El Feki A. Hyperglycemia, oxidative stress, liver damage and dysfunction in alloxan-induced diabetic rat are prevented by *Spirulina* supplementation. *Nutr Res.* 2016;36(11):1255-68. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.09.011



75. Aissaoui O, Amiali M, Bouzid N, Belkacemi K, Bitam A. Effect of *Spirulina platensis* ingestion on the abnormal biochemical and oxidative stress parameters in the pancreas and liver of alloxan-induced diabetic rats. *Pharm Biol.* 2017;55(1):1304-12. DOI: 10.1080/13880209.2017.1300820
76. Rezaiyan M, Sasani N, Kazemi A, Mohsenpour MA, Babajafari S, Mazloomi SM, et al. The effect of spirulina sauce on glycemic index, lipid profile, and oxidative stress in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind clinical trial. *Food Sci Nutr.* 2023;11(9):5199-208. DOI: 10.1002/fsn3.3479
77. Torres-Duran PV, Ferreira-Hermosillo A, Juarez-Oropeza MA. Antihyperlipemic and antihypertensive effects of *Spirulina maxima* in an open sample of mexican population: a preliminary report. *Lipids Health Dis.* 2007;6(1):33. DOI: 10.1186/1476-511X-6-33
78. Janakiraman K. Role of *Spirulina*, a blue green algae on the glycemic status and lipid profile of diabetic rats. 2 févr 1993. DOI: 10.13140/2.1.2317.9528
79. Villalpando DM, Verdasco-Martín CM, Plaza I, Gómez-Rivas J, R de Bethencourt F, Villarroel M, et al. Beneficial Effects of *Spirulina* Aqueous Extract on Vasodilator Function of Arteries from Hypertensive Rats. *Int J Vasc Med.* Hindawi; 2020;2020:e6657077. DOI: 10.1155/2020/6657077
80. Machowiec P, Ręka G, Maksymowicz M, Pieciewicz-Szczęśna H, Smoleń A. Effect of *Spirulina* Supplementation on Systolic and Diastolic Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021;13(9):3054. DOI: 10.3390/nu13093054
81. Martínez-Sámano J, Torres-Montes de Oca A, Luqueño-Bocardo OI, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. *Spirulina maxima* Decreases Endothelial Damage and Oxidative Stress Indicators in Patients with Systemic Arterial Hypertension: Results from Exploratory Controlled Clinical Trial. *Mar Drugs.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2018;16(12):496. DOI: 10.3390/md16120496
82. Asghari A, Fazilati M, Latifi AM, Salavati H, Choopani A. A Review on Antioxidant Properties of *Spirulina*. 2016;3(1).
83. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: The Next Generation.
84. Mahmoud YI, Shehata AMM, Fares NH, Mahmoud AA. *Spirulina* inhibits hepatocellular carcinoma through activating p53 and apoptosis and suppressing oxidative stress and angiogenesis. *Life Sci.* 2021;265:118827. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118827
85. Jiang L, Wang Y, Liu G, Liu H, Zhu F, Ji H, et al. C-Phycocyanin exerts anti-cancer effects via the MAPK signaling pathway in MDA-MB-231 cells. *Cancer Cell Int.* 2018;18:12. DOI: 10.1186/s12935-018-0511-5
86. Liao G. Phycocyanin Inhibits Tumorigenic Potential of Pancreatic Cancer Cells: Role of Apoptosis and Autophagy. *Sci Rep.*
87. Liu Q, Huang Y, Zhang R, Cai T, Cai Y. Medical Application of *Spirulina platensis* Derived

- C-Phycocyanin. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2016;2016:7803846. DOI: 10.1155/2016/7803846
88. Ranga Rao A, Raghunath Reddy RL, Baskaran V, Sarada R, Ravishankar GA. Characterization of microalgal carotenoids by mass spectrometry and their bioavailability and antioxidant properties elucidated in rat model. *J Agric Food Chem.* 2010;58(15):8553-9. DOI: 10.1021/jf101187k
  89. Koníčková R, Vaňková K, Vaníková J, Vánová K, Muchová L, Subhanová I, et al. Anti-cancer effects of blue-green alga *Spirulina platensis*, a natural source of bilirubin-like tetrapyrrolic compounds. *Ann Hepatol.* 2014;13(2):273-83. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)30891-9
  90. Mishima T, Murata J, Toyoshima M, Fujii H, Nakajima M, Hayashi T, et al. Inhibition of tumor invasion and metastasis by calcium spirulan (Ca-SP), a novel sulfated polysaccharide derived from a blue-green alga, *Spirulina platensis*. *Clin Exp Metastasis.* 1998;16(6):541-50. DOI: 10.1023/a:1006594318633
  91. Pappas A, Tsiokanos A, Fatouros IG, Poulios A, Kouretas D, Goutzourelas N, et al. The Effects of *Spirulina* Supplementation on Redox Status and Performance Following a Muscle Damaging Protocol. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2021;22(7):3559. DOI: 10.3390/ijms22073559
  92. [En ligne]. La spiruline, une algue cultivée à Montauban qui fait des émules - ladepeche.fr [cité le 21 janv 2024]. Disponible: <https://www.ladepeche.fr/2024/01/17/la-spiruline-une-algue-cultivee-a-montauban-qui-fait-des-emules-11700770.php>
  93. Ouest-France. Ouest-France.fr [En ligne]. 30 juill 2023. Il produit de la spiruline bretonne et paysanne à Saint-Frégant [cité le 2 mai 2024]. Disponible: <https://www.ouest-france.fr/bretagne/saint-fregant-29260/il-produit-de-la-spiruline-bretonne-et-paysanne-a-saint-fregant-745eb336-2d53-11ee-ab1b-b89e07439292>
  94. [En ligne]. Antifatigue, anticholestérol, immunité... quels sont les bienfaits de la spiruline ? [cité le 2 mai 2024]. Disponible: <https://www.rtl.fr/actu/sante/antifatigue-anticholesterol-immunite-quels-sont-les-bienfaits-de-la-spiruline-7900316882>
  95. CNEWS [En ligne]. 12 nov 2023. Voici les bienfaits de la spiruline [cité le 21 janv 2024]. Disponible: <https://www.cnews.fr/food/2023-11-12/voici-les-bienfaits-de-la-spiruline-1019914>
  96. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux « risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline ». [En ligne]. Saisine n° 2014-SA-0096; 2017.
  97. *Spirulina for the food and functional food industries.* *Food Res Int.* Elsevier; 2020;137:109356. DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109356
  98. Urala N, Lähteenmäki L. Attitudes behind consumers' willingness to use functional foods. *Food Qual Prefer.* 2004;15(7):793-803. DOI: 10.1016/j.foodqual.2004.02.008

99. VIDAL [En ligne]. Spiruline - Complément alimentaire [cité le 4 févr 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/spiruline.html>
100. [En ligne]. Spiruline Tonus & Vitalité Bio gélule - Superdiet [cité le 5 mai 2024]. Disponible: [https://www.superdiet.com/fr/p111\\_spiruline\\_bio\\_120\\_gelules.php](https://www.superdiet.com/fr/p111_spiruline_bio_120_gelules.php)
101. [En ligne]. Arkogélules® BIO Spiruline – Arkopharma [cité le 5 mai 2024]. Disponible: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bio-spiruline>
102. Nutrimea [En ligne]. Spiruline Bio française en comprimés : avis et achat [cité le 8 avr 2024]. Disponible: <https://www.nutrimea.com/fr/7-spiruline-bio-ab.html>
103. [En ligne]. Spiruline Vegan Bio - Les Trois Chênes - FR [cité le 5 mai 2024]. Disponible: <https://lestroischenes.com/produit/3-chenes/bio/tonus-immunite-bio/spiruline-vegan-bio/>
104. [En ligne]. 1 mars 2019. SPIRULINE - Complément Alimentaire à la spiruline - Léro [cité le 5 mai 2024]. Disponible: <https://www.lero.fr/spiruline/>
105. Papalia T, Sidari R, Panuccio MR. Impact of Different Storage Methods on Bioactive Compounds in *Arthrospira platensis* Biomass. *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;24(15):2810. DOI: 10.3390/molecules24152810
106. Présentation FSF - Fédération des Spiruliniers de France. [En ligne]. <https://www.spiruliniersdefrance.fr/> [cité le 9 févr 2024].

## Résumé

Les recherches sur la spiruline sont de plus en plus importantes surtout depuis les années 2000. Le travail de cette thèse consistait à collecter la plupart des connaissances scientifiques sur le sujet afin de donner le conseil pharmaceutique le plus adapté possible en officine. La spiruline agit au niveau cellulaire par ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et immunostimulantes principalement. Par ces actions, elle pourrait présenter une activité dans le diabète, les maladies cardiovasculaires comme la dyslipidémie et l'hypertension ainsi que dans le cancer et les maladies dégénératives. Cependant la plupart des études réalisées concernent les animaux, et très peu d'études ont été conduites chez l'Homme. Malgré ce manque de données, l'industrie pharmaceutique ou alimentaire propose de nombreuses formulations contenant de la spiruline sous différentes formes notamment en gélules, en comprimés. La posologie usuelle se situe entre 2 à 5g par jour par cure. Elle est utilisée par les sportifs pour la récupération, dans le pays pauvre pour la malnutrition. Elle possède très peu d'effets indésirables avec notamment des troubles digestifs et peu de contre-indications. Elle est ainsi de plus en plus vendue en officine de ce fait le conseil officinal en devient une priorité pour sa juste utilisation. Étant un complément alimentaire, elle vient en complément d'une alimentation équilibrée.

### Mots clés :

Spiruline

Conseil pharmaceutique

Antioxydante, anti-inflammatoire et immunostimulante

Troubles digestifs

Complément alimentaire

Récupération sportive

Malnutrition