

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 20 juin 2018

Par M **GOULAMABASSE Tessine Raza**

**LA SPIRULINE :
ACTIVITES THERAPEUTIQUES ET SON
INTERET DANS LA LUTTE CONTRE LA
MALNUTRITION A MADAGASCAR**

Membres du jury :

Président : **Dr SAHPAZ Sevser, Professeur de pharmacognosie**
Faculté de Pharmacie

Assesseur : **Dr BOCHU Christophe, Maître de conférences**
Faculté de Pharmacie

Membre extérieur : **Dr FOULON Eric, Docteur en pharmacie**
Pharmacie Carnot



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ☒ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

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

A Madame le Docteur SAHPAZ Sevser,

Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury. Toujours disponible et à l'écoute, vos conseils m'ont été précieux. Merci d'avoir pris du temps pour corriger ma thèse, je suis honoré de partager avec vous ce moment solennel qui clôture mes études.

A Monsieur le Docteur BOCHU Christophe,

Merci de vous être libéré pour faire partie de mon jury et juger mon travail malgré votre planning chargé.

Merci également de m'avoir soutenu depuis le début de mon parcours. Votre soutien et vos aides étaient un pilier pour moi tout au long de mon cursus.

A Monsieur le Docteur FOULON Eric,

Merci tout d'abord de m'avoir accueilli dans votre pharmacie, il y a quelques années déjà et de m'avoir appris et fait partager votre métier de pharmacien.

Merci pour vos conseils et votre soutien dans le domaine pharmaceutique et en particulier concernant la spiruline qui aboutit à cette thèse aujourd'hui.

Je tiens à dédier cette thèse,

A Madame le Docteur RAVELO Vololonavalona de m'avoir fait visiter et partager ses connaissances et son univers dans le domaine de la spiruline.
Merci à vous de m'avoir fait découvrir le « SPIRUSUD – ANTENNA » « Mana maitso ».

A mes parents, vous m'avez toujours soutenu, encouragé, supporté durant ces longues années d'études.
Merci à toute la famille d'avoir cru en moi et de m'avoir fait confiance.

Au CROI de m'avoir soutenu durant mes années d'études.

A Charmine de m'avoir énormément aidé à réaliser cette thèse.

A mon ami d'enfance Sitraka, de m'avoir fait découvrir le site d'étude.

Enfin, je souhaiterais remercier toute l'équipe de la Pharmacie Carnot ainsi que la Pharmacie du Chemin Rouge, Madame le Docteur FOULON Marie-Dominique, Alexis, Serina, Juliette, Chloé, Martin, Caroline, Stéphanie, Cécile et un clin d'œil à Antoine (qui m'a été d'une aide précieuse).

J'ai appris mon métier au contact de vous, quelle « dream team » sur laquelle je peux toujours compter et avec laquelle c'est un réel plaisir de travailler.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
1 LES CYANOBACTERIES.....	8
2 LA SPIRULINE	9
2.1 Morphologie et caractères généraux.....	9
2.2 Ultrastructure de la Spiruline	10
2.3 Cycle biologique de la Spiruline selon Balloni et al	12
2.4 Taxonomie	13
2.4.1 Classification.....	13
2.4.2 Spirulina et Arthrospira en tant que deux groupes distincts.....	14
2.4.3 Comparaison phylogénétique entre la <i>Spirulina</i> et <i>Arthrospira</i>	14
2.5 Répartition géographique	15
2.6 Conditions physiques et chimiques de croissance	15
2.7 Composition chimique de la Spiruline	16
2.7.1 Composition en protéines et acides aminés.....	17
2.7.2 Composition en lipides.....	19
2.7.2.1 Les acides gras	19
2.7.2.2 La fraction insaponifiable.....	20
a) Les stérols	20
b) Les terpènes.....	20
c) Les hydrocarbures saturés : paraffines.....	21
2.7.3 Composition en glucides.....	21
2.7.3.1 Glucides simples et polyols à petites molécules.....	21
2.7.3.2 Glucosanes aminés et Rhamnosannes aminés	21
2.7.3.3 Cyclitols	21
2.7.3.4 Glucides des parois cellulaires	22
2.7.3.5 Polysaccharides sulfatés.....	22
2.7.3.6 Immulina.....	23
2.7.4 Composition en acides nucléiques.....	23
2.7.5 Teneur en vitamines, minéraux et pigments	24
2.7.5.1 Les vitamines	24
a) Les vitamines hydrosolubles.....	24
b) Les vitamines liposolubles	25

c) Vitamine B12 et C.....	25
d) Vitamine A	26
e) Vitamine E	26
2.7.5.2 Sels minéraux et oligo – éléments.....	26
a) Fer	27
b) Zinc.....	28
c) Magnésium	28
d) Potassium.....	29
e) Sélénium.....	29
f) Iode.....	29
2.7.5.3 Pigments	30
a) Phycocyanine et β -carotène	30
b) Chlorophylle a.....	31
A. Les activités thérapeutiques de la spiruline	40
1 Effets neuroprotecteurs	40
2 Les activités antioxydantes, immunomodulatrices et anti-inflammatoires de la spiruline	46
2.1 Activité anti-oxydante	46
2.1.1 Etudes in vitro	46
2.1.2 Etudes chez l'animal	48
2.2 Activité immunomodulatrice	51
2.3 Activité anti-inflammatoire	52
3 La spiruline et le cholestérol	56
4 La Spiruline et le diabète	60
5 L'effet hépatoprotecteur de la spiruline.....	62
6 La Spiruline dans la maladie de Parkinson.....	64
7 L'activité anti-cancéreuse de la Spiruline	65
8 Activité anti-virale de la Spiruline.....	67
9 La Spiruline dans la spermatogenèse	71
10 Les propriétés antiplasmodiales de la Spiruline	72
11 Le rôle de la spiruline dans l'obésité.....	72
12 La Spiruline dans l'anémie et dans l'immunoscnescence chez les sujets âgés.....	73
13 L'activité antihypertenseur de la spiruline	76

14	La Spiruline et la vision : cataracte et la DMLA.....	78
15	La Spiruline en prévention dans la maladie cérébrale des petits vaisseaux ..	78
16	Autres effets bénéfiques de la spiruline	79
16.1	Effets antagonistes de la spiruline sur la toxicité de la deltaméthrine.....	79
16.2	La Spiruline dans le sport.....	79
16.3	Effets de la spiruline sur la peau, les cheveux et les ongles	80
16.4	Amincissant : action cosmétique de la spiruline	80
16.5	La Spiruline en tant que « bio-absorbant ».....	81
16.6	La Spiruline et l'écosystème.....	81
B.	Etudes toxicologiques.....	81
1	Recherche de toxiques minéraux	81
2	Recherche de toxiques organiques, mutagènes et tératogènes.....	82
3	Les cyanotoxines.....	82
4	Les réactions allergiques.....	83
5	Risques de surdosages	84
6	Avis de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail : ANSES	84
I.	GENERALITES SUR LA MALNUTRITION.....	87
1	Définitions et données épidémiologiques concernant la malnutrition	87
1.1	La malnutrition.....	87
1.2	Le kwashiorkor	88
1.3	Le marasme	89
1.4	Le kwashiorkor marastique	90
1.5	La malnutrition en chiffre	92
1.6	Diagnostic de la malnutrition : données anthropométriques.....	93
2	Aspects biologiques de la malnutrition	94
3	Les causes de la malnutrition dans les pays du tiers-monde	96
3.1	Causes immédiates.....	96
3.2	Causes sous-jacentes.....	96
3.2.1	Sécurité alimentaire des ménages.....	96
3.2.2	Services de santé, eau potable et assainissement	96
3.2.3	Les pratiques de soins	96
3.3	Causes fondamentales.....	97

II. LA PLACE DE LA SPIRULINE DANS LA LUTTE CONTRE LA MALNUTRITION A MADAGASCAR.....	97
1 Situation géographique de Madagascar	98
2 La politique et la population malgache	100
2.1 La politique malgache	100
2.2 La population malgache	101
3 Le contexte économique malgache	102
3.1 Les indicateurs économiques	102
3.2 Les principaux secteurs économiques	102
4 Le système de santé à Madagascar.....	103
4.1 Organisation.....	103
4.2 Politique de santé.....	105
4.3 ONG et les organisations internationales	105
4.3.1 GAVI Alliance : Global Alliance for Vaccines and Immunization	106
4.3.2 UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund : Fonds des Nations unies pour l'Enfance).....	106
4.3.3 UNFPA (United Nations Fund for Population Activities).....	106
4.3.4 Handicap International	106
4.3.5 PSI (Population Services International)	106
5 Suivi de la production artisanale de <i>Spirulina platensis</i> : cas du site de « Maninday-Toliara »	107
5.1 La « province » de Toliara.....	107
5.2 Le site d'étude : la ferme « SPIRUSUD-ANTENNA » « Mana maitso » ...	107
5.2.1 Présentation du site	108
5.2.2 Suivi biologique de la culture	108
5.2.2.1 Observation macroscopique.....	109
5.2.2.2 Observation microscopique	109
5.2.2.3 Milieu de culture	110
➤ Source de fer	110
➤ Source de phosphate.....	110
5.3 Les différentes étapes de la production de la spiruline : de la culture au conditionnement.....	111
5.3.1 Démarrage	111
5.3.2 Fertilisation et entretien.....	112

5.3.3	Récolte.....	112
5.3.3.1	La filtration.....	112
5.3.3.2	L'essorage et le pressage	113
5.3.3.3	L'extrusion	113
5.3.3.4	Le séchage.....	114
5.3.3.5	La pulvérisation et le conditionnement	115
5.4	Liste des producteurs de spiruline à Toliara.....	117
5.5	La place de la spiruline à Toliara.....	117
	CONCLUSION.....	119
	BIBLIOGRAPHIE.....	120

INTRODUCTION

Les cyanobactéries, anciennement appelées algues bleues, compte parmi l'une des plus anciennes formes de vie sur Terre et constitue l'essentiel des bactéries capables de photosynthèse et production d'oxygène. Dans ce groupe, existe le genre *Spirulina* ou *Arthrospira*, des cyanobactéries filamenteuses dont fait partie une bactérie particulièrement intéressante dénommée *Spirulina platensis* (ou *Arthrospira platensis*) plus connue sous le nom de algues spiruline.

Elle est consommée depuis les temps les plus reculées par diverses populations du monde (Tchad, Mexique, Inde). Selon la région on a pu décrire de nombreuses souches (Paracas, Lonar, ...).

La spiruline est présentée comme le meilleur aliment pour l'avenir « *the best food for the future* » lors de la conférence des Nations Unies sur l'Alimentation en 1974. Pour l'UNESCO, elle est considérée comme « l'aliment idéal et le plus complet de demain » et « l'une des meilleures sources de protéines » pour la FDA, la spiruline est mise en avant par plusieurs structures au sein de l'ONU et de l'OMS pour son utilisation dans la lutte contre la malnutrition aigüe dans le monde.

A Madagascar, bien que les tendances récentes soient en nette amélioration, l'UNICEF estime à 50% de la population le nombre d'enfant qui souffrent de problèmes de croissances liés à une malnutrition chronique. Parmi les solutions envisagées pour combattre ce fléau, les cyanobactéries et, plus particulièrement la spiruline, font aujourd'hui l'objet de recherches approfondies, auxquelles participent de nombreux organismes.

PARTIE I :

GENERALITES : LES CYANOBACTERIES ET LA SPIRULINE

1 LES CYANOBACTERIES (1)

Les cyanobactéries forment l'essentiel des bactéries capables de photosynthèse avec production d'oxygène. Elles peuvent être unicellulaires ou pluricellulaires; dans ce dernier cas, leurs cellules s'arrangent en amas de type colonies ou, le plus souvent, en filaments composés de cellules alignées. Ces filaments sont appelés trichomes.

Ce sont de vrais procaryotes, des organismes dépourvus de membrane nucléaire malgré leur système photosynthétique proche de celui des eucaryotes car contenant de la chlorophylle a et un photosystème II (PS-II). La taille des cellules de cyanobactéries se situe généralement entre 1 et 10 microns. Leur paroi est de type Gram – négatif classique.

Ce photosystème, ainsi que les pigments photosynthétiques, les pigments accessoires et les composants du transport d'électrons, sont inclus dans des membranes thylacoïdes comportant des granules dites « phycobilisomes ». Ces granules contiennent en particulier un pigment essentiel au transport de l'énergie vers le PS-II, la phycocyanine qui est une protéine contenant un groupement prostétique de type polypyrrrole et qui lui confère une couleur bleue, ainsi qu'une fluorescence rouge exceptionnellement efficace.

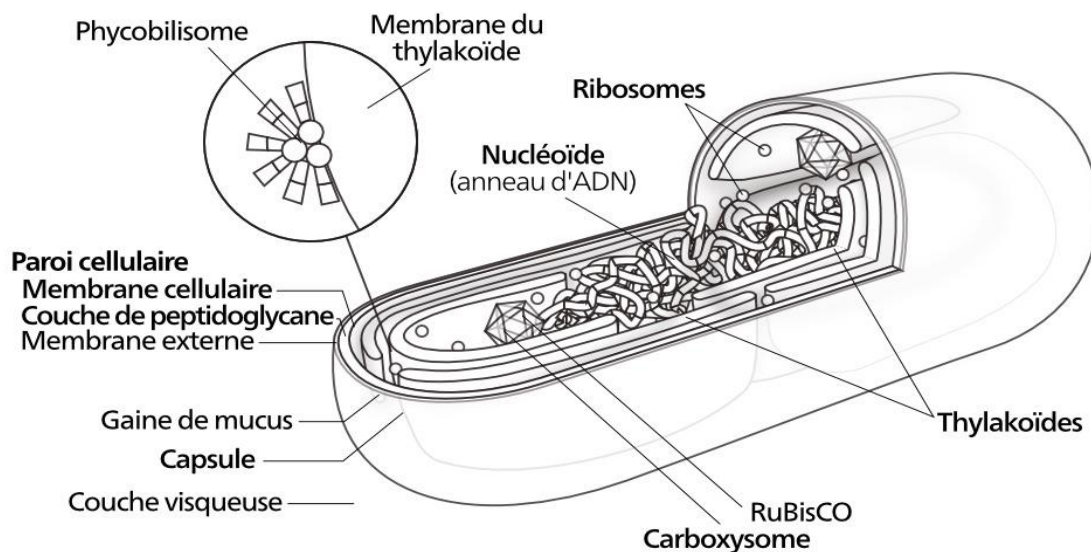


Figure 1 : Schéma de la structure d'une cyanobactérie

Les cyanobactéries assimilent le carbone à travers le cycle de Calvin et stockent énergie et carbone sous forme de glycogène. Elles varient considérablement dans leurs schémas métaboliques, mais ont en commun l'absence de cycle de Krebs complet.

Beaucoup de cyanobactéries, surtout parmi les filamenteuses, sont capables de réduire (« fixer ») l'azote de l'air, grâce à des structures spécialisées appelées hétérocystes.

Les cyanobactéries filamenteuses sont capables de se déplacer par glissement (jusqu'à 25 microns par seconde) grâce à des micro-fibres.

La reproduction se fait de façon asexuée par une scissiparité, soit elle se fait à travers des spores unicellulaires appelées coccospores, soit elle se fait à travers des filaments (division du filament en deux parties) ou à travers un hétérocyste (une cellule fixatrice d'azote, transparente, à paroi épaisse, qui se forme dans les filaments de certaines cyanobactéries).

2 LA SPIRULINE (2)

Faisant partie des cyanobactéries, les spirulines sont donc une des plus anciennes formes de vie « photosynthétique » apparue sur la terre il y a environ trois milliards et demi d'années. La spiruline est considérée souvent comme une algue planctonique microscopique. C'est en fait une bactérie appartenant aux cyanobactéries filamenteuses du genre *Arthrospira*, le plus souvent enroulée en spires d'où son nom commercial.

2.1 Morphologie et caractères généraux (3)

La spiruline est une cyanophycée microscopique d'une longueur moyenne d'environ 250µm. Elle est composée de filaments mobiles de 10 à 12µm de diamètre non ramifiés et enroulés en spirale, généralement en 6 ou 7 spires (**Figure 2**). Cette forme hélicoïdale lui donnant l'allure d'un minuscule ressort.



Figure 2 : Spiruline vue au microscope

Cependant, les spirulines présentent différentes formes. On trouve des formes spiralées classiques (**Figure 3A**), ondulées (**Figure 3B**) et parfois droites (**Figure 3C**). Cette particularité est en relation directe avec les conditions écologiques rencontrées dans leur habitat.

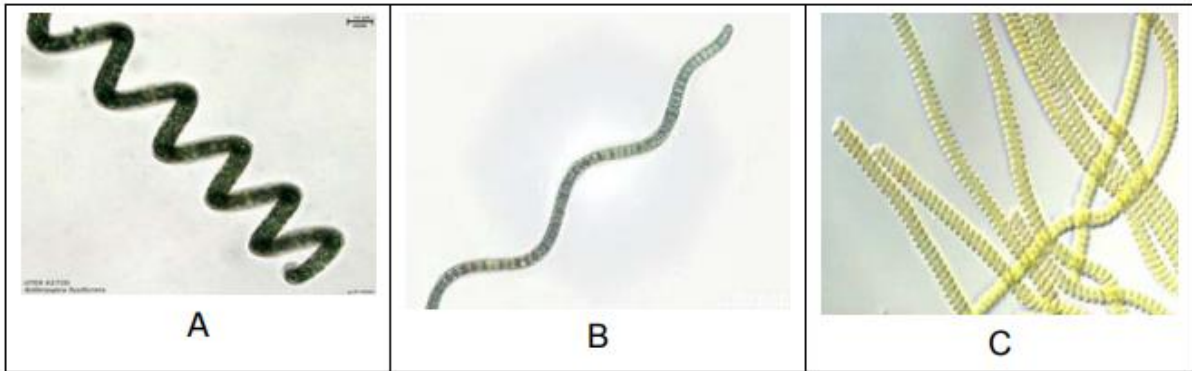


Figure 3 : Les différents aspect de la spiruline

Plus précisément, la spiruline est constituée de cellules transparentes empilées bout à bout formant ainsi un filament ou trichome. L'enroulement du trichome sur lui – même s'effectue suivant le sens des aiguilles d'une montre lorsqu'on regarde au-dessus de spirale. Les facteurs environnementaux tels la température aurait cependant une influence sur l'orientation de l'hélice (Muhling et al. 2003). Cette morphologie typique lui permet de se déplacer dans l'eau en adoptant le mouvement d'une vis.

Le système pigmentaire de la spiruline est constitué de chlorophylle a ; de pigments hydrosolubles, les phycobilines rouge (phycoérythrine) et bleu (phycocyanine) ; de caroténoïdes (β -carotène, cryptoxanthine).

2.2 Ultrastructure de la Spiruline (4)

L'organisation cellulaire de la *Spirulina platensis*, observée par microscopie électronique, est typique de celle des organismes procaryotes, étant dépourvu de morphologie limitée noyau et de plastides et affichant une enveloppe de type Gram-négatif externe, la paroi cellulaire (Marty et Busson, 1970 ; Van Eykelenburg, 1977 ; 1979 ; Tomaselli et al. 1993; Tomaselli et al., 1976). Les trichomes sont entourés d'une fine gaine difflente. La gaine a une épaisseur d'environ 0,5 μm et présente une structure en forme de filet fibrillaire (**Figure 4**).

Le matériau de la gaine, excrété à travers les pores situés sur la paroi cellulaire, amène à penser son implication dans le mouvement du filament (Van Eykelenburg, 1979).

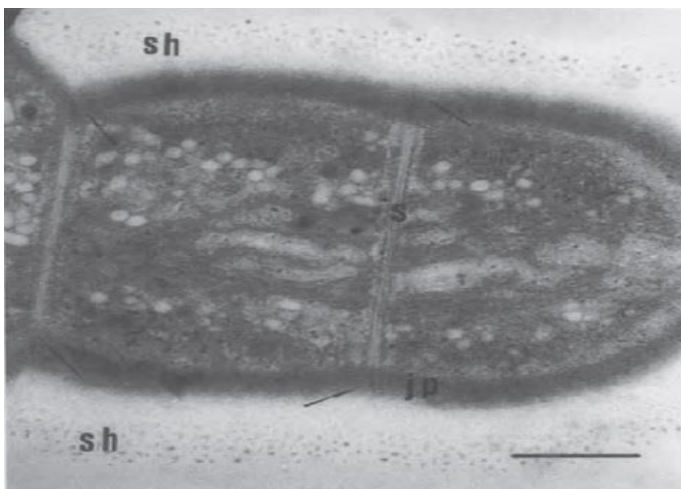
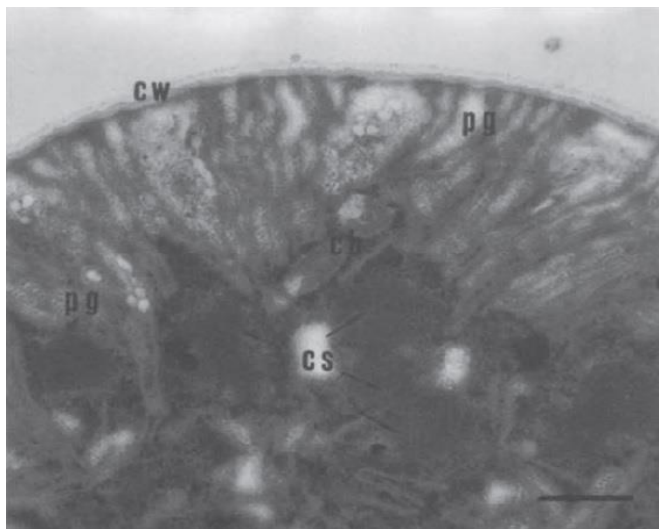


Figure 4 : Coupe longitudinale de l'*Arthrospira maxima* en microscopie électronique le long du trichome

(sh) « sheath » : gaine en forme de filet
(jp) : une seule rangée de pores de jonction
(s) : paroi transversale autour de la circonférence du trichome
La barre représente 0,5 μm .

La paroi cellulaire multicouche est mince, environ 40-60 nm, et possède une couche dense aux électrons qui est facilement détectable, correspondant au peptidoglycane (**Figure 5**).

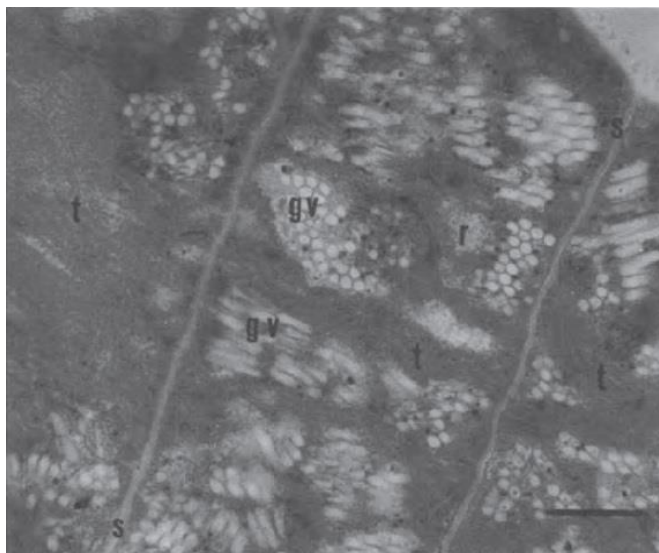


(**pg**) « polyglucan granules » :
accumulation de granules de
polyglucane
(**cs**) : carboxysomes dans la
région cytoplasmique centrale
(**cb**) « cylindrical bodies » : corps
cylindriques

Echelle : 0,5µm

Figure 5 : Coupe longitudinale de l'Arthrospira platensis en microscopie électronique montrant la paroi cellulaire multicouche (cw) « cell wall »

Les parois transversales sont régulièrement espacées et divisent le trichome en cellules, reliées par des plasmodesmes, elles sont formées par la croissance centripète et l'extension du peptidoglycane de la couche interne de la paroi cellulaire vers le centre de la cellule. Ainsi, les parois transversales forment une structure tripartite (**Figures 4 et 6**).



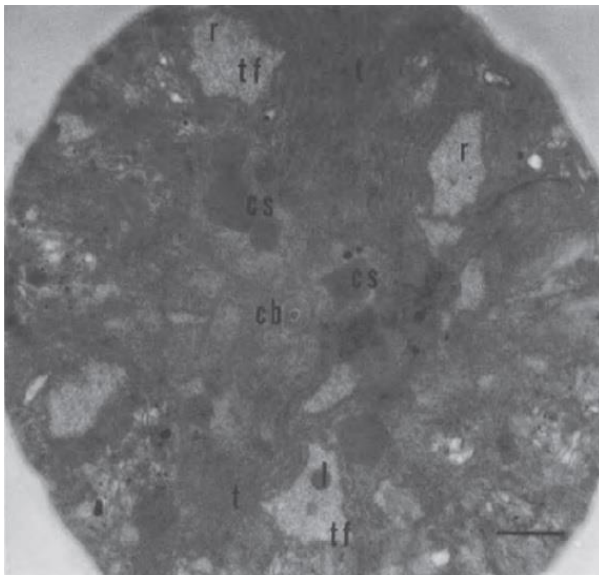
(**gv**) « gas vacuoles » :
vacuoles gazeuses en
abondance
(**t**) « thylakoid » : les faisceaux
des membranes thylakoïdes
(**r**) : ribosomes

Echelle : 0,5µm

Figure 6 : Coupe longitudinale de l'Arthrospira maxima en microscopie électronique montrant la division du trichome en cellules par une ou plusieurs parois transversale(s)

Ainsi, la distribution des pores dans la couche de peptidoglycane constitue un signe diacritique caractéristique de distinguer *Arthrospira* de la *Spirulina* (Castenholz, 1989)⁽⁴⁾. Juste au-dessous de la paroi cellulaire se trouve la membrane plasmique, entourant le cytoplasme, riche en inclusions subcellulaires typiques des cyanobactéries (Carr et Whitton, 1973, 1982; Fogg et al., 1973; Jensen, 1984, 1985; Stanier (Cohen-Bazire), 1988; Stolz, 1991). Ces inclusions ont un arrangement précis et une distribution à l'intérieur le cytoplasme (Tomaselli et al., 1993). La région périphérique de la cellule est caractérisée par un cytoplasme à faible densité électronique, principalement rempli de granules de polyglucane et de gaz vacuoles (figures 5 et 6).

Les zones dépourvus de thylakoïdes à faible densité électronique sont remplies de ribosomes et de fibrilles d'ADN. De petites gouttelettes lipidiques opaques aux électrons sont dispersées parmi les faisceaux de thylacoïdes et dans les zones sans thylacoïdes (**Figure 7**).



(t) : membranes thylakoïdes
(tf) « thylakoid – free » : membranes dépourvues de thylakoïdes remplies de ribosomes (r)
(l) « lipid droplets » : gouttelettes lipidiques
(cs) : carboxysomes dans la région nucléoplasmique centrale
(cb) « cylindrical body » : corps cylindriques dans la région nucléoplasmique centrale

Echelle : 0,5µm

Figure 7 : Coupe de l'*Arthrospira platensis* en microscopie électronique montrant l'organisation fine de la structure du cytoplasme.

2.3 Cycle biologique de la Spiruline selon Balloni et al (5)

A la maturité, le trichome forme des cellules spéciales appelées nécriides au niveau desquelles le trichome se brise en plusieurs morceaux. Ces morceaux donnent naissance à des cellules en courtes chaînes (2 à 4 cellules) appelées hormogonies. Les hormogonies vont croître en longueur par division binaire (chacune des cellules va donner deux cellules par scissiparité) et prendre la forme typique hélicoïdale.

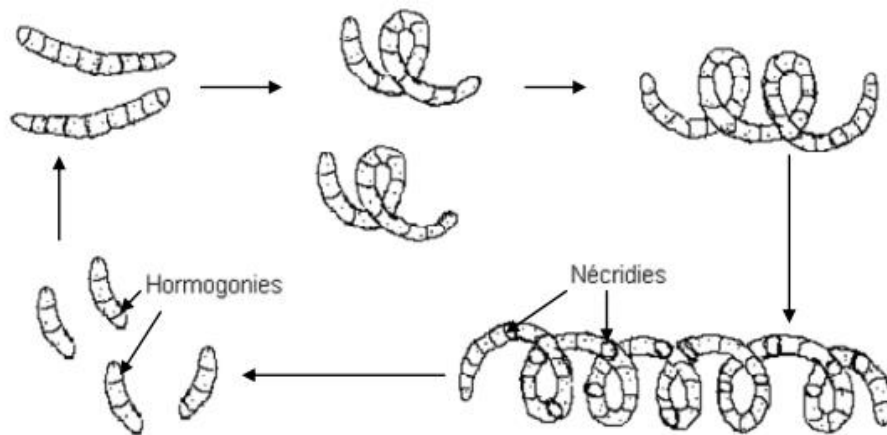


Figure 4 : Cycle biologique de la Spiruline

2.4 Taxonomie (6)

2.4.1 Classification

La spiruline était à l'origine considérée comme une algue. Cependant, en 1960 une claire distinction entre procaryote et eucaryote a été définie, basée sur la différence d'organisation cellulaire : les procaryotes regroupent les organismes dépourvus de compartiment cellulaire tandis que les eucaryotes regroupent ceux qui possèdent des organelles c'est à dire des nucléoles et des mitochondries (Durand-Chastel 1993). En 1962, Stanier et al (Stanier 1974 ; Stanier et Van Niel, 1962) constataient que cette algue bleu-verte était dépourvue de compartiments cellulaires, et donc faisait partie des procaryotes, ils proposaient de désigner ce microorganisme de «Cyanobactérie». Cette nouvelle désignation est finalement acceptée et figure pour la première fois au « Bergey's Manual of Determinative Bacteriology » en 1974 (Stanier 1974) in Durand-Chastel (1993).

On la classe donc selon Ripley Fox (Fox 1999) dans :

Règne Monera

Groupe ou Sous Règne Procaryotes

Embranchement des Cyanophyta

Classe des Cyanophyceae

Ordre des Nostocales (= Oscillatoriales)

Les Nostocales sont des cyanophycées filamenteuses, unisériées, ramifiées (fausses ramifications simples ou gémées) ou non ramifiées. Elles se multiplient le plus souvent par hormogonies pluricellulaires et parfois par akinètes.

Famille des Oscillatoriaceae

Les Oscillatoriaceae se caractérisent par : des trichomes cylindriques, unisériées, simples, qui sont atténués parfois à l'apex par une courbure ou par la présence d'une

coiffe, mais jamais en poils articulés. Les trichomes sont nus ou pourvus d'une gaine. Il n'y a pas de ramification et pas d'hétérocyste.

Genre Oscillatoria

Les trichomes sont libres, solitaires et dépourvus de gaine. Ils sont droits ou flexueux et parfois tordus en une hélice régulière.

Sous genre Spirulina

On peut considérer *Spirulina* comme sous genre d'*Oscillatoria* car elle diffère seulement par l'enroulement hélicoïdal du trichome. Chez *Spirulina*, les trichomes sont régulièrement enroulés en hélice plus ou moins serrée et leurs cloisons sont plus ou moins visibles.

Sous genre Arthrospira

Le trichome est de grande taille et les cloisons sont bien marquées.

2.4.2 Spirulina et Arthrospira en tant que deux groupes distincts (4)

L'opinion d'*Arthrospira* et de *Spirulina* en tant que deux genres distincts a été partagée par plusieurs auteurs plus récents (Desikachary, 1959 ; Rippka et al., 1981 ; Anagnostidis et Komarek, 1988).

La séparation entre ces deux genres a été affirmée à plusieurs reprises, sur la base de nombreuses caractéristiques telles que l'hélicité et la taille du trichome (Desikachary, 1959 ; Hindak, 1985), la structure de la paroi cellulaire et la structure des pores (Guglielmi et Cohen-Bazire, 1982a, 1982b), les vésicules gazeuses (Guglielmi et al., 1993), les thylakoïdes (Anagnostidis et Komarek, 1988), la motilité et la fragmentation du trichome (Anagnostidis et Komarek, 1988), teneur en G et C (Herdman et al., 1979) et la catalogue en oligonucléotide de l'ARNr 16S (Guglielmi et al., 1993; Giovannoni et al., 1988 ; 1992).

2.4.3 Comparaison phylogénétique entre la Spirulina et Arthrospira (7)

La relation phylogénétique entre les genres *Spirulina* et *Arthrospira* a été étudiée et comparée sur la base des séquences de l'ARNr 16S et du gène rpoC1. En effet, les génomes chloroplastiques de plusieurs espèces végétales ont été séquencés et ont révélé des gènes rpoA, rpoB et rpoC, qui codent pour des protéines homologues des sous-unités α , β , β' de l'ARN polymérase bactérienne. Le gène rpoC est habituellement scindées en rpoC1 et rpoC2 et rpoC1 code pour la sous-unité gamma de la cyanobactérie.

L'amplification, le séquençage et l'analyse de l'ARNr 16S et du gène rpoC1 ont été réalisés sur 84 souches. Ensuite, les arbres phylogénétiques ont été construits et comparés.

Le pourcentage de sites conservés, la teneur moyenne en G + C et l'identité de séquence pour le gène rpoC1 étaient respectivement de 49,7%, 47,7%, 76%-100%, significativement inférieurs à 79,4%, 55,6% et 91% -100% pour l'ARNr 16S.

La *Spirulina* et *Arthrospira* étaient des genres différents, le gène rpoC1 a plus d'avantage à distinguer les souches dans le même genre que celui du gène de l'ARNr 16S.

Tableau 1 : Comparaison sur la base des séquences de l'ARNr 16S et du gène rpoC1

Pourcentage	Sites conservés	Teneur moyenne en G + C	Identité de séquence
Gène rpoC1	49,7%	47,7%	76% - 100%
ARNr 16S	79,4%	55,6%	91% - 11%

2.5 Répartition géographique (5)

La Spiruline se développe préférentiellement dans des eaux chaudes, alcalines et riches en nutriments azotés et phosphorés. Plus communément, elle s'observe dans les eaux saumâtres, ainsi que dans les lacs salins de régions tropicales et semi-tropicales.

Son caractère thermophile et ses besoins importants en lumière limitent son aire de répartition à une bande intertropicale située environ entre 35° de latitude Nord et 35° de latitude Sud. Sa forte plasticité écologique permet de la retrouver à l'état naturel à la fois dans les lacs alcalins en Afrique (Tchad, Ethiopie, Tunisie), en Amérique latine (Mexique, Pérou), en Asie du Sud (Inde, Sri Lanka, Thaïlande). Cet organisme est dit ubiquiste. Il est cependant beaucoup moins abondant en Amérique du Nord et en Europe.

2.6 Conditions physiques et chimiques de croissance (5)

Pour se développer, la Spiruline a besoin d'éléments minéraux simples tels l'eau, les sels minéraux, le CO₂ et l'O₂ qu'elle puise directement dans son milieu tout en utilisant la lumière solaire comme source d'énergie grâce à son système pigmentaire. Ce mode de synthèse de biomasse est la photo autotrophie. La Spiruline croît dans des milieux naturels caractérisés par des eaux saumâtres, chaudes, alcalines (8 < pH < 11,5) et natronées (fortement concentrées en carbonates et bicarbonates) de la zone intertropicale.

En règle générale les phosphates, les carbonates, les nitrates et le fer, sont les éléments limitants de la production phytoplanctonique dans les milieux aquatiques. Dans les gisements naturels, ces éléments sont apportés par les bassins versants. La Spiruline se développe dans des eaux chaudes (28 à 40°C) et bénéficiant d'une intensité lumineuse élevée. Le vent joue un rôle important en créant une agitation qui favorise une dispersion homogène de la Spiruline dans le milieu, et donc son exposition à la lumière.

En milieu naturel, lorsque les conditions sont optimales, les Spirulines peuvent se développer en grande quantité et entrent alors en compétition avec d'autres organismes. Lors des efflorescences, la consommation des carbonates et bicarbonates entraîne une augmentation du pH limitant ainsi la croissance des autres microorganismes.

2.7 Composition chimique de la Spiruline (8–11)

Notre corps est un organisme complexe, pour le maintenir en forme, nous devons lui fournir les éléments nutritifs, l'énergie et la vitalité dont il a besoin.

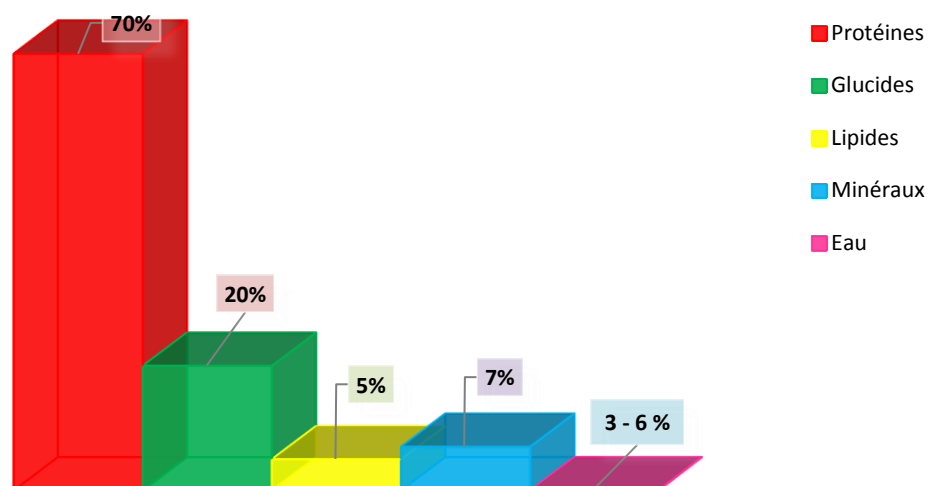
Connu comme « l'aliment parfait de la nature », la Spiruline est l'aliment nutritif le plus riche.

En 1984, le statut d'« aliment non traditionnel » a été attribué par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique [« La Spiruline, une algue pour l'homme et la planète » Georg Ed., MICHKA 1992].

Les méthodes d'investigation analytiques (spectroscopie, chromatographie, ...) ont permis d'identifier et de doser l'ensemble des constituants de la Spiruline avec une grande précision. Chacun des éléments composant la Spiruline apporte ses actions propres et l'effet global de l'ensemble s'y ajoute pour donner un effet synergique lié à un dosage naturel idéal.

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

En général la spiruline est composée de 70% de protéines, 20% de glucides, 5% de lipides, 7% de minéraux et de 3 à 6% d'eau. Cette composition est très complète et variée : avec un excellent apport en protéines, une bonne répartition des lipides, des glucides, des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments.



Graph 1 : Composition chimique de la Spiruline

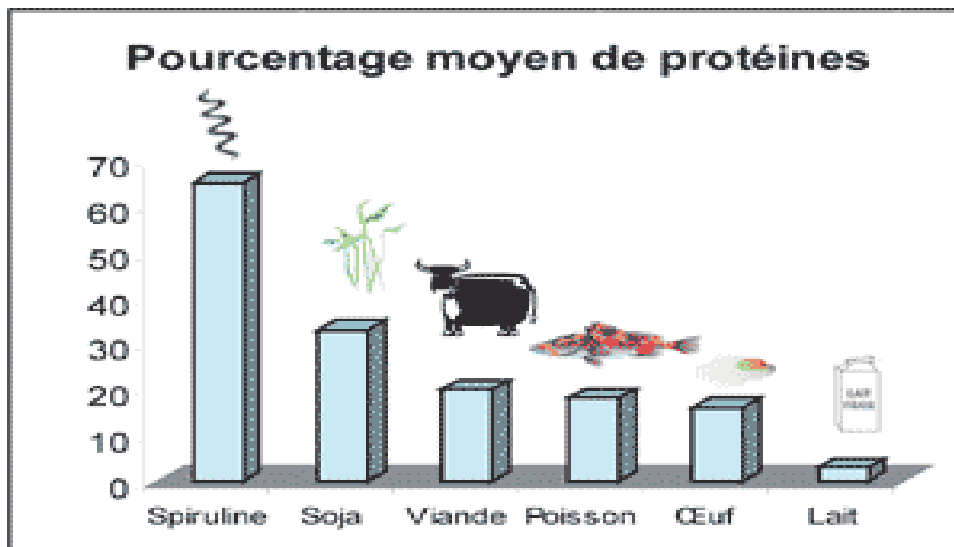
2.7.1 Composition en protéines et acides aminés (8)

Indispensables à la vie, les protéines sont les molécules organiques les plus abondantes dans le corps humain, responsables de la structure et de la constitution chimique des individus, les protéines sont sous forme d'enzymes, d'hormones, d'anticorps, réparant les tissus, et essentiels à l'équilibre acidobasique.

20 acides aminés sont à la base des protéines, le corps étant capable d'en fabriquer 12, les 8 autres étant considérés comme essentiels et doivent être apportés par l'alimentation. La Spiruline contient ces 8 acides aminés essentiels en proportions intéressantes et directement assimilables.

La teneur en protéines de la Spiruline est élevée avec des variations de 10 à 15% selon le moment de la récolte. Plus la luminosité est élevée, plus le pourcentage en protéines est élevé.

Elle représente 10 à 11% de la masse humide, soit 60 à 70% de sa matière sèche. Ce pourcentage est bien plus élevé que celui du poisson (25%), du soja (35%), de la poudre de lait (35%) et des céréales (14%), ...



Graph 2 : Positionnement de la Spiruline par rapports à d'autres aliments en termes de taux de protéines

Concernant les protéines, la NPU ou l'Utilisation Protéique Nette est une notion importante. Elle est estimée entre 53 et 61% soit 85 à 92% de celle de la caséine. Elle est déterminée par la digestibilité et calculée à partir du pourcentage d'azote absorbée, en effet, en terme de valeur, la NPU peut aller de 0 à 1 (ou 100), avec une valeur de 1 (ou 100) indiquant une utilisation de 100% de l'azote alimentaire comme protéine et une valeur de 0 indiquant qu'aucune partie de l'azote fourni n'a été convertie en protéine.

Ce micro-organisme ne possède pas de paroi cellulosique mais une enveloppe relativement fragile, constituée de polysaccharides. Cette faible teneur en cellulose explique sa digestibilité de l'ordre de 75 à 83% (Costa et al. 2002). De ce fait, la Spiruline ne nécessite pas de cuisson ni même l'administration d'un traitement spécial

pour une bonne digestibilité protéique. Au bout de 18 h, 85% des protéines sont digérées et assimilées. La NPU de la spiruline est de 83% à 90% et est d'autant plus intéressante lorsqu'elle est comparée à celle des lentilles (30%), de la viande de bœuf (15%) ou du lait de vache (12%)(12).

Tableau 2 : Pourcentage moyen des acides aminés de Spirulina Platensis selon différents auteurs et la masse d'acides aminés en gramme par kilogramme de Spiruline (5,9,10)

ACIDES AMINES	JACQUET 1974	CLEMENT 1975B	Fox 1999	BOROWITZKA	MASSE EN g/Kg DE SPIRULINE
Acides aminés essentiels*					
Isoleucine	5,60	6,40	5,98	5,70	35
Leucine	8,00	9,00	8,71	8,70	54
Lysine	4,20	4,80	5,28	5,10	29
Méthionine	2,25	2,60	2,85	2,60	14
Phénylalanine	4,40	4,60	5,09	5,00	28
Thréonine	4,70	5,50	5,58	5,40	32
Tryptophane	1,00	1,60	1,48	1,50	9
Valine	5,70	6,90	7,72	7,50	40
Acides aminés non essentiels					
Alanine	7,25	7,90	8,24	7,90	47
Arginine	6,60	6,70	7,92	7,60	43
Acide aspartique	9,30	9,20	9,50	9,10	61
Cystéine	0,95	0,90	0,93	0,90	6
Acide glutamique	NC	12,90	13,20	12,70	91
Glycine	4,80	5,00	5,07	4,80	32
Histidine	1,60	1,60	1,50	1,50	10
Proline	3,60	3,90	4,32	4,10	27
Sérine	5,00	5,60	5,46	5,30	32
Tyrosine	4,30	4,90	NC	4,60	30

* acide aminé indispensable qui ne peut être synthétisé *de novo* par l'organisme et doit donc être apporté par l'alimentation.

La Spiruline possède la plupart des acides aminés dont les acides aminés essentiels que sont l'isoleucine (Ile), la leucine (Leu), la lysine (Lys), la méthionine (Met), la phénylalanine (Phe), la thréonine (Thr), le tryptophane (Trp) et la valine (Val). Les plus fortes teneurs sont celles de la leucine, la valine, et l'isoleucine. Les acides aminés soufrés (méthionine et cystéine) ainsi que d'autres non-soufrés (tryptophane, lysine et l'histidine), essentiels chez l'enfant, sont peu abondants, ce qui relativise sa richesse protéique (**Tableau 2**).

2.7.2 Composition en lipides (5,9,12,13)

La spiruline n'est pas un aliment gras, les lipides ne représentent, généralement, que 6 à 8% de son poids sec, mais ce pourcentage peut atteindre 11% selon les modes d'extraction ou la souche de Spiruline utilisée.

La composition en lipides totaux se caractérise par un bon équilibre entre acides gras saturés et acides gras polyinsaturés (AGPI). Elle se subdivise en deux fractions : une fraction saponifiable « ou acides gras » (83%) et une fraction insaponifiable (17%).

2.7.2.1 Les acides gras

Les acides gras font partie intégrante des lipides qui sont des nutriments indispensables au système nerveux, système cardiovasculaire et à la peau. Ils jouent un rôle énergétique et constituent au maintien de la chaleur corporelle. De plus, ils véhiculent les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et contribuent à leur absorption.

La fraction saponifiable, représentant 4,9 à 5,7% de la matière sèche de la spiruline, est essentiellement composée de monogalactosyl diglycéride et de digalactosyl diglycéride (23%), de sulfoquinovosyl diglycéride (5%) et de phosphatidyl glycérol (25,9%) (Xue et al. 2002). Les triglycérides ne sont présents qu'à de très faibles taux (0,3%). La phosphatidyl choline, la phosphatidyl éthanolamine et le phosphatidyl inositol ne sont pas présents en quantité appréciable.

Tableau 3 : Composition en pourcentage des principaux acides gras pour trois espèces de spiruline

ACIDES GRAS	<i>Spirulina pacifica</i>	<i>Spirulina maxima</i>	<i>Spirulina platensis</i>
Palmitique (16:0)	44.2	63.0	25.8
Palmitoléique (16:1) oméga - 6	4.4	2.0	3.8
Stéarique (18:0)	Traces	1.0	1.7
Oléique (18:1) oméga - 6	0.4	4.0	16.6
Linoléique (18:2) oméga-6	24.3	13.0	40.1
Gamma-linolénique (18:3) oméga-6	22.1	13.0	40.1
Alpha-linolénique (18:3) oméga-3	Traces	Traces	Traces

La composition des principaux acides gras de trois espèces de Spiruline (Tableau 3) révèle la présence d'une forte concentration en acides gras essentiels (acides gras insaturés C18).

Ces acides gras incluent les oméga-3 et des oméga-6 qui sont qualifiés d'essentiels car l'organisme humain en a absolument besoin et ne peut les produire.

Les acides gras oméga-3 et oméga-6 de la spiruline préviendraient l'accumulation de cholestérol dans l'organisme. Ceci pourrait expliquer en partie la diminution des taux en cholestérol et triglycérides observés lors des expériences de Ramamoorthy & Premakumari (1996) et Samuels et al. (2002). Ces expériences sur l'homme sont

cependant réalisées avec de faibles effectifs et sur des sujets souffrant d'hypercholestérolémie ou hyperlipidémie.

L'acide gamma-linolénique (non-essentiel car il peut être synthétisé à partir de l'acide gras linoléique) constitue 10 à 20% des acides gras (soit 1-2% du poids sec) chez *Spirulina maxima* et jusqu'à 40% chez *S. platensis*, (soit 4% du poids sec). La spiruline figurerait parmi les meilleures sources connues d'acide gamma-linolénique, avec le lait humain, et quelques huiles végétales peu connues (huile d'onagre, de bourrache, de pépin de cassis et de chanvre) (Ciferri 1983 ; Cohen et al. 1993). La présence d'acide gamma-linolénique est à souligner du fait de sa rareté dans les aliments courants et que c'est un précurseur de médiateurs chimiques des réactions inflammatoires et immunitaires (Falquet & Hurni 2006).

Les sulfolipides tels les sulfoquinovosyl diglycérides qui représentent 5% de la fraction saponifiable, intéressent les chercheurs pour leur activité protectrice contre des infections virales. Le composant lipide sulfoquinovosyldiacylglycerol (SQDG) de *Spirulina platensis* riche en sulfolipides a démontré par expérience *in vitro* sa capacité à inhiber la transcriptase inverse* du HIV-1 et du HIV-2 alors que ce dernier est naturellement résistant à cette classe de molécules (Kiet & Durand Chastel, 2006).

Le contenu en acide gras de la spiruline peut être modifié suivant les conditions de culture (Colla et al. 2004).

* Enzyme utilisée par les rétrovirus qui transcrivent l'information génétique des virus de l'ARN en ADN et qui peut s'intégrer dans le génome de l'hôte.

2.7.2.2 La fraction insaponifiable

La fraction insaponifiable est composée essentiellement de stérols, de terpènes, d'hydrocarbures saturés (paraffines) et de pigments. Cette fraction représente 1,1% à 1,3% de la matière sèche de la spiruline.

a) Les stérols

Bien que certaines études révèlent l'absence de stérols, il semblerait que ces derniers représentent néanmoins 1,5% de la fraction lipidique non polaire de la Spiruline.

Aucune publication ne dépasse cependant la valeur de 0,015% du poids sec de la cyanophycée.

Ces stéroïdes sont principalement le colionastérol, l'avenasterol et en plus faible quantité, le cholestérol. Certains des stérols présents pourraient partiellement expliquer l'activité antimicrobienne de la spiruline.

b) Les terpènes

Les terpènes représentent de 5 à 10% de la fraction insaponifiable.

Chez *Spirulina platensis*, ils sont essentiellement représentés par l'alpha et le bêta-amyrine, un triterpène pentacyclique

Spirulina maxima contient en plus un alcool triterpénique saturé non identifié.

c) Les hydrocarbures saturés : paraffines

Les hydrocarbures saturés à longues chaînes (paraffine) constituent 25% des lipides insaponifiables chez *Spirulina platensis* et *Spirulina maxima*, soit 0,1 à 0,3% de la matière sèche. Les deux tiers sont constitués de n-heptadécane et le tiers restant d'hydrocarbures linéaires saturés en C15, C16, et C18, ainsi que trois hydrocarbures saturés à chaînes ramifiées non identifiés. Les paraffines sont fréquemment retrouvées dans diverses sources alimentaires. Ce type de molécules et en particulier le n-heptadécane peut être toxique. Nous discuterons de cette toxicité possible.

2.7.3 Composition en glucides (13)

Les glucides représentent 15 à 25% de la matière sèche des spirulines. Les parois cellulaires des spirulines s'apparentent à celles des bactéries Gram-positives puisqu'elles sont formées de glucosamines et d'acide muramique associés à des peptides. Bien que non digestibles, ces parois sont relativement fragiles et rendent le contenu cellulaire très accessible aux enzymes de digestion: c'est là un avantage important par rapport aux organismes pourvus de parois cellulosesiques (levures, chlorelles...).

2.7.3.1 Glucides simples et polyols à petites molécules

Les sucres simples comme le glucose, le fructose et le saccharose existent à l'état de traces. Le glycogène représente 0,5%, le glycérol et des polyalcools comme le mannitol et le sorbitol sont présents en petite quantité.

2.7.3.2 Glucosanes aminés et Rhamnosannes aminés

L'essentiel des glucides assimilables est constitué par ces polymères. Ils constituent l'ensemble des mucilages extractibles par l'eau, soit 11 à 12% du poids sec. Le glucosane et le rhamnosanne constituent respectivement 1,9% et 9,7% du poids sec de la spiruline. La glucosamine représente une part non négligeable des polysaccharides.

Par contre, le galactose et ses dérivés sont absents de cet équipement glucidique.

2.7.3.3 Cyclitols

Présents sous forme phosphorylée, les cyclitols correspondent à 2-3% de la matière sèche de la Spiruline. Ils se composent essentiellement de meso-inositol phosphate qui constitue une source de phosphore organique ainsi que d'inositol (350-850mg de matière sèche).

Cette teneur en inositol est environ huit fois celle de la viande et plusieurs centaines de fois celle des végétaux les plus riches en cette molécule.

Les cyclitols phosphatés sont aussi des capteurs de calcium qui peuvent avoir un effet décalcifiant si l'apport en calcium devenait insuffisant. Heureusement dans le cas de la spiruline, ce danger est écarté par sa richesse en calcium comparable à celle du lait.

2.7.3.4 Glucides des parois cellulaires

Ces glucides se retrouvent sous la forme d'acide sialique à de très faible teneur (0,5%), de glucannes aminés et de rhamnosane aminés, ainsi que d'acide muramique et glucosamine sous forme de chlorhydrate, tous deux associés à des peptides et à un pourcentage totalisant 2%.

La paroi de la spiruline présente une teneur en glycogène estimée à environ 0,5% de son poids sec et une teneur en cellulose très faible, soit 0,5% de son poids frais.

Elle serait donc facilement assimilable même par les personnes ayant une absorption intestinale faible.

2.7.3.5 Polysaccharides sulfatés

La spiruline est constituée aussi de polysaccharides sulfatés spécifiques comme le spirulane-calcique (Ca-Sp) ou le spirulane-sodique (Na-Sp). Ces polysaccharides sont porteurs de nombreux résidus sulfatés et se composent de rhamnose, ribose, mannose, fructose, galactose, xylose, glucose, d'acide glucuronique et galacturonique, ainsi que d'ions calcium et sodium.

Selon des études *in vitro*, ils auraient des effets anticoagulants*, immunostimulants et antiviraux.

* Un anticoagulant est une molécule destinée à empêcher ou à retarder la coagulation du sang. Il prévient les thromboses (caillots sanguins dans la circulation générale) et les embolies (caillot sanguin dans la circulation artérielle pulmonaire). Les anticoagulants les plus connus sont l'héparine et ses dérivés ; les antivitamines K).

Activité anticoagulante : Le *Spirulane Calcique (Sp-Ca)* agirait en activant le cofacteur II de l'héparine, molécule qui inhibe la thrombine, donc la coagulation. Le *Spirulane Sodique (Sp-Na)*, autre polysaccharide sulfaté spécifique à la spiruline, aurait aussi des effets anticoagulants.

Renforcement du système immunitaire : Plusieurs expériences positives sur les animaux attestent que la spiruline régulerait favorablement le système immunitaire (Qureshi et al., 1996 ; Pascaud et al., 1993 ; Borchers et al., 2007). Elle augmenterait l'activation des macrophages, l'activité des cellules T et l'activité des cellules naturellement destructrices (NK). Ce processus permettrait la libération des gamma-interféron (IFN- γ), ce qui peut éventuellement rendre les virus inactifs. Ces actions se feraient par le biais des polysaccharides.

Activité antivirale : L'activité antivirale de la spiruline a été étudiée sur l'inhibition de la pénétration du virus *Herpes simplex* dans les cellules HeLa et chez des hamsters par Hayashi et al. (1993). Plus tard, Hayashi et al. (1996) mettent en évidence le rôle de *Sp-Ca* qui interviendrait selon deux mécanismes, à savoir, l'inhibition de la pénétration des virus et l'inhibition de la phase de réplication des virus.

Activité radio protectrice : Selon Zhang et al. (2001), la spiruline pourrait améliorer la restauration de l'hématopoïèse (fonctions de production du sang, de transport de l'oxygène et des métabolites, et de la coagulation) chez l'homme et être ainsi utilisée comme traitement dans les thérapies anticancéreuses pour en diminuer les effets secondaires.

2.7.3.6 Immulina

Un nouveau polysaccharide d'un poids moléculaire élevé a été isolé chez *Spirulina platensis*.

Cet activateur potentiel des monocytes et macrophages humains a été nommé « Immulina ». Ce polysaccharide, structurellement complexe et fortement hydrosoluble, représente entre 0,5% et 2% du poids sec de cette cyanophycée. Pugh et al. (2001) ont isolé « Immulina » de *Spirulina platensis* et observent *in vitro* une activation des monocytes 100 à 1000 fois plus élevée que celle produite par des préparations de polysaccharides utilisés habituellement en clinique pour traiter les patients cancéreux. Un article de Lobner (2008) portant sur l'ingestion d'« Immulina » par 11 patients en bonne santé rapporte un effet immédiat mais temporaire sur les défenses immunitaires.

2.7.4 Composition en acides nucléiques (5,13)

La teneur en acides nucléiques (ADN et ARN) est un point nutritionnel important car la dégradation biochimique d'une partie de leurs composants (les purines: adénine et guanine) produit en dernier lieu de l'acide urique. Or, une élévation du taux d'acide urique plasmatique peut produire à la longue des calculs rénaux et des crises de goutte. On admet généralement que la dose maximum admissible à long terme d'acide nucléique se situe aux alentours de 4 g par jour, pour un adulte. Il faudrait, donc consommer 80 g de spiruline sèche pour atteindre cette dose (la quantité de spiruline usuellement consommée ne dépasse pas 10 g de matière sèche). On peut donc raisonnablement penser que la teneur en acides nucléiques de la spiruline ne pose pas de problèmes, même à long terme et pour des doses élevées.

Il faut ajouter que l'ARN produit deux fois plus d'acide urique que l'ADN, pour une même teneur en purines et que l'élévation du taux d'acide urique dépend aussi de multiples facteurs, tels que l'âge, le sexe ou encore l'obésité...

Chez *Spirulina platensis*, on rapporte des valeurs de 4,2 à 6% d'acides nucléiques totaux dans la matière sèche. La proportion d'ADN serait d'un quart à un tiers par rapport à l'ARN.

Ces chiffres sont à mettre en rapport avec d'autres aliments (tableau 4). La teneur en acides nucléiques des spirulines est très inférieure à celle de la généralité des unicellulaires.

Tableau 4 : Teneur en acides nucléiques de quelques aliments

Aliments	Acides nucléiques totaux (% mat. Sèche)
Viande de boeuf	1.5
Foie de bœuf	2.2
Spiruline	4 - 6
levure	23

2.7.5 Teneur en vitamines, minéraux et pigments (5,9,13)

2.7.5.1 Les vitamines

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

Les carences mettent du temps à s'installer mais peuvent se traduire par de la fatigue, des troubles de la mémoire mais aussi des maladies tels que le scorbut (carence en vitamine C), le bériberi (carence en vitamine B1) ... Il existe 13 vitamines décrites et de nombreuses fonctions peuvent et leur seront encore attribuées, comme un rôle préventif contre des maladies telles que le cancer, la cataracte, les pathologies osseuses, maladies cardio-vasculaires, malformations fœtales et déficit de l'immunité. Pour rappel, la spiruline ne contient pas de vitamine C.

La spiruline contient une large gamme de vitamines (Tableau 6). Les valeurs du tableau sont variables car elles concernent différentes productions avec des procédés de conservation variés. En effet, les vitamines sont sensibles à la chaleur. D'après certaines études, les teneurs en vitamines seraient diminuées d'environ un tiers dans le cas de séchage sur des tambours chauffants. La granulométrie du produit final intervient également dans la préservation immédiate et la conservation à long terme des vitamines notamment pour le β -carotène. Une granulométrie plus élevée permettrait une meilleure conservation. Dans ce cas, le séchage par pulvérisation est déconseillé.

a) Les vitamines hydrosolubles

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

Tableau 5 : Besoin journalier en vitamine hydrosoluble chez l'adulte

VITAMINE	BESOIN/JOUR POUR UN ADULTE
B1 (thiamine)	1.5 mg
B2 (riboflavine)	1.8 mg
B3 (niacine)	20 mg
B5 (pantothénate)	6 - 10 mg
B6 (pyridoxine)	2 mg
B8 (biotine)	0.1 - 0.3 mg
B9 (folate)	0.4 mg
B12 (cobalamine)	0.003 mg
C (acide ascorbique)	15 - 30 mg

b) Les vitamines liposolubles

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

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

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

Tableau 6 : Teneur en vitamines en $\mu\text{g/g}$ de matière sèche de Spiruline

VITAMINE	TENEUR	VITAMINE	TENEUR
Vitamines hydrosolubles		Vitamines liposolubles	
B1 (thiamine)	34 - 50	Provitamine A (β -carotène)	700 - 1700
B2 (riboflavine)	30 - 46	Cryptoxanthine	100
B3 (niacine)	130	E (alpha-tocophérol)	50 - 190
B5 (pantothénate)	4.6 - 25		
B6 (pyridoxine)	5 - 8		
B8 (biotine)	0.05		
B9 (folate)	0.5		
B12 (cobalamine)	0.10 - 0.34*		
C (acide ascorbique)	-		

* hors pseudo vitamine B12

c) Vitamine B12 et C

Parmi les vitamines hydrosolubles, on note la présence de vitamines du groupe B. Les teneurs sont moins importantes que dans la levure, excepté pour la vitamine B12. Bien que cette teneur soit exceptionnelle pour un végétal, la biodisponibilité de ce complexe B12 chez l'homme est remise en cause.

La plupart des cyanobactéries utilisées en complément alimentaire contiennent une part prédominante de pseudo vitamine B12, inactive chez l'homme. Le besoin journalier en vitamine B12 d'un enfant de 6 mois à 3 ans est de 0,5 à 0,9 μg . Si l'intégralité de la vitamine B12 (hors la pseudo) était biodisponible, une dose de 10 g de spiruline couvrirait de 142% (teneur basse) à 486% (teneur haute) des besoins de l'enfant (Watanabe, 2007).

d) Vitamine A

Parmi les vitamines liposolubles, c'est-à-dire, soluble dans les graisses, on note une teneur très élevée en β -carotène. Cette provitamine A représenterait 80% des caroténoïdes.

La vitamine A n'étant pas synthétisée par l'organisme humain, elle doit être obligatoirement apportée par l'alimentation. Elle est impliquée dans la croissance des os et la synthèse de pigments de l'œil. La spiruline ne contient pas de vitamine A libre, seulement du β -carotène. Les teneurs en β -carotène du Tableau 6 sont élevées, cependant un surdosage de β -carotène ne peut être toxique. L'organisme humain convertit ce pigment en vitamine A « ou rétinol » en quantité nécessaire à ses besoins. Il n'y a donc pas de risque d'excès de vitamine A (hypervitaminose).

Une étude de Wang et al. (2008) portant sur des chinois adultes montre que l'ingestion de 4.5 mg de β -carotène provenant de la spiruline apporte 1mg de vitamine A. Ainsi, les teneurs données dans le Tableau 6 correspondraient en terme de vitamine A à 156-378 μ g de vitamine A par g de spiruline. Il faudrait prendre entre 3 et 6 g de Spiruline pour couvrir les besoins journaliers recommandés chez l'adulte, estimés à 900 μ g. En ce qui concerne les enfants de 6 mois à 3 ans, si le coefficient de conversion du β -carotène en vitamine A est le même que pour les adultes, compte tenu de leur besoin journalier en cette vitamine (300 - 500 μ g), il leur faudrait une dose de spiruline entre 1 et 3 g/j.

e) Vitamine E

La vitamine E a des propriétés anti-oxydantes (l'oxydation fait partie d'une réaction d'oxydo-réduction qui transfère des électrons d'une substance vers un agent oxydant. Cette réaction d'oxydation est nécessaire à la vie mais peut produire parfois des radicaux libres qui entraînent des réactions en chaîne destructrices pour les cellules. On parle alors de stress oxydatif. Les antioxydants sont capables de stopper ces réactions en chaîne en s'oxydant avec les radicaux libres et annihilant ainsi leur action) envers les acides gras insaturés et se conserve très bien après séchage de la spiruline. La teneur en vitamine E de la spiruline présente une forte variabilité liée probablement à des méthodes de dosages différentes ou à des qualités de spiruline différentes. Les besoins journaliers d'un enfant de 6 mois à 3 ans sont de 5×10^3 à 6×10^3 μ g ; si la biodisponibilité était de 100%, une dose de 10 g de Spiruline couvrirait de 2 à 22% de ces besoins.

2.7.5.2 Sels minéraux et oligo – éléments (3,8,13)

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

Tableau 7 : Composition en minéraux de la Spiruline et doses requises

MINERAUX	TENEUR (MG/KG)	DOSES REQUISES (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
Sélénium	0.01 - 50*	0.05

La spiruline est naturellement riche en certains minéraux essentiels, particulièrement importants lors de malnutrition.

Les minéraux spécialement intéressants chez la spiruline sont le fer, le magnésium, le calcium, le phosphore et le potassium.

a) Fer

Les spirulines naturelles ont rarement des teneurs en fer dépassant 500 mg/kg bien que des valeurs supérieures à 1000 mg/kg aient été trouvées.

La Spiruline de culture peut être enrichie en fer et les teneurs obtenues peuvent être alors plus de 10 fois supérieures à celles présentées dans le Tableau 7. C'est le cas de VégiFer spiruline cultivée dans les Andes.

Le fer est essentiel à l'organisme humain car il intervient dans la constitution de l'hémoglobine, de la myoglobine et d'enzymes jouant un rôle capital dans de nombreuses réactions métaboliques.

La très haute teneur en fer de la spiruline cultivée est à souligner doublement du fait que les carences en fer sont très répandues (anémies ferriprives), surtout chez les femmes et les enfants et que les bonnes sources alimentaires de fer sont rares. Par comparaison, les céréales complètes, classées parmi les meilleures sources de fer, n'en contiennent que 150 à 250 mg/kg; de plus le fer d'origine végétale ne présente qu'une très faible biodisponibilité, seul environ 5% de ce fer est réellement absorbable, à cause de la présence de facteurs anti-nutritionnels (comme les phytates et les tanins) qui empêchent la métabolisation du fer. Quant aux suppléments de fer donnés sous forme de sulfate ferreux, ils peuvent poser des problèmes de toxicité, probablement à cause de leur effet pro-oxydant et sont souvent responsables de diarrhées ou d'autres signes d'intolérance.

Certains brevets récents semblent impliquer la possibilité d'enrichir la spiruline en fer jusqu'à des niveaux extrêmes (supérieurs à 25000 mg/kg). Il est évident que de tels niveaux de fer placent ces spirulines dans un domaine plus pharmaceutique qu'alimentaire et pourraient poser d'éventuels problèmes de surdose en fer. Relevons que la thématique du fer dans le cadre de la malnutrition infantile est complexe :

l'enfant gravement dénutris possède généralement un important stock de fer hépatique qui provient d'une incapacité à éliminer ou à recycler le fer libéré par la fonte musculaire ou l'hémolyse. Ce n'est qu'au cours de la reprise de poids qu'un apport en fer est indispensable. L'apport de fer alimentaire est lui aussi complexe, car à la problématique des facteurs anti-nutritionnels qui en limitent la biodisponibilité, il s'ajoute le fait que, chez l'humain, l'absorption du fer ne s'effectue que sur une très courte portion du tube digestif, au niveau du duodénum. Cette absorption dépend aussi de l'état d'oxydation du fer, le Fe^{2+} étant mieux assimilé que le Fe^{3+} .

b) Zinc

Chez les animaux supérieurs, dont l'Homme, le zinc est essentiel au bon fonctionnement du système immunitaire, et les personnes souffrant d'une carence importante présentent une susceptibilité accrue à divers agents pathogènes. Des carences en zinc sont fréquemment associées à des diarrhées, à l'anorexie, à des problèmes cutanés, ou à l'infection au VIH. Plusieurs études cliniques ont montré que les supplémentations en zinc pouvaient réduire les diarrhées, les infections respiratoires aiguës, ou encore la sévérité et la mortalité liée au paludisme. Le zinc participe également à la croissance, au développement cognitif et au fonctionnement moteur, notamment chez l'enfant.

Après la vitamine A, le fer et l'iode, le zinc fait maintenant l'objet d'une très forte attention : il s'agit sans doute du quatrième microélément majeur dans la lutte contre la malnutrition.

L'absorption du zinc se fait dans l'intestin grêle. Sa biodisponibilité dépend surtout de la composition du repas : tout comme pour le fer, la présence de phytates ou de tanins réduit fortement la proportion de zinc absorbé. Les protéines animales sont de bonnes sources en zinc biodisponibles, mais elles sont souvent rares dans les pays en développement.

La spiruline cultivée ne contient généralement que des traces de Zinc (21-40 $\mu\text{g/g}$). Ces teneurs sont insuffisantes pour que la spiruline soit considérée comme une bonne source en Zinc. En effet, le besoin en Zn d'un enfant de 6 mois à 3 ans est estimé de 3×10^3 à 5×10^3 μg . Si l'intégralité du zinc était biodisponible, une dose de 10 g de spiruline couvrirait de 5 à 10% de ces besoins. Cependant la spiruline peut être enrichie. Une spiruline de Biorigin l'Azina titrerait 6 mg Zn/g.

c) Magnésium

Les régions aux sols pauvres en magnésium sont courantes et provoquent chez les populations qui les habitent, des syndromes de carences incluant des troubles cardiovasculaires et nerveux. La carence en magnésium est très fréquente chez les enfants en malnutrition grave, car ceux-ci n'absorbent souvent que des bouillies de céréales qui sont pauvres en magnésium. Les bonnes sources de magnésium alimentaire sont les produits animaux, les fruits et les légumes, ainsi que certaines eaux minérales. Les farines complètes sont riches en magnésium, mais celui-ci est peu absorbable du fait de la présence de phytates. La spiruline peut être considérée comme une excellente source alimentaire de magnésium, en effet, elle en est naturellement riche, entre autre par sa teneur en chlorophylle (la molécule de chlorophylle contient un atome de magnésium en son centre : figure 5), et ce magnésium a été démontré biodisponible pour l'homme. Il faut souligner que la carence en magnésium tend aussi à entraîner

une carence en potassium, ce dernier n'étant alors plus absorbé par l'organisme. La Spiruline qui est à la fois riche en magnésium et en potassium semble, là encore, parfaitement indiquée dans les formules de renutrition.

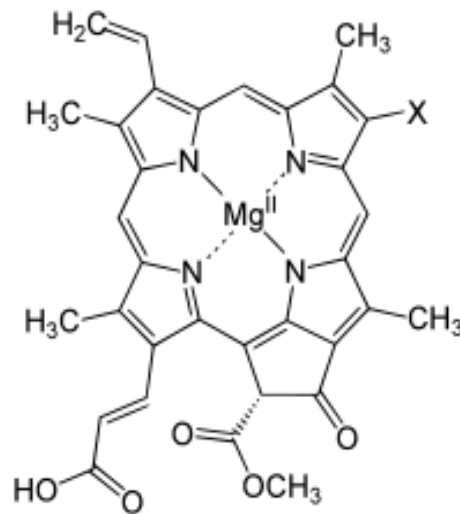


Figure 5 : Molécule de la chlorophylle

d) Potassium

La teneur en potassium ($6,4 \times 10^3$ - $15,4 \times 10^3$ $\mu\text{g/g}$) pourrait être intéressante, notamment dans les pays industrialisés où le rapport potassium/sodium serait trop faible dans la grande majorité des aliments disponibles.

e) Sélénium

Le sélénium est un microélément essentiel qui intervient dans la protection contre les espèces oxygénées réactives. Il semble impliqué dans l'élimination des acides gras peroxydés et, en association avec la vitamine E, dans la destruction des radicaux libres, c'est donc un antioxydant.

Les doses quotidiennes recommandées pour l'adulte sont de 50 μg mais on considère généralement que la limite supérieure de sécurité se situe vers 400 μg . Une toxicité chronique (sélénose) apparaît systématiquement vers 5000 μg /jour.

Il n'y a pratiquement pas de sélénium dans la spiruline naturelle mais il est possible d'enrichir la spiruline en sélénium par addition de sélénite de sodium au milieu de culture. Des essais de supplémentation menés sur des rats artificiellement carencés en sélénium ont abouti à la conclusion que la spiruline enrichie en cet élément était une excellente source de sélénium. La biodisponibilité du sélénium de la spiruline est élevée, quoique moindre que celle du sélénite de sodium.

f) Iode

La carence en iode provoque chez l'enfant de graves et irréversibles troubles du développement. Le risque de carence en iode concerne environ un milliard de personnes sur notre planète, c'est la première cause de maladie mentale évitable.

Les apports quotidiens recommandés en iode sont de 50 µg pour les enfants de moins d'un an, environ 100 µg entre 1 et 10 ans, puis environ 130 µg. Ces apports recommandés s'élèvent à 175 µg pour la femme enceinte et 200 µg pendant l'allaitement.

Il est possible d'obtenir des souches de spiruline capables de fixer l'iode mais les sels d'iodes sont chers et la spiruline ne semble pas concentrer activement cet élément.

2.7.5.3 Pigments

La spiruline, cette algue qu'on dit bleue mais que nous voyons verte et qui donne aux plumes des flamants leur couleur rose, contient toutes sortes de pigments.

Elle contient des chlorophylles dont la chlorophylle a (typique des végétaux), des caroténoïdes dont le principal est le β-carotène et des phycobiliprotéines telles la phycocyanine et la phycoérythrine.

Les teneurs en pigments de *Spirulina platensis* apparaissent dans le tableau ci-dessous (tableau 8).

Tableau 8 : Teneurs en pigments exprimées en mg pour 10g de matière sèche de *Spirulina platensis*

PIGMENTS	TENEUR EN MG/10G
Chlorophylles totales	115
Chlorophylles a	61 - 75
Caroténoïdes (orange)	37
Phycocyanine (bleu)	1500 - 2000
Phycoérythrine (rouge)	2900 - 10000

a) Phycocyanine et β-carotène

Les teneurs en phycocyanine et phycoérythrine varient selon la souche et les conditions de culture. En effet, les teneurs en phycobiliprotéines (qui captent l'énergie lumineuse vers les photosystèmes) sont régulées par l'intensité de l'éclairement. Le Tableau 8 montre que la cyanobactérie *Spirulina platensis* est une excellente source de phycocyanine.

En effet, la fraction protéique pourrait contenir jusqu'à 20% de phycocyanine. Cette dernière joue un rôle bénéfique sur la santé des êtres vivants qui la consomme. Elle aurait une activité anti-tumorale, elle induirait un mécanisme d'apoptose (autodestruction) des cellules cancéreuses. Elle aurait aussi une activité antioxydante et elle aurait également un rôle d'hépatoprotection.

En outre, la forte teneur en ce pigment pourrait être d'un grand intérêt industriel, effectivement, la phycocyanine, pigment bleu profond, est le seul colorant non toxique utilisé d'ailleurs en confiserie.

D'après certaines études, les antioxydants comme le β-carotène contenus dans la spiruline permettraient d'inhiber à la fois l'effet mutagène et l'effet régulateur induit par

les radicaux libres, préservant ainsi nos tissus. Le β -carotène est d'autre part un précurseur de la vitamine A.

b) Chlorophylle a

La spiruline contient plus de 1% de chlorophylle, ce qui est l'un des taux les plus élevés de tout le règne animal et ce qui lui confère la coloration verte.

Il existe une étonnante similitude entre le sang humain et celui des plantes, en effet, la formule chimique de la chlorophylle est proche de celle de l'hémoglobine sauf que c'est autour de l'ion fer que s'organise l'hémoglobine et que c'est autour de l'ion magnésium que s'organise la chlorophylle.

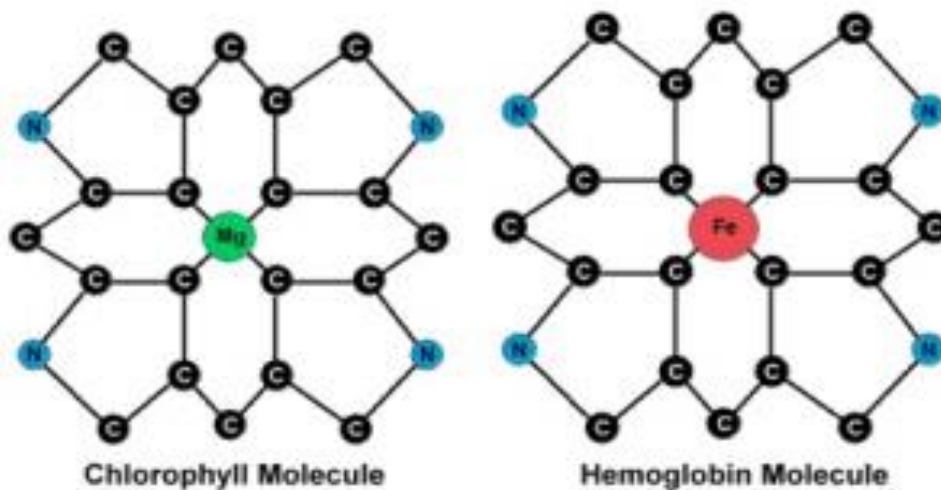


Figure 6 : Comparaison moléculaire entre chlorophylle et hémoglobine

TABLEAU RECAPITULATIF : COMPOSITION NUTRITIONNELLE DE LA SPIRULINE et RÔLE DE CHAQUE COMPOSANT (14)

(Valeur énergétique : 38 kcal/10g)

COMPOSITION NUTRITIONNELLE	COMPOSITION POUR 10G	ROLE
Protéines (végétales)	55 à 70 %	Construction du corps
Glucides	15 à 25 %	Apporte de l'énergie à l'organisme
Lipides	4 à 7 %	Réserve énergétique, fabrication des hormones, bon fonctionnement de l'organisme
Minéraux	7 à 13 %	Voir Plus bas
Fibres	2 à 8 %	Amélioration du transit intestinal

VITAMINES	COMPOSITION POUR 10 G	% AJR	ROLE
A (Béta-Carotène)	14 mg	1000%	Vision, croissance, antioxydant
E	1 mg	10%	Lutte contre le vieillissement
B1	0,35 mg	30%	Participe à l'équilibre du système nerveux, des muscles et du cerveau
B2	0,4 mg	30%	Lutte contre le vieillissement de la peau, rides, lésions oculaires
B3	1,4 mg	9%	Indispensable au bon fonctionnement des cellules du cerveau et du système nerveux
B5	0,01 mg	0,20%	Accroît la résistance à la fatigue et au stress et combat le vieillissement cellulaire
B6	0,01 mg	4%	Facilite la digestion et l'assimilation des aliments.

			Stimule le système immunitaire
B8	0,005 mg	0,50%	Appétit, perte de cheveux
B9	0,01 mg	2,50%	Nécessaire à la croissance et à la division des cellules
B12	0,032 mg	1000%	Fatigue, circulation, croissance
I	6,4 mg	-	Action sur le système nerveux, anticancéreux
K	0,224 mg	300 à 500%	Favorise la coagulation, lutte contre le vieillissement

MINERAUX			
MINERAUX	COMPOSITION POUR 10 G	% AJR	ROLE
Calcium	100 mg	10%	Nécessaire à la formation des os et des dents, à la croissance et à la coagulation du sang, aux transmissions nerveuses, à la croissance et aux contractions musculaires
Fer	18 mg	100%	Essentiel à la formation de l'hémoglobine et au transport de l'oxygène dans le sang. Il accroît la résistance à la fatigue, aux infections et au stress
Magnésium	40 mg	20%	Très important dans le fonctionnement des cellules, de l'influx nerveux, à la contraction et au développement des muscles, à la formation des anticorps
Phosphore	80 mg	8%	Stimule la croissance et la mémoire
Potassium	140 mg	5%	Rôle essentiel dans la perméabilité des membranes des cellules. Il régularise le rythme cardiaque et la tension artérielle, améliore les facultés mentales et oxygène le cerveau
Zinc	0,3 mg	3%	Stimule le système immunitaire, action antioxydante, favorise la croissance

Cuivre	0,12 mg	5%	Entretien des cartilages et des os, lutte contre les infections, bon fonctionnement du cœur
Manganèse	0,5 mg	17%	Participe à l'utilisation des glucides et des lipides par l'organisme, lutte contre les radicaux libres
Sodium	0,09 mg	-	Régulation de l'acidité et de la répartition de l'eau dans l'organisme, contribue au bon fonctionnement musculaire
Chrome	0,028 mg	16%	Intervient dans le métabolisme des glucides
Sélénium	0,002 mg	2%	Antioxydant, détoxiquant, renforce le système immunitaire

ACIDES AMINES ESSENTIELS			
A.A ESSENTIELS	COMPOSITION POUR 10G	% AJR	ROLE
Isoleucine	350 mg	50%	Améliore la coordination musculaire et la réparation des tissus, normalise le taux d'azote dans les muscles, diminue le taux de sucre dans le sang, lutte contre les manifestations hypoglycémiques, augmente la résistance aux efforts physiques, favorise le métabolisme musculaire
Leucine	540 mg	49%	Diminue le taux de sucre dans le sang, aide à régénérer et à réparer les tissus musculaires, régule le taux d'azote dans les muscles, augmente la résistance aux efforts physiques
Lysine	290 mg	36%	Participe à la formation des anticorps et à la régénération de tissus endommagés, stimule le système immunitaire et endocrinien, prévient les éruptions cutanées, aide à

			lutter contre le manque d'énergie et d'appétit, aide au problème de retard de croissance chez l'enfant, facilite la formation du collagène
Méthionine	140 mg	70%	Puissant antioxydant qui neutralise les radicaux libres et prévient le vieillissement, favorise la lutte contre la dépression, les troubles du comportement, l'hypertension, les problèmes rénaux, aide à l'élimination des métaux lourds
Phénylalanine	280 mg	140%	Antidépresseur naturel, améliore la mémoire, participe à la désintoxication de l'alcool et des drogues
Thréonine	320 mg	64%	Participe à la formation de l'élastine et du collagène, à la croissance des cartilages et des ligaments, à l'équilibre protéique de l'organisme et au fonctionnement du système nerveux central
Tryptophane	90 mg	36%	Antidépresseur, anxiolytique, combat la dépendance à l'alcool et aux drogues, augmente la tolérance à la douleur, soulage des migraines et des douleurs dentaires
Valine	400 mg	50%	Stimulant naturel, il améliore la résistance aux efforts physiques, améliore la glycémie, participe à la régénération et à la réparation des tissus musculaires

PARTIE II :

HISTOIRE DE LA SPIRULINE

Il y a 3,6 milliards d'années, durant le précambrien, les premières formes de vie, les cyanobactéries, sont apparues sur terre, parmi lesquelles, une minuscule algue bleue, la spiruline.

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

La Spiruline est utilisée par de nombreux peuples dans l'antiquité, puis par les Aztèques et les populations du lac Tchad qui la récoltaient à la surface des lacs grâce à des filets à mailles très fines (12). Séchée, elle était utilisée comme farine pour les tortillas et gâteaux.

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

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

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

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

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

Durant la seconde guerre mondiale, plusieurs pays dont le Japon et l'Allemagne essayèrent de faire « pousser » des algues afin de nourrir les soldats face au blocus. Pour le Japon, ce fut la chlorelle, une autre cyanobactérie qui fut utilisée et incorporée dans de nombreux aliments (biscuits, lait en poudre, boissons...). Ensuite dès 1940, un physiologiste français, Pierre Dangeard s'intéressa à la consommation de dihé, un

pain tchadien à base de spiruline, par les populations du lac Tchad et des lacs de la vallée du Rift et dont les enfants ne souffraient pas de malnutrition.

En 1964-1965, Jean Léonard, botaniste français, témoigna de gâteaux verdâtres vendus sur les marchés tchadiens. Et en 1967, la spiruline fut nommée comme *Wonderful future food source* par *The International Association of Applied Microbiology*. Cette même année, un ingénieur français, Hubert Durand-Chastetchadl, qui prit la direction d'une unité de production de carbonate de soude sur le lac Texcoco, comprit que l'algue qui le gênait tant dans ses chaînes de production était consommée depuis des années par les peuples du lac Tchad. Avec l'américain Riplex Fox, ils commencèrent la culture de la spiruline, car ils voyaient en elle, un complément alimentaire d'exception et la solution au problème de la faim dans le monde.

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

Elle peut aussi être utilisée comme colorant alimentaire.

En France, il aura fallu 10 ans pour que le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique donne un avis favorable à la consommation d'algues en 1984 (2,15).

En 1979, la Spiruline arriva dans les premiers magasins au États-Unis. La même année fut créée en Californie une firme, *Earthrise Spirulina Compagny*, aujourd'hui leader mondial sur le marché de la spiruline avec 23ha de bassins de 5 000 m². La Chine est le plus grand producteur. La production mondiale a passé de 20 T en 1975 à 3760 T en 1999.

PARTIE III :

EFFETS THERAPEUTIQUES ET AUTRES EFFETS BENEFIQUES DE LA SPIRULINE

A. LES ACTIVITES THERAPEUTIQUES DE LA SPIRULINE

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

Le niveau élevé de protéines de diverses espèces de micro-algues est l'une des principales raisons de les considérer comme une source non conventionnelle de ce composé. *Spirulina platensis* se distingue comme étant l'une des sources de protéines les plus riches d'origine microbienne (460-630 g.kg⁻¹, base de matière sèche). L'utilisation de *Spirulina platensis* dans les aliments peut être bénéfique pour la santé humaine en raison de sa composition chimique, car elle contient des niveaux élevés de vitamines, de minéraux, de composés phénoliques, d'acides gras essentiels, d'acides aminés et de pigments. De plus, le développement de nouvelles sources de protéines pour répondre à la pénurie de ce nutriment est un besoin urgent, et la protéine de *Spirulina platensis* joue un rôle important dans ce scénario.

Jusqu'à tout récemment, l'intérêt pour la spiruline portait surtout sur la valeur nutritive. Cependant, à l'heure actuelle, bon nombre de chercheurs étudient les effets thérapeutiques possibles de ce microorganisme.

De nombreuses études précliniques et quelques études cliniques indiquent plusieurs effets thérapeutiques qu'il s'agisse de réduire le taux de cholestérol et le cancer, d'améliorer le système immunitaire, d'augmenter les lactobacilles intestinaux, de réduire la néphrotoxicité provoquée par les métaux lourds et les médicaments, d'assurer la protection contre les rayons, ...

Hippocrate, père des médecines naturelles, avait déjà posé le principe fondamental du bien-être : « que la nourriture soit ton médicament. »

1 Effets neuroprotecteurs (16)

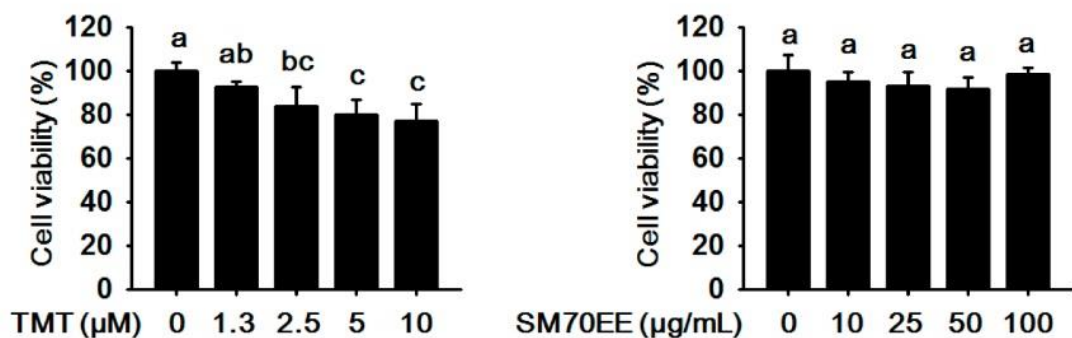
La spiruline est une micro-algue qui contient des flavonoïdes et d'autres polyphénols. Dans cette étude, nous avons étudié les effets neuroprotecteurs de la *Spirulina maxima* SM70EE contre la neurotoxicité induite par le triméthylétain (TMT) dans les cellules HT-22. SM70EE a inhibé le clivage de la poly-ADP ribose polymérase (PARP). En outre, la production de ROS a été diminuée par la régulation négative des enzymes associées au stress oxydatif. SM70EE a augmenté les facteurs de signalisation du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) / de la protéine de liaison à l'élément cyclique (CREB). De plus, l'acétylcholinestérase (AChE) a été supprimée par SM70EE. En outre, nous avons étudié si SM70EE empêche les déficits cognitifs contre la neurotoxicité induite par la scopolamine chez les souris en appliquant des tests comportementaux. SM70EE a augmenté le temps de latence d'étape et réduit le temps de latence d'échappement. Par conséquent, nos données suggèrent que SM70EE peut prévenir la neurotoxicité du TMT en favorisant l'activation des voies de signalisation neuroprotectrices BDNF / CREB dans les cellules neuronales. Étude In vivo, SM70EE permettrait d'éviter les déficits cognitifs contre la neurotoxicité induite par la scopolamine chez la souris.

Résultats :

- Les effets de la spiruline sur la viabilité cellulaire et la mort neuronale dans les cellules HT-22

Nous avons effectué un test MTT (méthode rapide de numération des cellules vivantes dont le réactif est le sel de tétrazolium MTT) pour étudier la cytotoxicité dans les cellules HT-22 traitées avec jusqu'à 10 μ M TMT. Comme le montre le graphe 3, la viabilité cellulaire a été réduite de 10 μ M TMT d'une manière dépendante de la dose. Nous avons donc considéré que 10 μ M TMT est une concentration appropriée qui induit une neurotoxicité dans les cellules HT-22. De plus, nous avons mesuré la cytotoxicité avec jusqu'à 100 μ g / mL de SM70EE pour décider de sa concentration non toxique dans les cellules HT-22. À 100 μ g / mL, SM70EE s'est avéré non toxique pour les cellules. Par conséquent, nous avons sélectionné les concentrations de 10 μ M de TMT, 50 et 100 μ g / mL de SM70EE pour une étude plus approfondie.

A



Graph 3 : Effets de SM70EE sur la viabilité cellulaire et la mort neuronale dans les cellules HT-22 mesurés par un test MTT

En présence du TMT seul, la figure 7 montre une augmentation du clivage de la protéine PARP. En associant la spiruline SM70EE, on remarque une diminution du clivage de la protéine PARP (figure 8), ce qui, en conséquence, diminue la production de ROS.

B

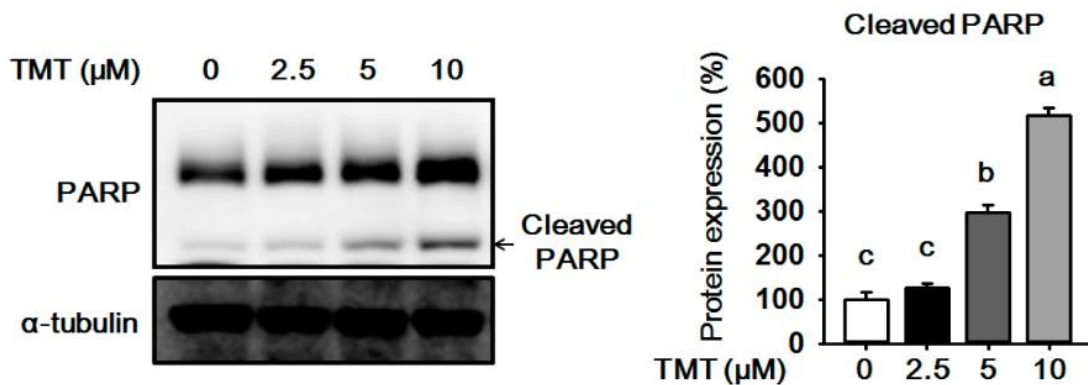


Figure 7 : Traitement des cellules HT-22 avec jusqu'à 10 μ M de TMT (Les lysats cellulaires ont été soumis à une analyse par transfert de Western pour analyser l'expression de PARP)

Les cellules HT-22 ont été prétraitées avec 50 et 100 µg/ml de SM70EE pendant 4 h avant traitement avec 10 µM de TMT pendant 24 heures. Les lysats cellulaires ont été soumis à une analyse par transfert de type western pour sonder l'expression de PARP. Le niveau d'expression de la protéine a été quantifié en utilisant le logiciel Image J et normalisé contre l'α-tubuline et le contrôle. Les résultats ont été analysés par analyse de variance à un facteur (ANOVA) et les tests à plusieurs échelles de Duncan. La valeur p dans les résultats de la comparaison multiple (par exemple, a, b et c) indique des différences significatives entre les groupes (p <0,05).

C

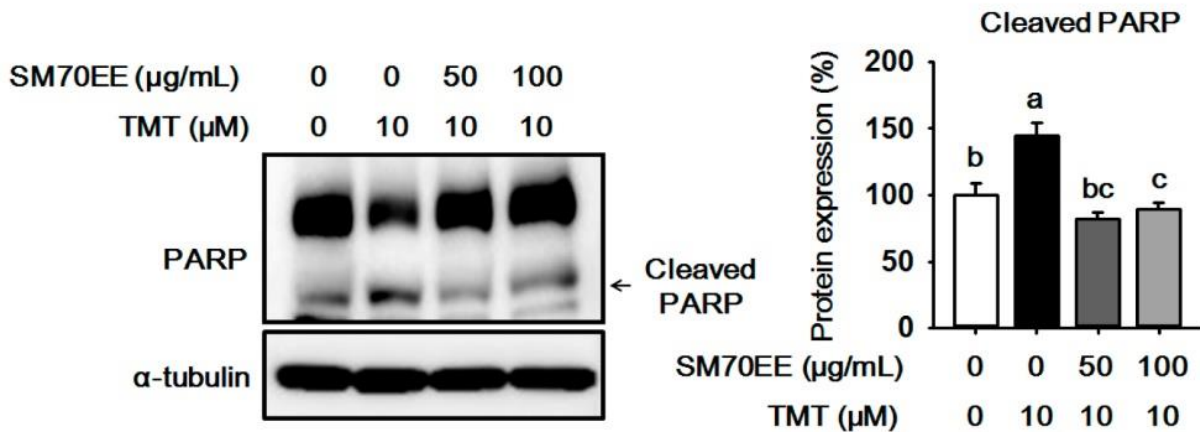
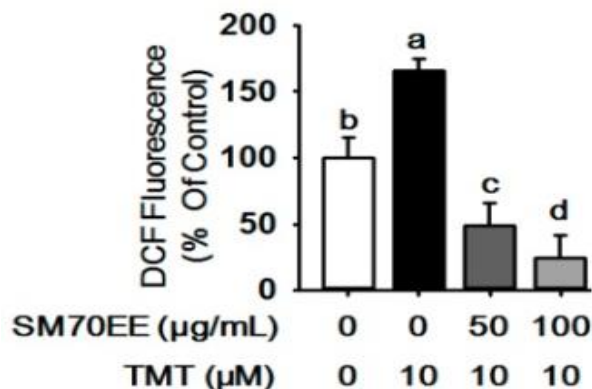


Figure 8 : Traitement des cellules HT-22 en présence de la spiruline SM70EE

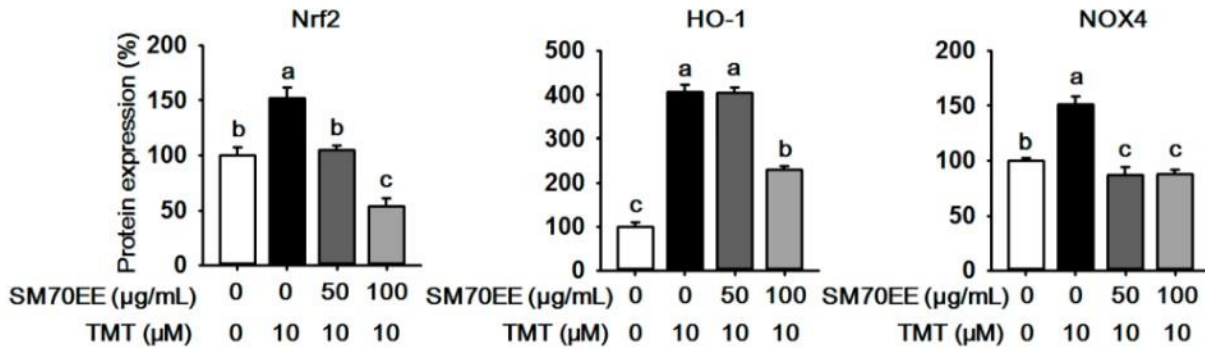
- La spiruline supprime la production de ROS contre la neurotoxicité induite par les TMT dans les cellules HT-22

La neurotoxicité des TMT augmente la production de ROS et le stress oxydatif dans les cellules de l'hippocampe. Pour déterminer si le SM70EE inhibe la génération de ROS causée par la neurotoxicité du TMT, nous avons effectué un test DCF-DA (diacétate de dihydrodichlorofluorescéine est largement utilisé pour évaluer le « stress oxydatif cellulaire ». Après passage à travers la membrane plasmique, ce composé lipophile et non fluorescent est déstéréifié en un alcool hydrophile (DCF (dihydrodichlorofluorescéine) qui peut être oxydé en DCF fluorescent par un processus impliquant les ROS) pour mesurer la production de ROS. Comme le montre le graphe 4, TMT a élevé la génération de ROS, alors que la production de ROS a été fortement diminuée par SM70EE.



Graphe 4 : La production de ROS a été mesurée par un test DCF-DA

Comme le montre les graphes 5, 6 et 7, les expressions de Nrf2, HO-1 et NOX4 ont été élevées par TMT, tandis que SM70EE a diminué les expressions de Nrf2, HO-1 et NOX4 dans les cellules HT-22. Ces données indiquent que SM70EE peut inhiber la génération de ROS et protéger contre la neurotoxicité des TMT par la régulation négative des enzymes associées au stress oxydatif.



Graphes 5-7 : Expressions de Nrf2, HO-1 et NOX4

- La spiruline prévient les dommages aux cellules neuronales provoqués dans les cellules HT-22 par la neurotoxicité induite par TMT via l'amélioration des voies de signalisation BDNF / CREB et la suppression de l'activité AChE

Les facteurs neuroprotecteurs tels que BDNF, CREB et TrkB sont augmentés pour défendre et protéger les cellules contre les dommages neuronaux induits par les TMT. Pour examiner si SM70EE a des effets neuroprotecteurs contre la neurotoxicité TMT, nous avons effectué des analyses de transfert de western pour analyser les expressions de p-TrkB et p-CREB dans les cellules HT-22. Comme le montre la figure 9 les expressions de p-TrkB et p-CREB ont été augmentées par TMT. SM70EE a élevé de manière marquée les expressions de p-TrkB et p-CREB. Par ailleurs, l'expression de BDNF avait la même tendance que p-TrkB et p-CREB (figure 10).

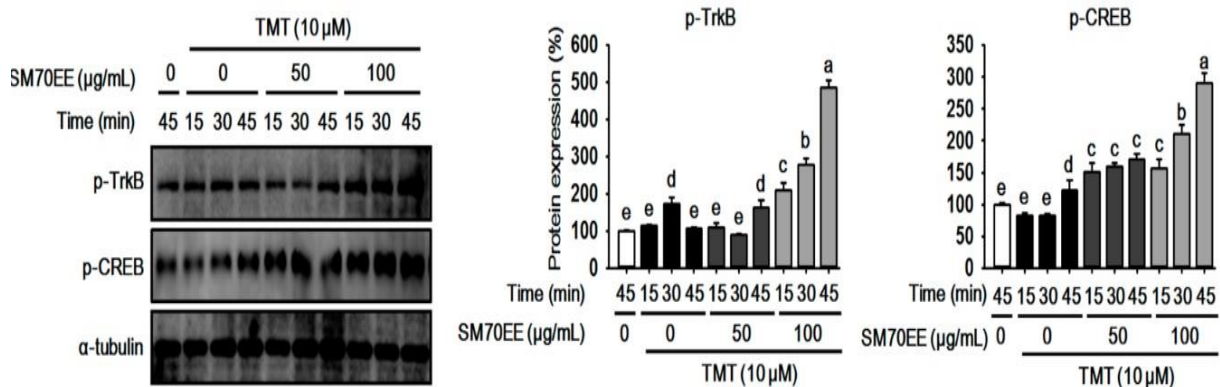


Figure 9 : Expression des protéines p-TRKB et p-CREB sur western blot et sur graphe avec et sans la spiruline SM70EE

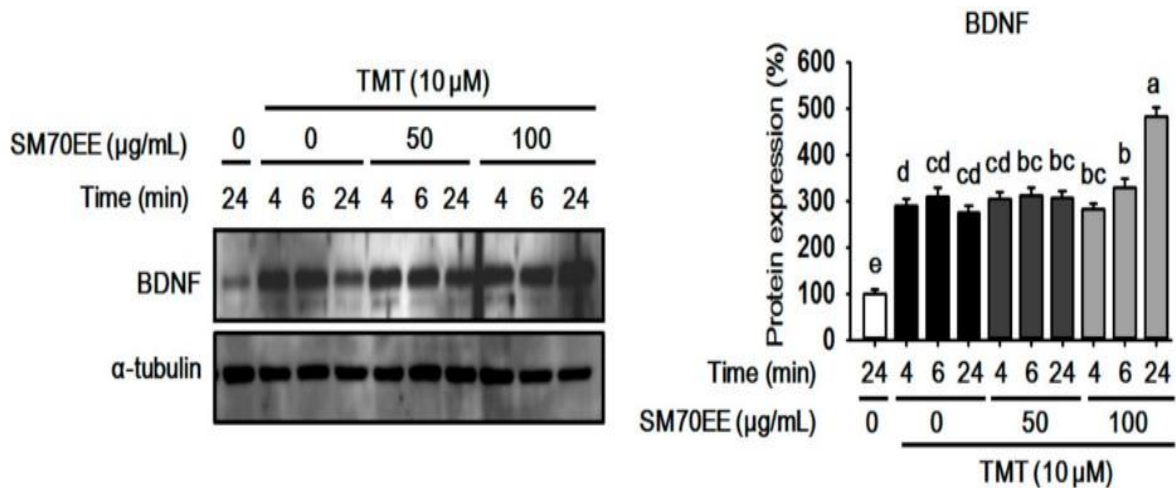
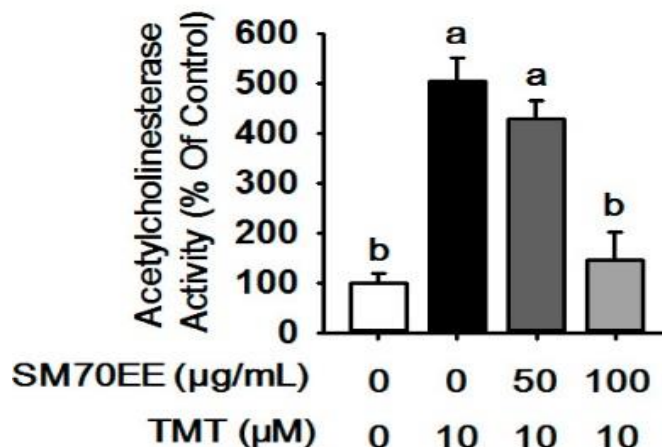


Figure 10 : Expression de la protéine BDNF sur western blot et sur graphe avec et sans la présence de la spiruline SM70EE

De plus, l'activité AChE, est augmentée par la neurotoxicité des TMT. Nous avons analysé l'activité AChE pour examiner si SM70EE inhibe cette activité AChE. Comme le montre le graphe 8, SM70EE a supprimé l'activité AChE. Ces résultats indiquent que les modifications du BDNF et de l'AChE induites par SM70EE pourraient partiellement prévenir la neurotoxicité induite par le TMT dans les cellules HT-22.



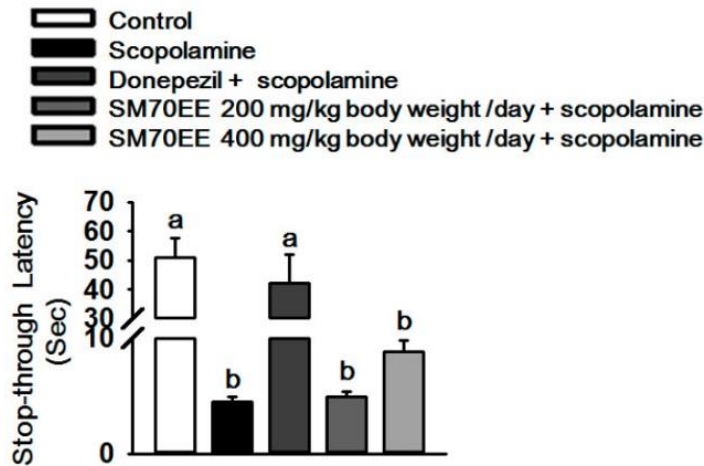
Graph 8 : Expression de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) en présence et sans la spiruline SM70EE

- La spiruline prévient l'apprentissage et l'altération de la mémoire contre la neurotoxicité induite par la scopolamine chez la souris

Pour déterminer les effets du SM70EE sur les déficits cognitifs, des tests d'évitement passif et de labyrinthe aquatique de Morris ont été effectués chez des souris qui ont reçu par voie orale 200 et 400 mg/kg de poids corporel par jour de la SM70EE et 1 mg/kg de poids corporel par jour de donépézil (molécule utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer) pendant 90 minutes avant traitement avec 1 mg/kg de poids corporel par jour de scopolamine.

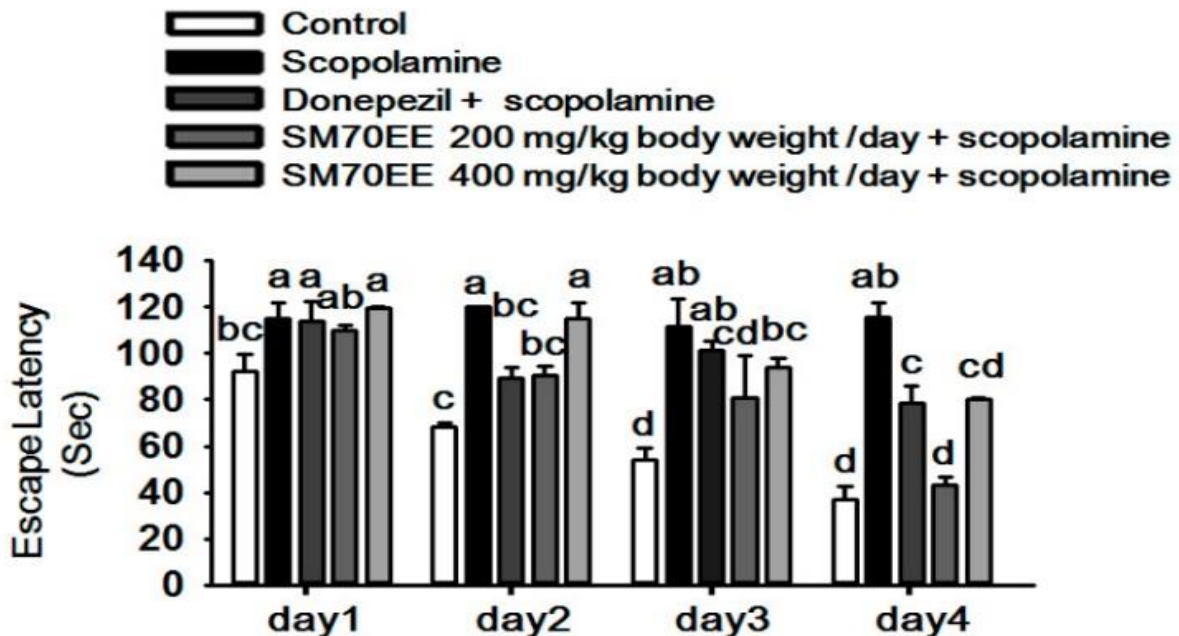
Comme le montre le graphe 9, le temps de latence intermédiaire du groupe scopolamine (4,0 s) a été diminué par rapport au groupe témoin. Cependant, le temps

de latence intermédiaire a été légèrement augmenté de 400 mg/kg de poids corporel par jour de SM70EE (8,8 s).



Graph 9 : Temps de latence intermédiaire des souris qui ont été soumises à un test d'évitement passif

Nous avons également mesuré le temps de latence d'échappement en effectuant des tests de labyrinthe aquatique de Morris (dispositif aquatique circulaire permettant d'évaluer la mémoire du rongeur) pendant 4 jours. Comme le montre le graphe 10, le groupe de traitement à la scopolamine a passé plus de temps à trouver la plateforme, mais le temps de latence d'échappement a été diminué par SM70EE. Ces résultats ont indiqué que SM70EE permettrait d'éviter les déficits cognitifs causés par la neurotoxicité induite par la scopolamine chez la souris.



Graph 10 : Temps de latence d'échappement des souris ayant été soumis au test de labyrinthe aquatique de Morris pendant 4 jours

Conclusion :

Les résultats ci-dessus montrent que la spiruline SM70EE pourrait partiellement inhiber le stress oxydatif induit par TMT dans les cellules HT-22. Notamment, nous avons considéré que SM70EE permettrait de prévenir partiellement la neurotoxicité du TMT en favorisant l'activation des voies de signalisation BDNF / CREB.

En outre, les données ont indiqué que SM70EE peut prévenir les déficits cognitifs causés par la neurotoxicité induite par la scopolamine chez la souris. La spiruline pourrait, donc, être un composé naturel potentiel contre la neurotoxicité des médicaments anti-cholinergiques.

2 Les activités antioxydantes, immunomodulatrices et anti-inflammatoires de la spiruline (17)

Le stress oxydatif et l'immunité dysfonctionnelle causent de nombreuses maladies chez les humains, y compris l'athérosclérose, l'hypertrophie cardiaque, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension. Ainsi, les activités antioxydantes, immunomodulatrices et anti-inflammatoires de ces microalgues peuvent jouer un rôle important dans la santé humaine. Ici, nous discutons des activités antioxydantes, immunomodulatrices et anti-inflammatoires de la spiruline chez les animaux et les humains, ainsi que les mécanismes sous-jacents. La spiruline active les enzymes antioxydantes cellulaires, inhibe la peroxydation des lipides et les dommages à l'ADN, piège les radicaux libres et augmente l'activité de la superoxyde dismutase et de la catalase. Notamment, il semble y avoir un niveau de seuil au-dessus duquel la Spiruline diminuera l'activité antioxydante. Les essais cliniques montrent que la spiruline prévient les lésions musculaires squelettiques dans des conditions de stress oxydatif induit par l'exercice et peut stimuler la production d'anticorps et réguler à la hausse ou à la baisse l'expression des gènes codant les cytokines pour induire des réponses immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Le mécanisme moléculaire par lequel la spiruline induit ces activités n'est pas clair, mais la phycocyanine et le β -carotène sont des molécules importantes. De plus, la spiruline régule efficacement les voies ERK1 / 2, JNK, p38 et I κ B.

2.1 Activité anti-oxydante

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) attaquent et endommagent les molécules dans les systèmes biologiques, conduisant à divers troubles et maladies. Les peroxydes lipidiques (LPO), le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal sont des marqueurs importants du stress oxydatif. Récemment, une grande attention a été accordée au potentiel antioxydant des espèces de spiruline. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* montrent que le traitement à la spiruline réduit significativement le stress oxydatif. Ces effets antioxydants et protecteurs sont médiés par les phycocyanines, le β -carotène et d'autres vitamines et minéraux contenus dans la spiruline.

2.1.1 Etudes *in vitro*

Un certain nombre d'études *in vitro* ont identifié l'activité antioxydante potentielle de la spiruline ou de ses extraits.

L'activité de deux enzymes antioxydantes contenues dans *Spirulina maxima*, superoxyde dismutase (SOD) et catalase (CAT), augmentaient dans des conditions de stress léger, bien que la SOD était plus sensible au stress externe que CAT.

Deux autres études font état d'une relation plus complexe entre l'activité antioxydante de la spiruline et ces enzymes antioxydantes. Des chercheurs ont examiné la capacité de *Spirulina platensis* à inhiber la peroxydation lipidique et ses effets sur les activités de SOD, CAT, glutathion peroxydase (GPx) et glutathion réductase (GR) après exposition des cellules de neuroblastome SH-SY5Y au stress oxydatif induit par le fer. *Spirulina platensis* a maintenu l'activité des enzymes antioxydantes cellulaires (GPx totale, GPx-Se et GR) et a augmenté les niveaux de glutathion réduit dans ces cellules. La capacité antioxydante de *Spirulina platensis* pourrait être améliorée si elle était exposée à un stress environnemental supplémentaire en cultivant des cellules dans un milieu supplémenté avec des concentrations variables de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Une corrélation positive entre l'augmentation des concentrations de H₂O₂ et l'augmentation des quantités d'antioxydants lipophiles cellulaires (caroténoïdes totaux et α -tocophérol) et d'antioxydants hydrophiles (glutathion et acide ascorbique) ont été remarqués. En outre, l'augmentation des niveaux de H₂O₂ a conduit à une augmentation linéaire significative des activités des enzymes antioxydantes dans *Spirulina platensis*, y compris CAT, peroxydase (PX), SOD et ascorbate peroxydase (APx). Ainsi, *Spirulina platensis* peut être utile pour traiter des maladies qui sont aggravées par les ROS et pour développer de nouveaux traitements pour des troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

La fibrose hépatique est une maladie chronique dont la stratégie thérapeutique implique l'inhibition de la prolifération des cellules stellaires hépatiques activées (CSH) et l'induction subséquente de l'apoptose des CSH. Basé sur cette idée, des chercheurs ont examiné si les effets antioxydants de la spiruline inhibaient la prolifération des CSH. En effet, la spiruline a inhibé la prolifération des CSH et induit l'apoptose après 12 h. Des résultats similaires ont été rapportés par Koníčková et al. (2014) qui ont utilisé des modèles cellulaires *in vitro* pour examiner les effets anticancéreux de *Spirulina platensis*. Les résultats ont montré que la spiruline avait non seulement des effets anti-prolifératifs, mais qu'elle inhibait également la production de ROS mitochondrial et affectait le statut redox du glutathion.

L'accumulation de fer dans le cerveau est impliquée dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives, le plus probablement par des dommages oxydatifs induits par le fer aux cellules neuronales. Récemment, des scientifiques japonais (Sagara et al., 2015) ont rapporté que la spiruline protège les cellules PC12 (PC12 est une lignée cellulaire dérivée d'un phéochromocytome de la médullosurrénale du rat, qui a une origine embryonnaire de la crête neurale qui a un mélange de cellules neuroblastiques et de cellules éosinophiles) contre la toxicité induite par le fer. Ils ont également découvert que les extraits de spiruline présentaient des activités antioxydantes et anti-radicalaires dans ces cellules. Ainsi, les extraits de spiruline peuvent protéger contre les troubles neurodégénératifs causés par une accumulation excessive de fer dans le cerveau.

En plus des lignées cellulaires, des études ont utilisé des homogénats tissulaires pour évaluer l'activité antioxydante de la spiruline. Un homogénat cérébral été incubé avec de la spiruline ou avec des réactifs de l'acide thiobarbiturique (TBARS, utilisé comme témoin) pendant 1 h à 37 °C. La peroxydation de l'homogénat de cerveau de rat a été inhibée de près de 95% en présence de 0,5 mg d'extrait méthanolique contenant de la spiruline.

Pris ensemble, les études ci-dessus suggèrent que la spiruline a une puissante activité antioxydante *in vitro* et que cette activité est due à sa capacité à activer des enzymes antioxydantes cellulaires telles que GPx, GPx-Se et GR. De plus, son activité antioxydante est fortement corrélée avec l'activité des enzymes piègeuses telles que SOD, CAT, PX et APx, ainsi que d'autres antioxydants tels que le GSH et le β -carotène. Notamment, l'activité antioxydante est renforcée par l'exposition à un stress environnemental supplémentaire.

2.1.2 Etudes chez l'animal

- Le modèle hypercholestérolémique

Un certain nombre d'études animales ont examiné l'activité antioxydante de la spiruline. Un modèle hypercholestérolémique de lapin blanc de Nouvelle-Zélande a été utilisé pour étudier les effets bénéfiques de *Spirulina platensis* sur la peroxydation des lipides tissulaires et les dommages oxydatifs de l'ADN.

L'hypercholestérolémie a été induite par l'alimentation des lapins avec un régime riche en cholestérol (HCD : High-cholesterol diet) pendant 4 semaines. Le régime a ensuite été complété avec de la spiruline (1 ou 5%, w/w) pendant 8 semaines. Les auteurs ont constaté que l'augmentation de la peroxydation lipidique induite par un HCD était significativement atténuée par la supplémentation en Spiruline. En effet, la peroxydation lipidique est revenue aux niveaux de contrôle. Supplémentation avec 1 ou 5% d'activité GSH, GPx et GR induite par la spiruline dans le foie. En outre, le niveau de dommage de l'ADN dans les lymphocytes était significativement réduit. Cela suggère que la supplémentation alimentaire en spiruline est une stratégie prometteuse pour protéger les cellules de la peroxydation lipidique et des dommages à l'ADN causés par le stress oxydatif.

- La mycotoxine chez le rat

Le principal mécanisme responsable de la toxicité induite par les mycotoxines est l'induction du stress oxydatif.

Les chercheurs ont évalué la capacité de la spiruline à réguler l'expression des gènes et à contrer le stress oxydatif chez les rats atteints d'aflatoxicose induite par les mycotoxines. La supplémentation en spiruline a entraîné une réduction significative du stress oxydatif induit par l'aflatoxine, révélée par une réduction de la peroxydation lipidique, une augmentation de la teneur en GSH et une expression régulée du gène codant l'hydroperoxyde de phospholipide glutathion peroxydase (PHGPx). La spiruline a également inhibé les dommages à l'ADN.

- L'activité antioxydante contre la neurotoxicité

L'activité antioxydante de la Spiruline protège les animaux contre la neurotoxicité. Les chercheurs ont étudié les effets de la spiruline maxima contre la 6-hydroxydopamine, neurotoxique pour le striatum de rat. Les rats ont reçu 6-OHDA (700 mg/kg/jour) pendant 20 jours par une seule injection dans le striatum dorsal.

Le striatum a, ensuite, été recueilli et les niveaux d'oxyde nitrique (NO), de ROS, de la peroxydation lipidique et l'activité mitochondriale ont été mesurés: tous ont augmenté significativement après l'exposition à la 6-OHDA. Les rats ont également montré une activité locomotrice réduite. Cependant, les rats traités avec *Spirulina maxima* ont montré une activité locomotrice rétablie et des niveaux réduits de NO, ROS et LPO.

- Exposition à la deltaméthrine (DLM) et à la tilmicosine

Les humains et les animaux exposés à la deltaméthrine (composé chimique utilisé principalement comme insecticide et répulsif pour insectes ou les serpents en raison de ses propriétés neurotoxiques) peuvent développer une hépatonéphrotoxicité. De plus, les rats traités au DLM montrent une augmentation significative de la peroxydation des lipides rénaux et une réduction de l'expression des biomarqueurs antioxydants. La supplémentation en spiruline a inhibé la peroxydation des lipides. En outre (et comme rapporté par les études *in vitro* antérieures), la spiruline a induit une augmentation dose-dépendante significative de l'activité des enzymes antioxydantes dans les reins et le foie, ainsi que des niveaux accrus de glutathion. Il est possible que la spiruline protège contre le stress oxydatif induit par le DLM directement en inhibant la peroxydation lipidique et en éliminant les radicaux libres ou indirectement en augmentant l'activité de SOD et CAT.

En 2015, des chercheurs ont rapporté que la spiruline minimise les effets toxiques de la tilmicosine (composé utilisé pour le traitement des affections respiratoires bovines et ovines) chez la souris en piégeant les radicaux libres et en exerçant de puissantes activités antioxydantes. Les souris ont montré une augmentation significative des biomarqueurs de lésions cardiaques sériques et de la peroxydation des lipides cardiaques lorsqu'elles ont été traitées avec de la tilmicosine pendant 5 jours. Cependant, un traitement avec *Spirulina platensis* (1000 mg/kg) pendant 5 jours a normalisé les taux sériques accrus de lactate déshydrogénase et de créatine kinase (CK). En outre, *Spirulina platensis* réduit la peroxydation lipidique induite par la tilmicosine et le stress oxydatif d'une manière dose-dépendante.

- Le silicium contenu dans la spiruline

La présence de spiruline enrichie en silicium dans l'alimentation peut protéger le cœur et le foie contre le stress oxydatif en réduisant l'activité de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase et en maintenant l'activité SOD et GPx. De plus, une supplémentation alimentaire avec de la spiruline enrichie en silicium n'a eu aucun effet nocif chez les rats. Ainsi, la richesse en silicium de la spiruline alimentaire peut être un traitement utile dans les anomalies causées par le stress oxydatif.

- Stéatose hépatique non alcool-dépendant (NASH)

Le stress oxydatif et la relation entre l'inflammation et l'immunité jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse de la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Les modèles de NASH montrent une normalisation du déséquilibre entre les cellules CD4+ et CD8+, une augmentation de la production de ROS par les mitochondries et les leucocytes du foie, et l'activation de NF- κ B.

L'administration de la spiruline a conduit à l'abrogation significative de ces phénomènes. Cela peut être dû au fait que la spiruline atténue la réponse inflammatoire par des mécanismes antioxydants et anti-inflammatoires et en brisant la diaphonie entre les voies de signalisation liées au stress oxydatif et à l'inflammation.

En résumé, plusieurs études chez l'animal montrent que la spiruline a une puissante activité antioxydante. De manière similaire aux observations faites dans les études *in vitro*, des études chez l'animal montrent que la spiruline augmente l'activité des enzymes antioxydantes, réduit la peroxydation lipidique et les dommages à l'ADN, et piège les radicaux libres. De plus, associée à d'autres produits, la Spiruline est encore plus efficace pour réduire le stress oxydatif.

Enfin, la supplémentation en spiruline peut être utile pour réduire le stress oxydatif induit par les mycotoxines; par conséquent, il peut être un traitement prometteur pour l'intoxication induite par les mycotoxines chez les animaux et les humains.

Il est possible qu'il y ait une valeur seuil au-dessus de laquelle la Spiruline présente une activité antioxydante réduite, mais d'autres études sont nécessaires pour vérifier cela.

Rôle de la phycocyanine et de la phycocyanobiline dans l'activité antioxydante

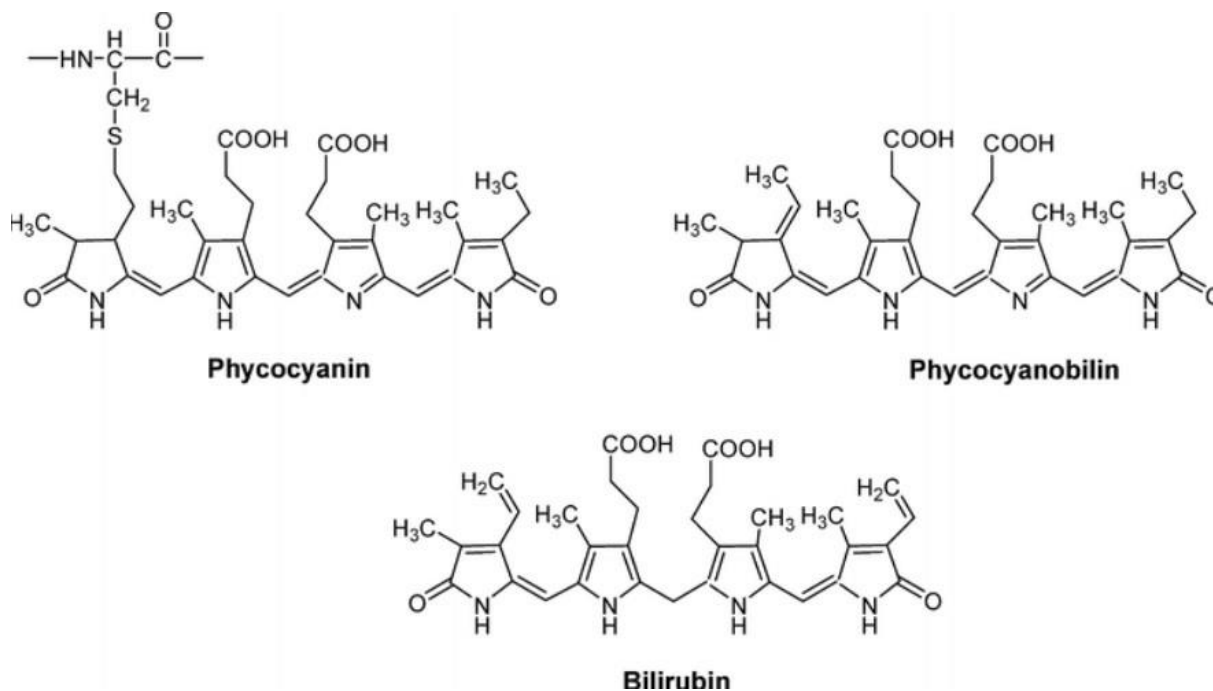


Figure 11 : Structure chimique de la phycocyanine, de la phycocyanobiline et de la bilirubine

L'observation de l'aptitude de la phycocyanobiline isolée de *Spirulina platensis* montre son rôle à protéger les liposomes du linoléate de méthyle et de la phosphatidylcholine contre l'oxydation. La phycocyanobiline inhibe efficacement la peroxydation du linoléate de méthyle et l'oxydation des liposomes de la phosphatidylcholine. Il convient de noter que l'activité antioxydante de la phycocyanobiline était presque la même que celle de la phycocyanine lorsque les concentrations de ces deux molécules dans le mélange réactionnel étaient ajustées pour donner des concentrations équivalentes de phycocyanobiline. Ainsi, la phycocyanobiline semble être responsable de la majeure partie de l'activité antioxydante attribuée à la phycocyanine.

Une autre étude a signalé que la phycocyanine semble inhiber la production de radicaux hydroxyle et peroxyde, ainsi que la peroxydation des lipides. De plus, lorsque le sélénium (Se) ou le tellure (Te) se lie à la phycocyanine, son activité antioxydante est significativement augmentée.

Ainsi, les propriétés prometteuses d'antioxydant et de piégeage des radicaux libres de *Spirulina platensis* peuvent être dues à sa teneur en phycocyanine, qui à son tour attribue son activité antioxydante à la phycocyanobiline.

2.2 Activité immunomodulatrice

Les études chez l'animal montrent que la spiruline est un puissant stimulateur du système immunitaire. Il le fait en augmentant l'activité phagocytaire des macrophages, en provoquant l'accumulation de cellules NK dans les tissus, en stimulant la production d'anticorps et de cytokines et en activant et mobilisant les cellules T et B.

La spiruline a des effets immunomodulateurs marqués. Les chercheurs ont utilisé des cellules mononucléées du sang périphérique humain (PBMC : peripheral blood mononuclear cell) pour évaluer l'activité immunomodulatrice de la spiruline. Ils ont montré que la spiruline augmentait la production d'IL-1 β , d'IL-4 et d'interféron (IFN) - γ par les PBMC de près de 2, 3,3 et 13,6 fois respectivement.

D'autres chercheurs ont montré que le traitement des PBMC avec la phycocyanine de *Spirulina platensis* entraînait une augmentation significative de la production d'IFN- γ , mais différemment des premiers, car ils ont trouvé que la phycocyanine réduisait la production d'IL-4. Ces différences peuvent être dues à la présence d'autres composés actifs dans les extraits de Spiruline.

Une étude *in vivo* a montré que lorsque des souris souffrant de candidose systémique et de cancer du sein étaient traitées avec *Spirulina platensis* (800 mg/kg de poids corporel) pendant 3 jours, l'expression des gènes codant pour IL-4 et IL-10 était significativement réduite. Les gènes codant pour l'IL-17, le TNF- α et l'IFN- γ étaient nettement augmentés.

Les résultats de cette étude montrent que la *Spirulina platensis* pourrait exercer des effets tumoricides *in vivo* en augmentant la production de TNF- α et d'IFN- γ pro-inflammatoires. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour évaluer pleinement l'efficacité de *Spirulina platensis* chez les souris porteuses de tumeurs.

En 2014, des chercheurs ont étudié la phycocyanine purifiée de *Spirulina platensis* cultivée en utilisant les gaz de combustion de la centrale. L'activité immunomodulatrice de la molécule purifiée a ensuite été examinée en utilisant la lignée cellulaire de macrophages murins J774A. Ils ont découvert que la phycocyanine augmentait la sécrétion de TNF- α , IL-1 β et IL-6 par les cellules J774A, ainsi que l'expression des protéines IL-1 β et COX-2. En outre, *Spirulina platensis* et la phycocyanine ont inhibé l'expression de gènes liés à l'inflammation par des cellules microgliales BV-2 stimulées par des lipopolysaccharides (LPS).

Dans une étude antérieure (2012), des chercheurs ont montré que le LPS régulait à la hausse l'expression des gènes codant l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), la cyclooxygénase-2 (COX-2), le TNF- α et l'IL-6 dans les cellules microgliales BV-2. Cependant, l'exposition à la spiruline ou à la phycocyanine a entraîné une réduction significative de l'expression de ces gènes.

La spiruline affecte également la réponse immunitaire chez les humains, hommes et femmes, en bonne santé. En effet, la supplémentation en spiruline a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'IL-2 chez les hommes et les femmes, ainsi qu'une réduction marquée des concentrations d'IL-6.

L'anémie et l'immunosénescence sont courantes chez les sujets plus âgés. Un groupe de travail dirigé par le Dr Gershwin a soupçonné que la spiruline pourrait améliorer l'anémie et l'immunosénescence chez les personnes âgées. Par conséquent, ils ont traité des volontaires (>50 ans) avec de la spiruline pendant 12 semaines. Ils ont

constaté que les niveaux d'hémoglobine corpusculaire avaient augmenté chez les deux sexes après cette période. De plus, la majorité des sujets ont montré une augmentation de l'activité enzymatique indoleamine 2,3-dioxygénase, un signe de fonction immunitaire, ainsi qu'une augmentation du nombre de globules blancs, après 6 et 12 semaines de supplémentation en spiruline. Ainsi, la spiruline semble améliorer l'anémie et l'immunosénescence chez les sujets plus âgés. Cependant, des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour déterminer si la supplémentation en spiruline est vraiment bénéfique.

Pris ensemble, les données des études examinées dans cette partie montrent que la spiruline et son composé actif, la phycocyanine, présentent une activité immunomodulatrice. Les deux stimulent la production d'anticorps et régulent à la hausse ou à la baisse l'expression de gènes codant pour IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-17 et TNF- α . Cependant, différentes études rapportent la régulation de différents ensembles de gènes de cytokines. Cet écart peut être dû aux lignées cellulaires utilisées, aux agents utilisés pour stimuler les cellules ou aux effets d'autres constituants présents dans les préparations de Spiruline. De plus, il se peut que les effets tumoricides signalés de *Spirulina platensis* soient médiés indirectement par l'augmentation de la production de TNF- α et d'IFN- γ . Bien que la spiruline semble améliorer l'immunosénescence chez les sujets plus âgés, d'autres études chez l'homme avec de plus grandes cohortes sont nécessaires pour étayer cette conclusion.

2.3 Activité anti-inflammatoire

Le système immunitaire est le principal médiateur de l'inflammation corporelle, les cytokines jouent un rôle central dans l'initiation de l'inflammation. L'activation du système immunitaire entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6. Jusqu'à présent, les avantages de la spiruline dans la construction de l'immunité et l'amélioration de la résistance à la réponse inflammatoire sont bien documentés.

Il est bien connu que la COX-2 est l'isoforme principale impliquée dans l'inflammation, et l'induction de la COX-2 est responsable de la production de prostaglandines sur le site de l'inflammation. Dans un test de sang total chez l'homme, la phycocyanine inhibait significativement la COX-2 avec une valeur de CI50 de 80 nM. L'activité anti-inflammatoire de la phycocyanine pourrait être due, en partie, à son effet inhibiteur sélectif sur la COX-2, bien que sa capacité à piéger efficacement les radicaux libres et à inhiber efficacement la peroxydation lipidique pourrait également être impliquée.

- Effet anti-inflammatoire de la spiruline sur la colite et l'arthrite

La spiruline a un effet anti-inflammatoire très prometteur sur la colite et l'arthrite.

Sur la colite

L'effet anti-inflammatoire de la phycocyanine a été signalé pour la première fois dans un modèle expérimental de colite chez le rat. Dans cette étude, la phycocyanine (150, 200 et 300 mg/kg par voie orale) a été administrée 30 minutes avant l'induction de la colite. La phycocyanine a réduit substantiellement l'activité de la myéloperoxydase (MPO) qui a été augmentée dans le groupe témoin de la colite après 24 h. De plus, des études histopathologiques et ultrastructurales ont montré une inhibition de l'infiltration cellulaire inflammatoire et une réduction, dans une certaine mesure, des

lésions du côlon chez les rats traités à la phycocyanine. L'effet anti-inflammatoire de *Spirulina platensis* dans la colite expérimentale induite par l'acide acétique chez le rat a également été rapporté: *Spirulina platensis* a significativement réduit les activités des marqueurs de l'inflammation tels que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6.

Sur l'arthrite

L'activité anti-inflammatoire de la spiruline a également été étudiée dans l'arthrite induite par le zymosane (complexe de protéines et de glucides extrait de la membrane des cellules de levure contenant notamment du [1 \rightarrow 3]- β -D-glucane. Il est utilisé expérimentalement pour déclencher des réactions inflammatoires) chez la souris.

La spiruline (100, 400 mg/kg, par voie orale) a été administrée à des souris souffrant d'arthrite pendant 8 jours. Les niveaux de β -glucuronidase induite par le zymosane ont été significativement réduits par la Spiruline. La réaction inflammatoire était substantiellement diminuée et le cartilage des souris traitées avec du zymosane et de la spiruline présentait des chondrocytes bien conservés avec un réticulum endoplasmique rugueux normal.

De même, l'effet anti-inflammatoire de la spiruline sur l'arthrite induite par l'adjuvant chez la souris a été évalué et a montré que la spiruline avait une activité anti-inflammatoire prometteuse contre les animaux arthritiques induits par l'adjuvant. Dans leurs études, les chercheurs ont montré que les niveaux d'enzymes lysosomales, d'enzymes marqueurs tissulaires, de médiateurs inflammatoires TNF- α , β -glucuronidase et de volume de pattes étaient significativement augmentés chez les souris arthritiques induites par l'adjuvant. Cependant, l'administration orale de *Spirulina fusiformis* (800 mg/kg/poids corporel) a considérablement réduit les paramètres physiques et biochimiques ci-dessus à des conditions proches de la normale.

- Activité anti-inflammatoire dans le NASH et dans l'inflammation cornéennes

Actuellement, la pathogenèse de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) reste floue, mais les données accumulées montrent que le stress oxydatif et la relation entre l'inflammation et l'immunité jouent un rôle crucial. Chez les rats modèles NASH, des augmentations des enzymes hépatiques plasmatiques, de la fibrose hépatique et des ROS ainsi qu'une activation du NF- κ B et des modifications du rapport antigène de surface lymphocytaire (CD4 + / CD8 +) ont été observées. L'administration de spiruline et de phycocyanine a significativement atténué ces changements et réduit les réponses inflammatoires.

L'extrait de polysaccharide de *Spirulina platensis* inhibe la néovascularisation et l'inflammation cornéennes induites par la brûlure alcaline. En effet, la spiruline inhibe nettement l'inflammation en réduisant à la fois l'infiltration des cellules mono- et polymorphonucléaires dans le stroma cornéen et les taux de facteur 1 dérivé du stroma (SDF1), TNF- α et protéine inflammatoire macrophagique 3 (MIP3a).

- Activité anti-inflammatoire dans les maladies neurodégénératives

L'inflammation du cerveau joue un rôle majeur dans les maladies neurodégénératives. En particulier, on pense que l'activation des cellules microgliales est associée à la pathogenèse des maladies neurodégénératives, y compris la maladie de Parkinson (PD). La spiruline inverse cet effet en raison de ses propriétés anti-inflammatoires. Dans l'étude réalisée par les chercheurs, un vecteur viral adéno-associé (AAV9) pour l' α -synucléine a été injecté dans la substantia nigra de rats modèles PD ; les effets de

la spiruline sur la réponse inflammatoire ont été étudiés en amont. La spiruline était neuroprotectrice dans ce modèle d' α -synucléine de la PD, alors que davantage de cellules positives à la tyrosine hydroxylase (TH+) et de cellules NeuN+ étaient observées. De plus, la spiruline a concomitamment diminué le nombre de cellules microgliales activées, tel que déterminé par l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC classe II).

D'autres chercheurs ont également étudié l'effet anti-inflammatoire de la spiruline et de la phycocyanine dans les cellules microgliales, leur groupe a trouvé que la *Spirulina platensis* et la phycocyanine réduisaient significativement la libération de lactate déshydrogénase induite par les lipopolysaccharides et inhibaient l'expression des gènes liés à l'inflammation iNOS, COX-2, TNF- α et IL-6.

Une autre maladie, l'acouphène, résulte d'une augmentation de la neurotransmission excitatrice et est associée à l'activité du récepteur N-méthyl d-aspartate (récepteur NMDA, NR). Les cytokines pro-inflammatoires conduisent à l'acouphène directement ou en modulant l'expression du gène NR. Dans l'étude de Hwang en 2013, un traitement au salicylate de quatre jours a provoqué une augmentation significative de l'expression des ARNm de la sous-unité N-méthyl d-aspartate (2BNR2B), TNF- α et IL-1 β dans la cochlée et le colliculus inférieur des souris. Une supplémentation alimentaire avec de la phycocyanine ou de l'extrait d'eau de *Spirulina platensis* réduisait significativement l'acouphène induit par le salicylate et diminuait l'expression des ARNm de NR2B, TNF- α , IL-1 β et COX-2 dans la cochlée et le colliculus inférieur des souris.

- Activité antipyrétiques et anti-inflammatoire

Les propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques de *Spirulina platensis* ont été évaluées dans des modèles de rats. Pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, la réduction du volume d'œdème de la patte induite par la prostaglandine E2 a été mesurée. Des rats ont reçu par voie orale 2 ou 4 mg/kg de *Spirulina platensis*. Une réduction dose-dépendante significative du diamètre de l'œdème de la patte a été observée. Le traitement par *Spirulina platensis* a révélé une réduction plus rapide de la température rectale. En raison de ses activités antioxydantes et anti-inflammatoires, la spiruline a ralenti le développement de l'arthrite chez le rat et inhibé le développement de lésions histopathologiques macroscopiques et microscopiques chez le rat avec l'arthrite induite par l'adjuvant de Freund. Dans l'étude menée par Yogianti en 2014, l'effet inhibiteur de *Spirulina platensis* alimentaire sur la réponse inflammatoire de la peau induite par les UVB a été évalué chez des souris Ogg1-knockout (KO) et la contrepartie de type sauvage. La nourriture *Spirulina platensis* a supprimé l'induction et le développement de la tumeur. De plus, l'induction de l'érythème et du gonflement des oreilles, l'une des caractéristiques des réponses inflammatoires induites par les UVB, a été supprimée dans la peau des souris Ogg1-KO et des souris albinos sans poils nourries avec *Spirulina platensis* alimentaire. Ces résultats montrent que *Spirulina platensis* exerce des effets anti-tumoraux contre l'irradiation UVB dans la peau grâce à ses effets anti-inflammatoires et antioxydants. Dans une autre étude, les taux élevés de cholestérol augmentaient l'inflammation chez les hamsters; cependant, les régimes de *Spirulina platensis* ont régulé les cytokines pro-inflammatoires à des niveaux proches des niveaux témoins.

- Peptides anti-inflammatoires

En plus de ces études sur des modèles animaux ci-dessus, certains nouveaux peptides anti-inflammatoires ont été purifiés à partir de l'hydrolysate enzymatique de *Spirulina maxima*. La purification de l'hydrolysate a donné deux peptides avec des séquences d'acides aminés de LNAVNR (P1, 686 Da) et MMLDF (P2, 655 Da). Les deux peptides P1 et P2 ont montré un effet suppresseur sur l'expression d'IL-8 dans les cellules endothéliales EA.hy926 stimulées par l'histamine. La production de ROS intracellulaire dans le mât et les cellules endothéliales a été diminuée par P1 ou P2. Les peptides P1 et P2 de *Spirulina maxima* pourraient être utilisés comme ingrédients fonctionnels avec des avantages anti-inflammatoires puissants.

Pris ensemble, à partir des diverses expériences sur des modèles animaux, les effets anti-inflammatoires de la spiruline sont un aspect important sous-tendant son utilisation comme traitement pour de nombreuses maladies humaines et animales. Dans des conditions normales, les activités immunomodulatrices et anti-inflammatoires vont de pair. En raison de ses propriétés anti-inflammatoires, la spiruline présente des effets améliorateurs très efficaces sur la colite et l'arthrite, ainsi que sur la maladie de Parkinson.

Cependant, il est intéressant de noter que toutes ces conclusions sont tirées d'études animales ; d'autres études doivent être effectuées chez des sujets humains si ces effets doivent être pleinement validés. Les futurs essais cliniques sont nécessaires pour établir les avantages anti-inflammatoires chez l'homme.

Le mécanisme d'action antioxydant, immunomodulateur et anti-inflammatoire

La plupart des recherches sur la spiruline se sont concentrées sur ses effets antioxydants, anti-inflammatoires et immunomodulateurs chez les humains et les animaux. Cependant, peu d'études ont tenté d'identifier les mécanismes sous-jacents à ces effets.

En résumé, la phycocyanine et le β -carotène sont les composés actifs les plus importants dans la spiruline et tous deux jouent un rôle dans ses activités antioxydantes et anti-inflammatoires. La phycocyanine piège les radicaux libres, supprime l'expression de l'iNOS et la production de nitrite, et inhibe la peroxydation des lipides. Le β -carotène protège contre la peroxydation lipidique médiée par l'oxygène singulet, bloque l'accumulation intracellulaire de ROS et inhibe l'expression des gènes inflammatoires. La spiruline régule également les voies de signalisation ERK1/2, JNK, p38 et I κ B, ce qui entraîne des effets antioxydants et anti-inflammatoires. Les recherches futures devraient examiner d'autres voies de signalisation clés induites par la spiruline, ainsi que leur diaphonie fonctionnelle.

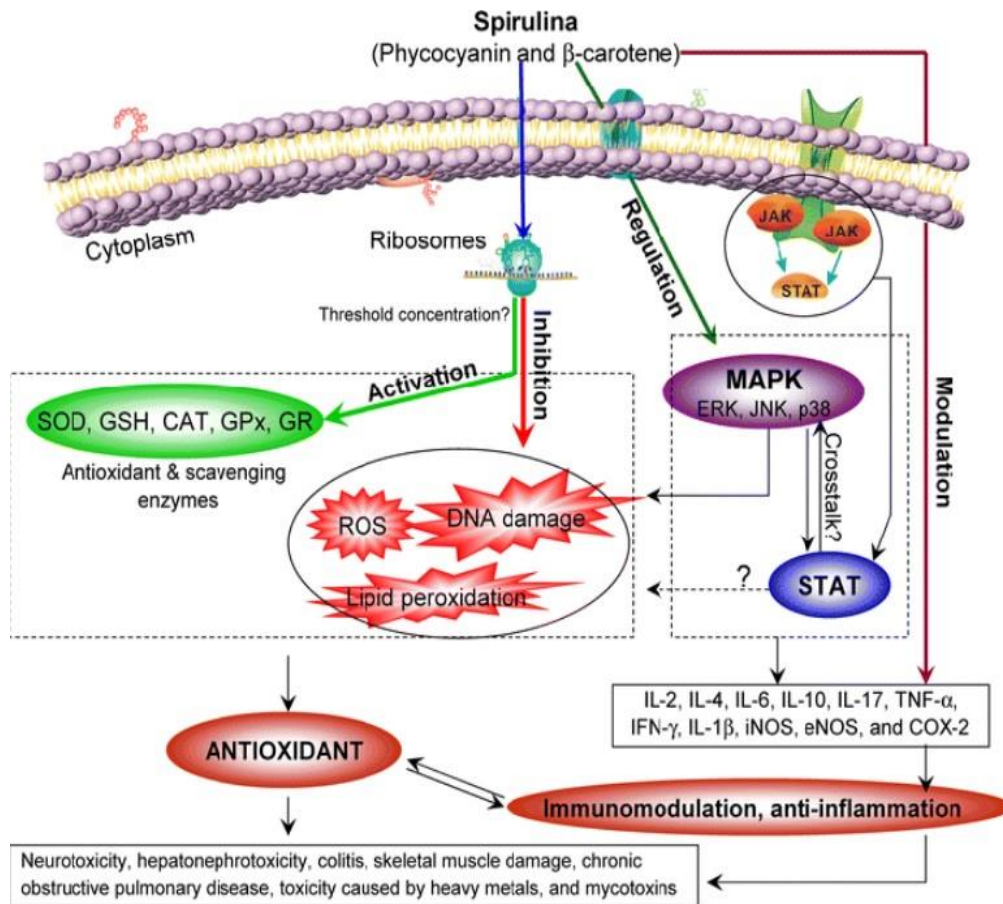


Figure 12 : Mécanisme de l'activité antioxydante, immunomodulatrice et anti-inflammatoire de la Spiruline

3 La spiruline et le cholestérol (18)

Il existe une corrélation statistique entre l'excès de cholestérol et l'infarctus, la thrombose, l'artérite et les maladies cardio-vasculaires qui sont la première cause de mortalité en Occident.

Les causes sont multiples mais se conjuguent, comme, une alimentation trop riche, alimentation trop sucrée, trop salée, le stress, l'alcool, le tabac, le manque d'exercice physique, ...

Aux alentours de la quarantaine, le cholestérol en excès dans le sang se dépose sur les parois interne des artères : c'est l'athérosclérose. Dans un second temps, les vaisseaux se durcissent, c'est ce qu'on appelle l'artériosclérose. Ce qui va entraîner une diminution du diamètre des artères qui, parfois, se bouchent totalement. Un coronaire qui se bouche donne l'infarctus.

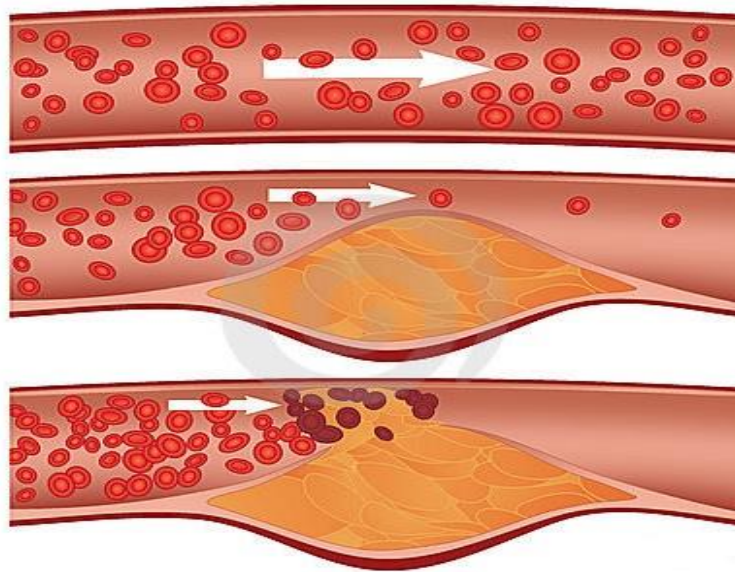


Figure 13 : Formation de la plaque d'athérome par accumulation du cholestérol dans la paroi interne des artères

- Intérêt de l'algue bleue dans la réduction du taux de cholestérol (19)

Avec son fort taux d'acide gamma-linolénique (AGL), la spiruline est naturellement capable de faire baisser le taux de cholestérol sanguin de façon significatif.

Pour rappel, nous savons que l'AGL est classé comme un acide gras essentiel, c'est-à-dire, le corps en a besoin mais ne peut pas le synthétiser, il doit donc être apporté par l'alimentation.

L'AGL facilite la production d'une très importante substance appelée prostaglandine E1 (PGE1). Celle-ci aide à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux, elle aide aussi à éliminer l'excès de liquide, à améliorer la circulation sanguine, à ralentir la production du cholestérol.

La démonstration clinique a été faite, dans un premier temps, chez le rat. Plus récemment des tests cliniques menés à l'université de Tokai au Japon ont confirmé qu'il en va de même chez les humains y compris avec une dose relativement faible : quatre grammes de spiruline ont été donnés, tous les jours, pendant huit semaines à trente personnes présentant un taux excessif de cholestérol sanguin, sans rien changer à leur alimentation. Une baisse moyenne de 4,5% du cholestérol total a été notée chez ces sujets. Fait intéressant, c'est surtout le « mauvais cholestérol » ou LDL qui avait diminué de 6%.

Une autre étude menée en Allemagne dans le but de savoir si la spiruline avait un pouvoir de maigrir avait aussi mis en évidence, de manière annexe, une diminution semblable du cholestérol chez ceux qui avaient pris de la spiruline.

Selon certains spécialistes, cette réduction est due à la forte teneur de la spiruline en chlorophylle A, en acides gras polyinsaturés, en fibre et à la présence d'acide nicotinique.

Dans cette même étude, le rapport très bas entre la lysine et l'arginine (0,67) a été démontré. Ce faible rapport est un atout dans la prévention de l'artériosclérose.

- Les effets hypolipémiants de la supplémentation en *Spirulina platensis* (20)

En 2014 une étude publiée dans le « *Journal of Science Food and Agriculture* » effectuée sur une population crétoise, montrait qu'une consommation de 1 gramme de spiruline par jour diminuait significativement les taux de cholestérol total tout en permettant une conservation de bonne concentration du sang en « bon cholestérol », cet effet était particulièrement important sur les taux de triglycérides, un type de graisse contenue dans le sang et dont l'augmentation des concentrations semble être liée à l'apparition d'un diabète.

L'objectif de l'étude était de déterminer les effets hypolipémiants de la spiruline chez les patients dyslipidémiques grecs crétois et de documenter son efficacité en tant que traitement alternatif possible de la dyslipidémie.

Cinquante-deux adultes ambulatoires (32 hommes et 20 femmes), avec un âge médian de 47 (37-61) ans, avec une dyslipidémie récemment diagnostiquée, ont consommé par voie orale 1 g de spiruline par jour pendant 12 semaines. Le profil lipidique complet a été mesuré dans des échantillons de sang à jeun au début et à la fin de la période d'étude. Des mesures anthropométriques incluant la pression artérielle systolique et diastolique, la taille, le poids et l'indice de masse corporelle ont également été enregistrées.

A la fin de la période d'intervention de 3 mois, les résultats sont regroupés dans le tableau 9 ci-dessous :

Tableau 9 : Pourcentage des marqueurs mesurés

MARQUEURS MESURES	TAUX MOYENS EN %	P
Triglycérides	16,30%	< 0,0001
LDL cholestérol	10,10%	< 0,0001
Cholestérol total	8,90%	< 0,0001
HDL cholestérol	10,80%	< 0,0001
Rapport cholestérol total/ HDL	11,50%	= 0,0006

Le taux de différents marqueurs a significativement diminué et le HDL cholestérol n'a pas augmenté de manière significatif (3,5%).

La pression artérielle, le poids et l'indice de masse corporelle sont demeurés presque inchangés.

Cela montre que la supplémentation en spiruline à dose de 1g par jour a de puissants effets hypolipémiants.

- Une revue systématique et une méta-analyse de l'impact de la supplémentation en spiruline sur les concentrations plasmatiques de lipides (21)

Le but de la méta-analyse est d'évaluer l'effet de la supplémentation en spiruline sur les concentrations plasmatiques de lipides. En effet, cette étude permet d'identifier les essais contrôlés randomisés (ECR) dans ce contexte de supplémentation.

Une méta-analyse à effet aléatoire des données de 7 ECR a montré un effet significatif de la supplémentation en spiruline pour réduire les concentrations plasmatiques de cholestérol total, LDL-C et triglycérides, et en élevant ceux de HDL-C.

L'impact de la spiruline sur les concentrations plasmatiques de cholestérol total (pente: -1,32), LDL-C (pente : -1,01), triglycérides (pente : -1,39) et HDL-C (pente : 1,79) était indépendante de la dose administrée.

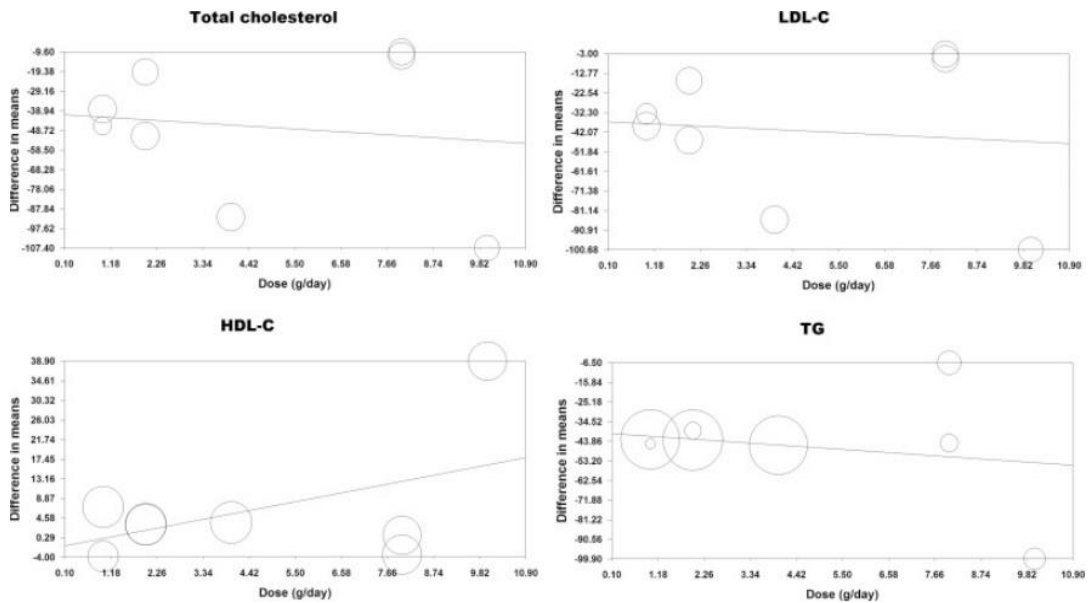


Figure 14 : L'impact de la supplémentation en Spiruline sur les concentrations plasmatiques du cholestérol total, LDL-C, triglycérides et HDL-C

En ce qui concerne la durée de la supplémentation en spiruline, des associations significatives ont été trouvées avec des changements dans les concentrations plasmatiques de cholestérol total (pente : -1,77), LDL-C (pente : -1,73), HDL-C (pente : 0,91) et triglycérides (pente : -1,39) montrés dans la figure 15.

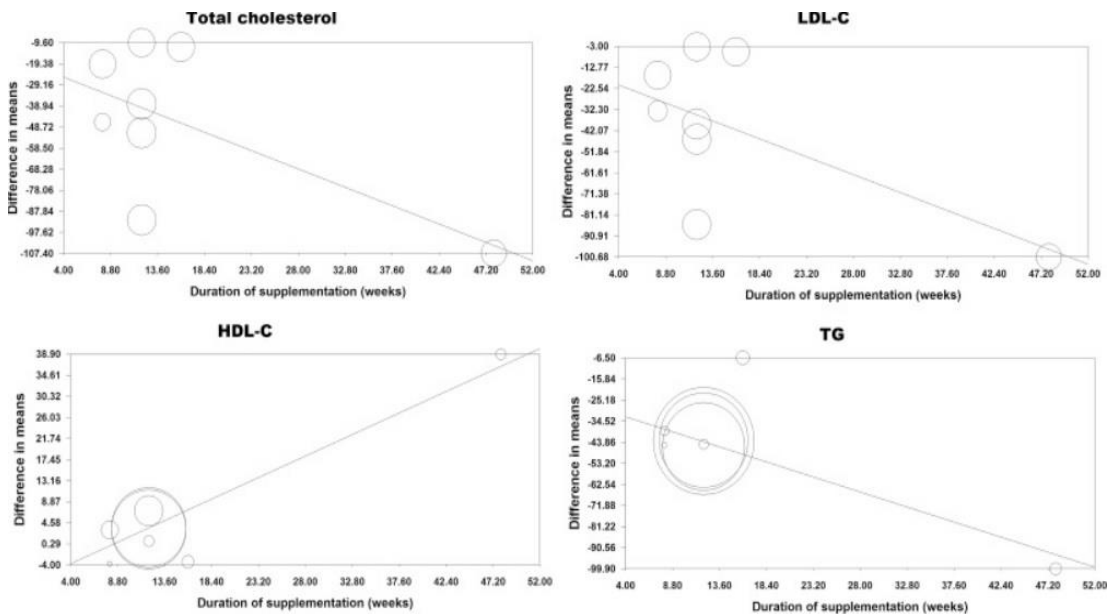


Figure 15 : Impact de la supplémentation en Spiruline dans le temps

Cette méta-analyse a montré un effet significatif de la supplémentation en Spiruline dans la réduction des concentrations plasmatiques de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides et dans l'élévation de celles de HDL-C.

- Etudes menées par le FAO : *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (22)

L'effet de la spiruline sur les lipides sériques a été étudié chez 30 volontaires masculins en bonne santé qui présentaient une hyperlipidémie légère ou une légère hypertension due au test de dépistage des candidats.

Les sujets ont été divisés en deux groupes (A et B) ; les sujets du groupe A ont reçu 4,2 grammes de spiruline par jour pendant huit semaines et les sujets du groupe B ont reçu la même quantité de spiruline pendant les quatre premières semaines et pendant les quatre semaines suivantes, ils ont été suivi sans la supplémentation en spiruline. Le taux de cholestérol sérique total a été réduit de manière significative en administrant de la spiruline et lorsque l'apport en spiruline a été arrêté dans le groupe B, le taux de cholestérol est revenu à la valeur initiale. La réduction était plus marquée chez les sujets hypercholestérolémiques et les sujets qui avaient un taux de cholestérol plus élevé.

Alors que le HDL-cholestérol n'a montré aucun changement significatif, une légère tendance à la hausse a été observée. Il n'y avait aucun changement dans les triglycérides sériques et le poids corporel. Aucun effet indésirable n'a été observé.

La spiruline, qui est actuellement utilisée comme aliment hautement nutritif, a été prouvée par cette expérience pour avoir un effet de réduction du cholestérol sérique.

4 La Spiruline et le diabète

Selon la Fédération Française des Diabétiques, le diabète est défini comme un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Cela se traduit par un taux de glucose dans le sang (encore appelé glycémie) élevé : on parle d'hyperglycémie.

En France, en 2015, 3,7 millions de personnes prenaient un traitement médicamenteux pour leur diabète (soit 5,4% de la population). A cela, s'ajoutent les personnes diabétiques qui s'ignorent. Cette prévalence ne cesse d'augmenter en France, particulièrement chez les hommes, les jeunes (<20 ans) et les plus âgés (>80 ans).

Toutefois, cette progression enregistre un ralentissement depuis 2009 : le taux de croissance annuel moyen était de 5,4% sur la période 2006-2009 et de 2,8% sur la période 2014-2015.

L'insulinorésistance (diabète de type 2) touche plus de 90% des diabétiques et le diabète insulino-dépendant (DID) dit « diabète de type 1 » concerne environ 10% des diabétiques.

Contrairement aux idées reçues, le diabète n'est pas l'apanage des pays développés. Sa progression est fulgurante dans les pays en voie de développement et notamment en Afrique. Cette situation est considérablement aggravée par une inégalité tragique d'accès aux traitements.

La prise de conscience de la gravité de l'épidémie a amené l'ONU à déclarer solennellement le 14 novembre de chaque année « Journée mondiale du diabète des Nations Unies ».

Parmi les nombreuses vertus thérapeutiques apportées par la spiruline, il y a aussi un effet anti-hyperglycémiant.

- Spirulina platensis prévient l'hyperglycémie chez le rat en modulant la néoglucogénèse et l'apoptose par modification du stress oxydatif et des voies MAPK (23)

Spirulina platensis (SP) est une microalgue aux propriétés antioxydantes, antidiabétiques et anti-inflammatoires.

La présente étude a exploré la capacité et le mécanisme potentiel par lequel SP a induit un impact hypoglycémiant dans le modèle du rat diabétique. En effet, quarante rats ont été répartis en quatre groupes : témoin ; le diabète induit par la streptozotocine (STZ) à raison de 45 mg/kg par voie intrapéritonéale ; SP (500 mg/kg par semaine, par voie orale deux fois par semaine pendant 2 mois) et diabète induit par la STZ + groupe SP. Chez les rats diabétiques induits par STZ, SP a significativement diminué ($P > 0,05$) le glucose sérique, l'hémoglobine glyquée (HbA1c), le malondialdéhyde (MDA) et augmenté significativement ($p > 0,05$) l'insuline sérique, l'activité des enzymes antioxydantes et normalisé leur ARNm dans l'expression du gène.

En outre, SP atténue la régulation à la hausse induite par STZ de l'enzyme néoglucogénique pyruvate carboxylase (PC), l'expression pro-apoptotique Bax et caspase-3 (CASP-3), gène de nécrose tumorale alpha (TNF- α).

Les résultats du transfert de Western blot ont révélé que SP induisait une régulation négative de l'expression de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) dans les tissus hépatiques des rats diabétiques. De plus, SP a rétabli la structure histologique typique du foie et du pancréas des rats diabétiques. Une étude de toxicité aiguë montre également que la SP est relativement sûre. Cette étude démontre que SP est riche en composés antioxydants et a un effet hypoglycémiant puissant grâce à la normalisation de l'expression accrue du gène PC hépatique.

De manière intéressante, SP a induit la récupération des hépatocytes endommagés et des cellules β pancréatiques via ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anti-apoptotiques.

La cascade de signalisation MAPK est un composant essentiel de la voie de signalisation pro-apoptotique induite par le diabète sucré. L'activation de MAPK peut dépendre de la production de ROS, et, puisque SP qui présente des activités antioxydantes, avait un impact significatif sur l'activité de MAPK.

- L'hyperglycémie, les dommages au foie et le dysfonctionnement chez le rat diabétique induit par l'alloxane : effet de la Spiruline (24)

Les plantes médicinales ont longtemps été utilisées contre des maladies potentiellement mortelles, notamment le diabète, avec plus ou moins de succès. Il a été démontré que certaines de ces plantes possèdent des activités antioxydantes, ce qui pourrait aider à améliorer les inconvénients du diabète.

Dans ce contexte, nous avons étudié les effets de la supplémentation en spiruline sur des rats diabétiques induits par l'alloxane, en supposant que la co-administration de spiruline avec le régime alimentaire des rats pourrait améliorer les complications du diabète et offrir des avantages comme l'insuline antidiabétique commune.

Après un traitement à l'alloxane, des rats Wistar mâles ont été nourris quotidiennement avec un régime enrichi en spiruline à 5% ou traités avec de l'insuline (0,5 UI / rat) pendant 21 jours. Les traitements à la spiruline et à l'insuline chez les rats diabétiques

ont entraîné une réduction significative de la glycémie à jeun et une augmentation du taux de glycogène.

La supplémentation en spiruline a également empêché la perte de poids corporel et les indices de toxicité hépatique améliorés, c'est-à-dire les activités de phosphatases alcalines et de transaminases, les taux de bilirubine et la peroxydation lipidique.

Les effets bénéfiques de la spiruline ou de l'insuline ont été confirmés par l'étude histologique du foie des rats diabétiques. Dans l'ensemble, cette étude indique que le traitement à la spiruline a diminué l'hyperglycémie et le stress oxydatif chez les rats diabétiques, cette amélioration étant encore plus prononcée que celle apportée par l'injection d'insuline.

Par conséquent, l'administration de cette algue serait très utile dans la prévention des complications diabétiques.

- Les mécanismes dans la diminution de la glycémie : plusieurs hypothèses

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

L'acide gamma-linolénique est essentiel chez le diabétique car un taux élevé de glucose empêche la conversion de l'acide linoléique en acide gamma-linolénique et cet acide gamma-linolénique permet de maintenir une fonction neuronale et une micro-circulation normale par son rôle structural et ainsi ralentir les effets secondaires de la maladie (19). Dernière hypothèse, la modulation de l'immunité par la spiruline et notamment la réduction des interleukines dont IL-6 qui contribue à la résistance à l'insuline en inhibant des récepteurs et la cascade de réactions responsable de la translocation des récepteurs GLUT4, ceux qui transportent le glucose du sang aux muscles peut expliquer la diminution de la glycémie après la prise de spiruline. En tout cas, si la spiruline améliore le contrôle glycémique à court (glycémie à jeun et postprandiale) et à long terme (HbA1c) et améliore le profil lipidique chez le patient diabétique alors c'est une algue à préconiser afin de diminuer deux des facteurs de risque cardio-vasculaires. Et si les résultats ne sont pas toujours positifs, la spiruline pourrait être utilisée chez toute personne voulant réguler sa glycémie de manière naturelle tout comme le chrome, ou pour toute personne nouvellement diagnostiquée en hyperglycémie, lorsque le médecin préconise des règles hygiéno-diététiques, de l'activité physique et un amaigrissement de 5% du poids initial avant de mettre en place un traitement, la spiruline peut permettre de retarder le début du traitement.

5 L'effet hépatoprotecteur de la spiruline (25)

La démonstration des effets hépatoprotecteurs de la spiruline n'a commencé qu'à partir de 2005.

Dans l'une de leurs études, les chercheurs ont extrait des caroténoïdes présents dans la spiruline par un procédé d'extraction alcoolique. Ces caroténoïdes ont ensuite été mélangés à de l'huile d'olive et administrés oralement à des rats Wistars à une dose de 100 µg/kg/j.

Le degré de protection hépatique est estimé à partir du dosage de paramètres biologiques tels que les transaminases sériques :

- Aspartate Amino Transférase (ASAT) spécifique des muscles et du coeur
- Alanine Amino Transférase (ALAT) spécifique du foie
- Glutamate Oxaloacétique Transaminase Sérique (SGOT) spécifique du coeur
- Glutamate Pyruvate Transaminase Sérique (SGPT) spécifique du foie, la phosphatase alcaline sérique (PAL), l'albumine totale et les protéines totales.

L'étude a été réalisée sur un groupe témoin, un groupe traité au tétrachlorométhane (CCl₄), produit chimique qui provoque des dommages hépatiques, un groupe traité au CCl₄ plus du carotène extrait de la spiruline et un groupe traité au CCl₄ plus du carotène synthétique.

Dans le groupe traité au CCl₄, la quantité de protéines est sévèrement diminuée (3,92 mg/ml) tandis que l'administration de caroténoïdes issus de la spiruline remonte cette valeur à 6,32 mg/ml. L'activité transaminase est fortement augmentée à 128,68 unités/ml pour la SGPT et à 171,52 unités/ml pour SGOT alors qu'elle redescend à 76,83 unités/ml pour la SGPT dans le groupe traité par la spiruline.

Concernant l'activité de la PAL sérique, la valeur est de 81,52 unités/ml dans le groupe recevant les caroténoïdes synthétiques, valeur proche de celle du groupe traité au CCl₄ seul (84,46 unités/ml). En revanche, le groupe ayant reçu des caroténoïdes extrait de la spiruline présente une valeur de 44,73 unités/ml.

Les auteurs ont observé des résultats similaires avec l'albumine totale.

Ces résultats montrent que les caroténoïdes naturels extrait de la spiruline ont un puissant effet protecteur vis à vis du foie bien meilleur que les caroténoïdes synthétiques.

Dans une autre étude où des rats sont traités par du paracétamol à forte dose provoquant une toxicité aiguë au niveau du foie, le traitement par la spiruline améliore nettement plusieurs paramètres biologiques comme le degré de peroxydation lipidique, l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, CAT, GPx et GST) et les transaminases (ALAT et ASAT).

La même spiruline combinée ou non avec de la vitamine C est capable de corriger ces marqueurs hépatiques qui sont fortement altérés par un traitement à la cisplatine, puissant produit cytotoxique. Les lésions hépatiques et des anomalies histopathologiques induite par la cisplatine ont été observées en microscopie optique. Elles sont empêchées par un traitement à la spiruline associé ou non à de la vitamine C. Ces informations suggèrent que l'effet protecteur observé sur le foie est lié aux capacités antioxydantes de la spiruline et de la vitamine C.

Les composés phénoliques sont des molécules ayant un fort potentiel pharmaceutique et sont présents en petite quantité dans la spiruline. Des chercheurs ont testé l'effet d'un extrait de spiruline fortement enrichi en composés phénoliques sur des rats traités au CCl₄. Les dommages hépatiques incluant une nécrose, une infiltration lymphocytaire, des lésions, un gonflement, une irrégularité dans l'organisation lamellaire, une dilatation du réticulum endoplasmique et une vacuolisation cytoplasmique sont tous réversibles après administration d'un extrait de spiruline fortement enrichi en composés phénoliques.

6 La Spiruline dans la maladie de Parkinson (26)

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique chronique qui évolue d'un malade à un autre.

Cette maladie se caractérise par la destruction des neurones à dopamine, ces neurones sont impliqués dans le contrôle des mouvements du corps. Lorsque 50 à 70% de ces neurones sont détruits, les symptômes moteurs apparaissent. C'est souvent à ce moment que la personne consulte et que le diagnostic est posé.

Au niveau mondial, près de 5 millions de personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson*. Ce chiffre pourrait doubler d'ici 2030. En France, 200 000 personnes** ont la maladie de Parkinson et environ 25 000 nouveaux cas*** sont diagnostiqués chaque année.

Les symptômes caractéristiques de la maladie de Parkinson sont la raideur, la lenteur du mouvement et le tremblement au repos. Des traitements corrigent les symptômes, mais ils ne ralentissent pas la progression de la maladie.

Si le mécanisme de cette pathologie est connu, les causes demeurent inconnues ; mais plusieurs pistes existent. L'hypothèse la plus plausible, aujourd'hui, pour la majorité des malades est une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques prédisposants.

**ER Dorsey et al. 'Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030.' Neurology 2007*

***Circulaire SG/DGOS/R4/DGS/MC3/DGCS/3A/CNSA no 2015-281 du 7 septembre 2015 relative à la mise en œuvre du plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019*

****Indicateurs de fréquence, d'hospitalisations et d'affection longue durée pour l'année 2012 à partir des données du SNIIRAM, INVS.*

- La supplémentation en spiruline améliore la durée de vie et l'activité locomotrice des mouches sensibles au paraquat, un modèle de la maladie de Parkinson chez *Drosophila melanogaster* (27)

La *Spirulina platensis* est une cyanobactérie consommée par les humains et d'autres animaux en raison de ses valeurs nutritionnelles et de ses propriétés pharmacologiques.

En plus de teneurs élevées en protéines, elle contient également des taux élevés de composés antioxydants et anti-inflammatoires, tels que les caroténoïdes, le β -carotène, la phycocyanine et la phycocyanobiline, ce qui indique son utilité pharmacothérapeutique éventuelle.

Dans la présente étude utilisant des mouches DJ-1 β Δ 93, un modèle de maladie de Parkinson chez la drosophile, les chercheurs ont démontré l'effet thérapeutique de la spiruline et de son composant actif C-phycocyanine (C-PC) dans l'amélioration de la durée de vie et du comportement locomoteur.

Les résultats indiquent que la supplémentation alimentaire de la spiruline améliore significativement la durée de vie et l'activité locomotrice des mouches DJ-1 β Δ 93 nourries au paraquat.

En outre, la supplémentation de spiruline et de C-PC individuellement et de manière indépendante réduit le stress cellulaire marqué par la dérégulation de l'expression de la protéine de choc thermique 70 et de la signalisation kinase Jun-N-terminale chez les mouches DJ-1 β A93.

Une diminution significative des activités superoxyde dismutase et catalase chez les mouches DJ-1 β Δ 93 nourries de spiruline tend à indiquer l'implication des propriétés antioxydantes associées à la spiruline dans la modulation de la signalisation induite par le stress et l'amélioration de l'activité locomotrice chez les drosophiles DJ-1 β Δ 93. Ces résultats démontrent que les propriétés stimulantes antioxydantes de la spiruline peuvent être utilisées comme supplément nutritionnel pour améliorer la durée de vie et le comportement locomoteur dans la maladie de Parkinson.

7 L'activité anti-cancéreuse de la Spiruline

Le terme général de « cancer » s'applique à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation habituelle, peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis essaimer dans d'autres organes. On parle alors de métastases, celles-ci la principale cause de décès par cancer (28).

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, en 2012, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas (Lyon, France : *International Agency for Research on Cancer*, 2013). Figurant comme deuxième cause de décès dans le monde, en 2105, le cancer a causé le décès de 8,8 millions de personnes, soit, près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer. En France, avec 148 000 décès estimés en 2012, dont 85 000 chez l'homme et 63 000 chez la femme, le cancer représente également la première cause de mortalité. En France, l'incidence (nombre de nouveaux cas au cours d'une année) augmente alors que la mortalité diminue (29).



Figure 16 : Evolution du nombre de décès selon l'OMS

Environ un tiers des décès par cancer sont dus aux cinq principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires : un IMC (indice de masse corporelle) élevé, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool.

Un mode de vie sain peut permettre de prévenir du cancer, avec un régime alimentaire à base de végétaux, peu de protéines animales, peu de graisses mono-insaturées de sel et de potassium ; la pratique d'un exercice aérobie ; la prise de faible dose d'aspirine (75 mg/j) ; la faible consommation d'alcool et de tabac, et éviter la contamination microbienne en conservant correctement les aliments.

En quoi la spiruline peut-elle apporter un effet anticancéreux ?

Par sa composition :

- En polysaccharides qui améliorent l'activité enzymatique des endonucléases, enzymes réparatrices des dommages de l'ADN pouvant aboutir à des cancers,
- En antioxydant. Les plans anti-cancer français indiquent de pratiquer une activité physique régulière et de consommer 5 fruits et légumes par jour ; vu l'appauvrissement des sols et donc des fruits et légumes en minéraux et vitamines, si 5 fruits et légumes n'apportent plus assez d'antioxydants, l'alimentation peut être complétée par de la spiruline,
- En calcium-spirulan (Ca-SP), un polysaccharide dont l'administration IV de 100 mg a montré une diminution des métastases pulmonaires sur des cellules colonisées par des tumeurs pulmonaires. En effet le Ca-SP inhibe l'invasion tumorale avec une diminution du nombre de colonies, il empêche l'adhésion tumorale par inférence aux mécanismes d'adhérence et de migration (Ismail MF, Ali DA, Fernando A, et coll.(2009) Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by *Spirulina*. *Int J Biol Sci*. **5** :377-87).
- En phycocyanine C qui a été étudiée dans la chimio prévention du cancer du côlon chez le rat. Le nombre et la taille des tumeurs et des lésions sont réduites sur des coupes histologiques par une liaison au VEGF-récepteur (*vascular endothelial growth factor*) ainsi que par une diminution de l'expression de plusieurs molécules: MMP-2 et 9, des métalloprotéines angiogéniques, empêchant la formation de néo-vaisseaux et donc la croissance de la tumeur. Elle bloque le cycle cellulaire dans le stade G-1 mais ne favorise pas toujours l'apoptose. Elle est cytotoxique et cytostatique *in vitro* sur le carcinome à cellule squameuse ; et elle empêche le développement d'une tumeur chez des hamsters et chez des souris via le développement du système immunitaire. *In vitro*, elle a aussi un effet anti-COX-2 sélectif, et inhibe le cycle cellulaire, en affectant l'expression de P53, régulant l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, 2 et TNF α) et de facteurs de transcription (Janus kinase 3) et Stat3 (activateur de la transcription) ce qui inhibe la progression des tumeurs (Saini MK, Vaish V, Sanyal SN. (2013) Role of cytokines and Jak3/Stat3 signaling in the 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced rat model of colon carcinogenesis: early target in the anticancer strategy. *Eur J Cancer Prev* **22** :215-28.). Elle bloque aussi des voies de signalisation (PI3-K et Akt) qui sont surexprimées lors de cancers (Saini MK, Sanyal SN. (2012) PTEN regulates apoptotic cell death through PI3-K/Akt/GSK3 β signaling pathway in DMH induced early colon carcinogenesis in rat. *Exp Mol Pathol*. **93**: 135-46.).

Le piroxicam et la c-phycocyanine préviennent la carcinogenèse du côlon en inhibant la fluidité membranaire et la signalisation canonique Wnt / β -caténine tout en régulant à la hausse le facteur de transcription dépendante du ligand PPAR γ (30)

Les tissus cancéreux du côlon provenant de rats traités au DMH (stimulant du système nerveux central psychoactive avec une structure moléculaire similaire à certain nombre de stimulants illicites dont le DMBA) présentaient un potentiel membranaire, une fluidité et un changement de l'ordre lipidique plus élevés, examinés respectivement par la Merocyanine 540 et le 1,6-diphényl-1,3,5-hexatriène. Une transition du gel à l'état cristallin liquide a été observée par fluorescence de Laurdan et a également réduit l'extinction de la fluorescence de NBD-PE comme contribution à la diminution de la séparation des phases lipidiques membranaires.

Avec le piroxicam, un AINS traditionnel et la c-phycocyanine, une biliprotéine de *Spirulina platensis*, ces effets ont été normalisés. Une augmentation de Ca⁺⁺ intracellulaire a contribué à l'apoptose à médiation médicamenteuse qui est soutenue par une expression élevée de la calpaïne-9. Sur le plan histopathologique, un important pool de mucopolysaccharides acides/neutres sécrétés dans les vaisseaux sanguins et de cryptes dysplasiques signifient un adénocarcinome mucineux invasif, tandis que les deux produits réduisent ces altérations néoplasiques.

La voie Wnt / β -caténine s'est également avérée être régulée à la hausse, ce qui a servi d'indicateur crucial pour la croissance des cellules cancéreuses. Une régulation négative concomitante de PPAR γ a été observée dans le traitement par DMH associé à la progression tumorale. L'expression de PPAR α et δ , les deux autres isoformes de la famille PPAR, a également été modulée.

Cela montre que le piroxicam et la c-phycocyanine exercent leurs effets antinéoplasiques en régulant les propriétés membranaires, en augmentant l'expression de la calpaïne-9 et de PPAR γ tout en supprimant la signalisation Wnt / β -caténine dans la cancérogenèse expérimentale du côlon.

8 Activité anti-virale de la Spiruline

Le fractionnement guidé par la bioactivité d'un extrait aqueux chaud de la *Spirulina platensis* a conduit à l'isolement d'un polysaccharide sulfaté appelé calcium spirulan (Ca-SP) comme principe antiviral.

Ce polysaccharide était composé de rhamnose, ribose, mannose, fructose, galactose, xylose, glucose, acide glucuronique, acide galacturonique, sulfate et calcium. Ca-SP a inhibé la réplication de plusieurs virus enveloppés, y compris le virus de l'herpès simplex de type 1, le cytomégalovirus humain, le virus de la rougeole, le virus des oreillons, le virus de la grippe A et le VIH-1.

Il a été révélé que Ca-SP inhibait sélectivement la pénétration du virus dans les cellules hôtes. La rétention de la conformation moléculaire par chélation de l'ion calcium avec des groupes sulfates est indispensable à son effet antiviral (31).

- Impact de la supplémentation quotidienne de *Spirulina platensis* sur le système immunitaire de patients naïfs du VIH-1 au Cameroun : un essai multicentrique, randomisé, à simple insu de 12 mois (32)

L'un des problèmes de santé publique rencontrés en Afrique subsaharienne est le VIH/SIDA. Au Cameroun, environ 4,3% de la population est infectée et cette prévalence est particulièrement élevée chez les femmes et les personnes âgées entre

15 et 49 ans. En Afrique en général et au Cameroun en particulier, la pandémie de VIH/SIDA a créé une nouvelle forme de vulnérabilité en matière de sécurité alimentaire et de nutrition. La pauvreté et l'insécurité alimentaire ont un impact sur les habitudes alimentaires et réduisent l'accès à une nutrition riche en macro et micronutriments qui entraîne des problèmes de santé principalement chez les patients VIH.

Les carences en micronutriments apparaissent tôt dans les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et ont des effets inverses sur l'état nutritionnel.

La supplémentation alimentaire avec un nutraceutique naturel riche en protéines et en micronutriments comme *Spirulina platensis*, peut être efficace et efficace pour retarder la progression de la maladie VIH par une amélioration fréquemment signalée de la réponse immunitaire.

Une étude prospective multicentrique, à simple insu et randomisée, a été menée auprès de 320 participants naïfs au traitement antirétroviral VIH-1 pendant 12 mois. Les participants ont reçu soit une supplémentation de *S. platensis* et des soins standard ou des soins standards et une alimentation équilibrée locale sans *S. platensis*.

Les indices biochimiques ont été contrôlés trois fois : à la base, après six et douze mois où les échantillons de sang ont été recueillis dans trois tubes de 4 ml. Le premier tube a été utilisé pour déterminer le nombre de lymphocytes CD4 pour tous les patients. Un volume de 50 µL de sang périphérique prélevé a été étiqueté pour la cytométrie en flux en utilisant des kits multitest BD CD4.

Les valeurs des cellules T CD4 ont été exprimées en cellules/µL. Le second tube a été utilisé pour la détermination de la charge virale avec une PCR Abbott Real Time. Stratégie d'amplification du VIH-1 avec une limite de détection de 40 copies/mL. L'hémoglobine et la glycémie à jeun ont été déterminées dans le troisième tube en utilisant une méthode standard et le glucomètre « ONE TOUCH ULTRA » respectivement. Le niveau de glycémie supérieur à ≥ 110 mg/dL a été identifié comme un des facteurs de risque cardiovasculaires.

Un total de 169 patients a été inclus dans l'étude parmi eux 50 hommes et 119 femmes. Les femmes étaient plus représentées avec un sex-ratio de 2,38. Après 6 mois, 27 patients (17,53%) ont été retirés de l'étude, dont 4 sujets (2,59%) du groupe témoin et 23 sujets (14,93%) du groupe spiruline. Ces patients ont été abandonnés parce qu'ils étaient séronégatifs en raison de l'erreur du test de dépistage 6,89% dans le groupe témoin et 3,65% dans le groupe spiruline ou en raison de la réduction de CD4.

Les cellules étaient à moins de 350 cellules/mL (2,29%) dans le groupe témoin et 19,5% dans le groupe spiruline.

Les caractéristiques cliniques des 169 patients naïfs antirétroviraux infectés par le VIH sont présentées dans (Tableau 10).

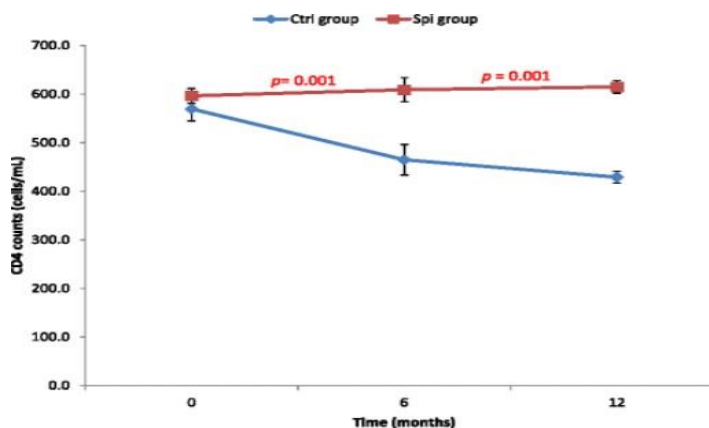
Après 12 mois, la plupart de ces manifestations cliniques ont significativement diminué dans le groupe de patients ayant ajouté de la spiruline à leur régime alimentaire.

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des patients de l'étude à temps T0 T6 et T12

Parameters	T0				T6				T12			
	Spi	(%)	Ctrl	(%)	Spi	(%)	Ctrl	(%)	Spi	(%)	Ctrl	(%)
Malaria	8	9.1	2	2.29	5	4.74	21	62.5	03	37.5	18	20.68
Stomach ache	12	13.7	18	20.68	7	8.04	18	20.68	5	5.74	13	14.94
Chronic fatigue	24	27.4	11	12.64	4	4.56	8	9.2	2	2.29	12	13.1
Lack of appetite	11	12.64	17	19.54	8	9.1	6	6.89	1	1.14	8	9.2
More of appetite	0	0	0	0	22	25.28	14	16.09	23	26.43	9	10.34
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	8	9.1	0	0	0	0
Vomits	0	0	1	0	1	1.14	4	4.56	1	1.14	1	1.14
Vaginal itches	4	4.59	5	4.74	3	3.44	2	2.29	3	3.44	3	3.44
Candidiasis	5	5.74	4	4.56	0	0	4	4.56	0	0	3	3.44
Cough	0	0	0	0	2	2.29	6	6.89	1	1.14	8	9.1
Pinples on the skind	2	2.29	2	2.29	3	3.44	1	1.14	3	3.44	3	3.44
Others sickness	2	2.29	4	4.67	3	3.44	3	3.44	3	3.44	3	3.44
Alcohol	4	4.56	6	6.89	3	3.44	4	4.56	3	3.44	4	4.56
Smoking	2	2.29	3	3.44	2	2.29	3	3.44	1	1.14	2	2.29

Effets de la *Spirulina platensis* sur les lymphocytes T CD4 et la charge virale

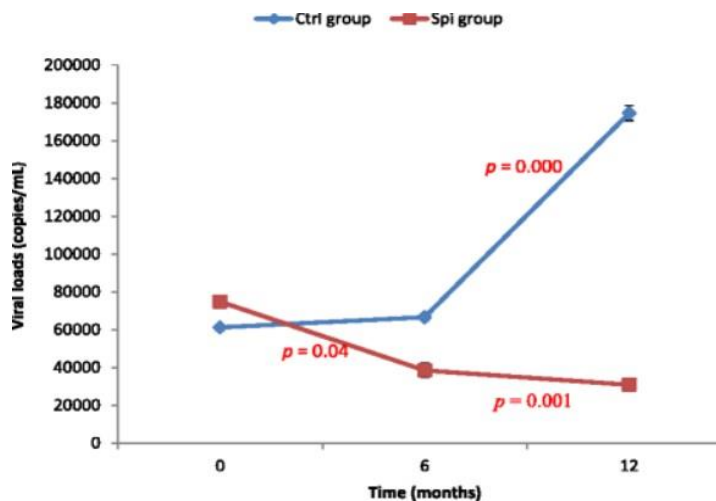
Pour étudier les effets de *S. platensis* sur la réponse immunitaire des patients séropositifs, le nombre de cellules CD4 et la charge virale des patients ont été déterminés. Les résultats du comptage des cellules CD4 ont montré qu'à la base de l'étude il n'y avait pas de variation significative entre les patients du groupe témoin et ceux du groupe spiruline. Après 6 mois d'ingestion de poudre de spiruline, ces valeurs sont linéairement ($R^2 = 0,95$) et significativement augmentées jusqu'à 12 mois dans le groupe spiruline tandis que dans le groupe témoin, une réduction linéaire ($R^2 = 0,96$) des cellules CD4 a été notée.



Les valeurs sont exprimées en valeurs moyennes \pm écart-type
 Ctrl : contrôle
 Spi : groupe spiruline
 n = 78 après 6 mois et
 n = 68 après 12 mois

Graph 11 : Variation de nombre de cellules de CD4 pendant la période expérimentale

Au contraire, la charge virale du groupe spiruline est significativement réduite alors que celle du groupe témoin augmente significativement au cours de l'expérience.



Les valeurs sont exprimées en valeurs moyennes \pm écart-type
Ctrl : contrôle
Spi : groupe spiruline
n = 78 après 6 mois et
n = 68 après 12 mois
p < 0,01

Graph 12 : Variation de la charge virale des groupes au cours de l'expérience

Cet essai clinique a démontré que six mois de supplémentation de *S. platensis* et six mois de suivi de patients infectés par le VIH et naïfs au stade précoce de la maladie retardaient significativement la progression de la maladie et réduisaient les maladies opportunistes. La consommation quotidienne de *S. platensis* couplée à un conseil nutritionnel est significativement associée à la réduction importante de la charge virale et à l'augmentation du nombre de cellules CD4, mais le mécanisme par lequel *S. platensis* peut induire ces effets bénéfiques n'est pas bien compris. D'autres études doivent être menées sur les patients naïfs du VIH pour élucider ce mécanisme.

- Inhibition de la réplication du VIH-1 par un extrait aqueux de Spirulina platensis (Arthrospira platensis) (33)

Un extrait aqueux de la *Spirulina platensis* a inhibé la réplication du VIH-1 dans les lignées de cellules T humaines, les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) et les cellules de Langerhans (LC).

Des concentrations d'extrait comprises entre 0,3 et 1,2 $\mu\text{g/mL}$ ont réduit la production virale d'environ 50% (concentration efficace à 50% [CE50]) dans les PBMC. La concentration inhibitrice à 50% (CI50) de l'extrait pour la croissance des PBMC variait entre 0,8 et 3,1 mg/mL .

Selon le type de cellule utilisé, les indices thérapeutiques variaient entre 200 et 6000. L'extrait inactivait l'ineffectivité du VIH-1 directement lorsqu'il était pré-incubé avec le virus avant d'être ajouté aux lignées de cellules T humaines. Le fractionnement de l'extrait a révélé une activité antivirale dans la fraction polysaccharidique et également dans une fraction appauvrie en polysaccharides et en tanins.

Cela permet de dire que les extraits aqueux de *S. platensis* contiennent une activité antirétrovirale pouvant présenter un intérêt clinique potentiel.

- Le spirulan calcique dérivé de *Spirulina platensis* inhibe l'attachement du virus de l'herpès simplex 1 aux kératinocytes humains et protège contre l'herpès labial (34)

Les infections chroniques avec le virus de l'herpès simplex (HSV) de type 1 sont très répandues dans les populations du monde entier et provoquent des lésions buccales récurrentes chez jusqu'à 40% des sujets infectés.

Dans ce contexte, l'étude est portée sur l'activité antivirale d'un extrait de *Spirulina platensis* défini et de spiruline de calcium purifiée (Ca-SP), un polysaccharide sulfaté qui est contenu dans la *Sp platensis*.

Les effets inhibiteurs de HSV-1 ont été évalués en utilisant un essai de réduction de plaque et une PCR quantitative dans une lignée de cellules épithéliales de mammifères sensibles et confirmés dans des kératinocytes humains.

Des expériences de temps d'addition et de fixation et la détection par fluorescence de la protéine VP16 du tégument HSV-1 ont été utilisées pour analyser le mécanisme de l'inhibition du HSV-1. Les effets du Ca-SP sur la réplication et l'absorption de la protéine tégument ORF45 ont été testés sur des cellules épithéliales pigmentaires rétiniennes humaines.

Dans un essai observationnel, les effets prophylactiques de la Ca-SP appliquée par voie topique ont été comparés à ceux des analogues nucléosidiques systémiques et topiques chez 198 volontaires avec un herpès labial récidivant recevant un maquillage permanent des lèvres.

Le Ca-SP a inhibé l'infection par HSV-1 *in vitro* avec une activité au moins comparable à celle de l'acyclovir en bloquant l'attachement viral et la pénétration dans les cellules hôtes. Le Ca-SP inhibait également l'entrée du virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi / herpès humain 8.

Dans le modèle clinique de l'exacerbation de l'herpès, l'effet prophylactique d'un Ca-SP et d'un extrait de microalgues était supérieur à celui de la crème acyclovir.

Ces données indiquent une utilisation clinique potentielle d'un extrait de spiruline contenant du Ca-SP pour le traitement prophylactique de l'herpès labial et propose une activité possible de Ca-SP contre les infections provoquées par d'autres herpesvirus.

9 La Spiruline dans la spermatogenèse (35)

Spirulina platensis affecte les facteurs impliqués dans la spermatogenèse et augmente les récepteurs de ghréline dans le tissu testis des rats nourris par un régime hautement gras.

En effet, la ghréline est une hormone peptidique qui joue un rôle important dans le maintien de la libération de l'hormone de croissance et de l'homéostasie énergétique chez les vertébrés.

Spirulina platensis (SP) a des effets antioxydants et hypolipémiants dus à ses ingrédients. Dans cette étude, le but était d'étudier les effets de SP sur la structure testiculaire et la relation entre la ghréline et la testostérone dans les testicules de rats nourris avec un régime riche en graisses (HFD).

Soixante-quatre jeunes rats mâles adultes ont été utilisés et divisés en huit groupes égaux. Les groupes expérimentaux ont reçu une addition de 10% de cholestérol (CHL), 43% d'huile végétale hydrogénée (HVO) et 3% de SP seul ou en combinaison

avec l'alimentation basale alors que le groupe témoin recevait seulement un régime basal.

Les taux sériques de ghréline et de testostérone ont été mesurés par ELISA. Les récepteurs de la ghréline et de l'androgène ont été détectés par immunohistochimie. Pour l'étude histomorphométrique, tubulus seminiferus, zone intertubulaire, lumière du tubulus seminiferus, noyau de la cellule de Leydig, noyau de la cellule de Sertoli, noyau de la cellule germinale, noyau du spermatocyte et densité volumique de la spermatide allongée ont été déterminés de manière stéréologique.

La concentration sérique de ghréline a été augmentée en particulier dans le groupe combiné HVO et CHL par rapport au groupe témoin, tandis que les taux sériques de ghréline étaient proches des niveaux témoins dans les groupes recevant le SP. Le niveau de récepteur de la ghréline était augmenté chez le tubulus seminiferus avec une administration HVO + CHL, mais cet effet était toutefois limité chez les groupes recevant HVO + CHL et SP. L'administration HVO + CHL a provoqué une diminution significative de la densité volumique du noyau des cellules de Leydig, ainsi que dans tous les groupes recevant la SP, par rapport au témoin.

La densité volumique du noyau des spermatocytes, significativement augmentée dans les groupes recevant le cholestérol, a été abaissée au niveau témoin avec la SP seule et ses combinaisons.

10 Les propriétés antiplasmodiales de la Spiruline (36)

L'émergence rapide de la résistance aux médicaments antipaludiques nécessite un effort continu pour la découverte de nouveaux médicaments.

La cyanobactérie, *Spirulina platensis*, est un agent antipaludéen potentiel qui a été largement consommé comme complément alimentaire sous forme d'extrait brut.

Il est connu pour avoir des activités antivirales, antibactériennes et antifongiques.

Cette étude a examiné les activités antipaludiques de plusieurs formules de spiruline contre le *Plasmodium falciparum* 3D7, in vitro. Les formules de spiruline testées comprenaient une capsule disponible dans le commerce, un extrait brut et une fraction alcaloïde. Les résultats ont montré que toutes les préparations testées possédaient des activités antipaludiques avec la capsule de Spiruline présentant les activités les plus élevées (CI50 = 2,16 µg/mL).

La microscopie optique et électronique a révélé une interférence de la spiruline avec la formation de l'hémozoïne parasite.

En conclusion, toutes les formules et fractions de spiruline testées ont présenté des activités antipaludiques modérées à élevées.

11 Le rôle de la spiruline dans l'obésité (37)

Au cours des dernières années, une grande attention a été accordée à la *Spirulina platensis* en tant que source potentielle de nutriments précieux pour la prévention et le traitement des maladies chroniques.

Les objectifs de la présente étude étaient de déterminer les effets de *Spirulina platensis* sur les paramètres anthropométriques, les lipides sériques, l'appétit et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire sérique (VEGF) chez les personnes obèses.

Dans la présente étude, soixante-quatre personnes obèses âgées de 20 à 50 ans ont été recrutés et répartis au hasard en deux groupes d'intervention et un placebo. Le

groupe d'intervention (n=29) recevait 500 mg de *Spirulina platensis* deux fois par jour tandis que le groupe témoin (n=27) recevait deux pilules d'amidon par jour pendant 12 semaines.

Les paramètres anthropométriques et le profil VEGF et lipidique sérique ont été mesurés dans des échantillons de sang à jeun au début et à la fin de la période d'étude. Les apports alimentaires ont été évalués au moyen d'une méthode de rappel de 24 heures et l'appétit a été mesuré à l'aide de l'échelle visuelle analogique standard (EVA).

Le poids corporel et l'indice de masse corporelle (IMC) ont diminué dans les groupes traités par l'intervention et le placebo, bien que la réduction moyenne du groupe traité par *Spirulina platensis* ait été significativement plus élevée ($p < 0,05$).

Le cholestérol total (TC) sérique a significativement diminué dans le groupe d'intervention ($p < 0,05$). De plus, le traitement avec *Spirulina platensis* a significativement réduit l'appétit ($p = 0,008$). Le VEGF sérique moyen, le cholestérol à lipoprotéines de basse densité et les triglycérides n'ont pas changé de façon significative après l'intervention. Les concentrations sériques de lipoprotéines-cholestérol de haute densité (HDL-c) ont significativement augmenté dans les deux groupes alors qu'aucune différence dans la moyenne de ce changement n'a été observée.

Cette étude montre qu'une supplémentation en spiruline à une dose de 1 g/j pendant 12 semaines est efficace pour moduler le poids corporel et l'appétit et modifie en partie les lipides sériques. Cela peut confirmer l'efficacité de ce supplément à base de plantes dans le contrôle et la prévention de l'obésité et des troubles liés à l'obésité.

12 La Spiruline dans l'anémie et dans l'immunosénescence chez les sujets âgés (38)

Le vieillissement est physiologiquement associé à une baisse variable de plusieurs paramètres hématopoïétique, y compris l'anémie et l'immunosénescence qui est caractérisée par le vieillissement du système immunitaire et se traduit par une activité réduite contre les infections.

Des degrés variables de réduction du taux d'hémoglobine (c.-à-d. anémie) sont aussi fréquemment rencontrés dans les populations âgées, affectant ainsi significativement la qualité de vie des patients.

Un apport nutritionnel adéquat est physiologiquement nécessaire pour la production normale de globules rouges et même en l'absence d'anémie clinique.

L'étude des influences nutritionnelles sur l'anémie et le système immunitaire représente un domaine d'intérêt croissant pour les nutritionnistes, les gastronomes, les hématologues et les immunologistes car les cellules du système immunitaire dans le tube digestif sont une cible accessible et idéale pour stimuler l'immunité.

La spiruline, couramment utilisée comme complément alimentaire, est l'un des compléments alimentaires les plus « nutritionnellement emballés » disponibles.

Sur la base des données disponibles, l'hypothèse que la supplémentation alimentaire en spiruline peut améliorer l'anémie ainsi que la fonction immunitaire chez les volontaires de plus de 50 ans présentant un diagnostic d'anémie qui ont été supplémentés en spiruline pendant 12 semaines a été émise.

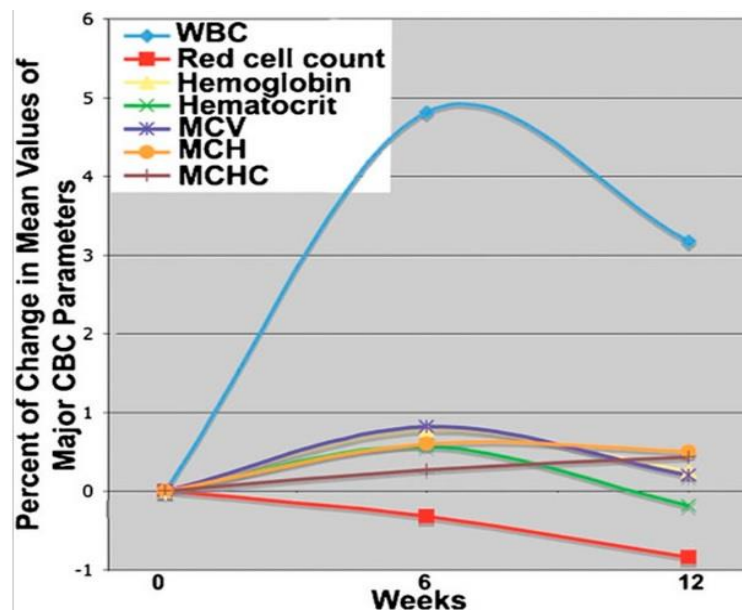
Les paramètres comprenaient les indices de globules rouges (CBC) et l'activité enzymatique indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) en tant que signe de la fonction immunitaire au départ et aux semaines 6 et 12.

Les données montrent les effets de la spiruline sur plusieurs variables, notamment une amélioration du statut de l'anémie et de la fonction immunitaire, en particulier chez les personnes âgées.

Les sujets de cette étude ont été recrutés à Sacramento (Californie) et dans les environs. Ils étaient éligibles à l'étude s'ils avaient un âge supérieur à 50 ans et un diagnostic d'anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL chez les femmes et inférieur à 13 g/dL chez les hommes) au cours des 12 derniers mois.

Une fois inclus dans l'étude, les sujets ont été invités à prendre 6 comprimés de 500 mg de spiruline par jour pendant une période de 12 semaines. Des échantillons de sang ont été prélevés à 0, 6 et 12 semaines et ont été testés pour des CBC en utilisant des méthodes de laboratoire de routine et les données recueillies comprenaient HGB, hématocrite (HCT), concentration corpusculaire moyenne de HGB (MCHC), HGB corpusculaire moyen (MCH), volume corpusculaire moyen (MCV) et globules blancs (WBC).

Les différences dans les valeurs de chaque variable entre la ligne de base durant la semaine 6 et la semaine 12 ont été calculées et illustrées à la graphie 13.



Graphie 13 : Pourcentage de variation entre les semaines 0, 6 et 12 des valeurs moyennes des principaux paramètres de la CBC

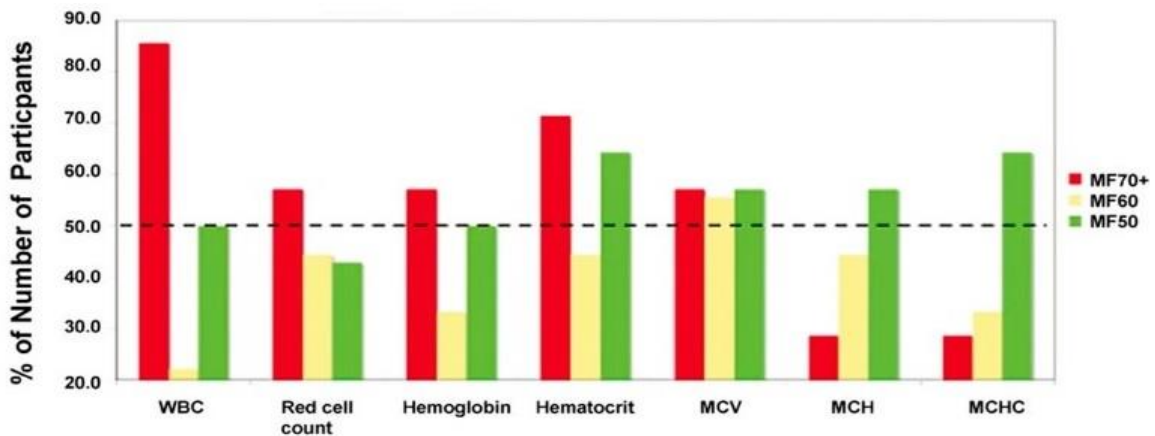
La graphie ci-dessus montre une augmentation significative des valeurs de MCH, MCV et MCHC entre les semaines de référence et les semaines suivantes chez les hommes.

Plus de la moitié des sujets présentaient des valeurs accrues de HCT, MCV et MCH après 6 semaines de supplémentation en spiruline et MCHC après 12 semaines. Plus de la moitié des participants de l'étude avaient une augmentation de HGB, HCT, MCV

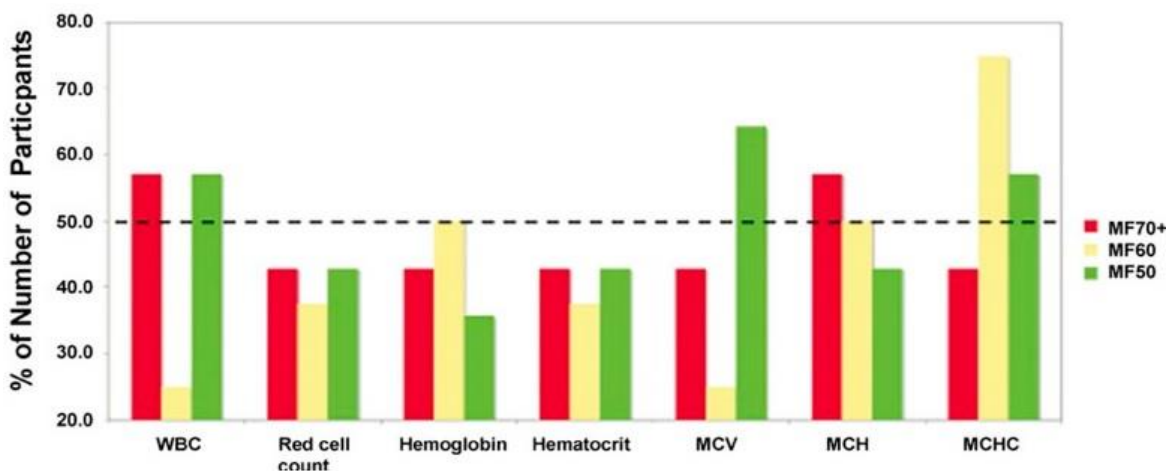
et MCH à la semaine 6 et tous ces changements ont également été trouvés à 12 semaines à l'exception de HCT.

Les sujets ont ensuite été subdivisés selon les tranches d'âge (50-60, 61-70 et ≥71 ans) (Figures 17 et 18). À 6 semaines, la population la plus âgée avait une augmentation de RBC, HGB, HCT et MCV, tandis que les sujets plus jeunes avaient des changements positifs dans MCV (groupe 61-70 ans) ou HCT, MCV, MCH et MCHC (groupe 50-60 ans).

À la semaine 12, une augmentation des WBC et de l'HME a été observée chez plus de 50% des sujets les plus âgés, MCH et MCHC chez des sujets âgés de 61 à 70 ans, tandis que le groupe le plus jeune avait augmenté MCV et MCHC.



Graphe 14 : Pourcentage des sujets présentant une augmentation du nombres de leucocytes, globules rouges, hémoglobine, hématocrite, MCV, MCH ET MCHC à semaine 6



Graphe 15 : Pourcentage des sujets présentant une augmentation du nombres de leucocytes, globules rouges, hémoglobine, hématocrite, MCV, MCH ET MCHC à semaine 12

La gestion de l'anémie et des dysfonctionnements immunologiques qui caractérisent généralement le vieillissement est un défi clinique. De même, fournir des approches nutritionnelles à travers des aliments fonctionnels pour contrer ces phénomènes est une priorité de recherche.

Les données obtenues à partir de cette étude, démontrent que la spiruline pourrait s'avérer bénéfique pour les deux conditions.

L'anémie est responsable d'un grand nombre d'hospitalisations, en raison notamment d'une forte prévalence chez les personnes âgées. Elle peut être secondaire à divers facteurs, notamment la production et la destruction de globules rouges ou la perte de sang. Dans tous les cas, et même chez des individus normaux, un apport nutritionnel adéquat est nécessaire pour la production normale de globules rouges.

Une autre étude montre l'intérêt de la supplémentation en spiruline pour contrer les effets secondaires de la phénytoïne. Ce produit est indiqué pour les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique, et est connue pour épuiser les nutriments vitaux tels que le calcium, l'acide folique, la vitamine D, la vitamine K, la biotine, la carnitine, le cuivre, le sélénium et le zinc. L'appauvrissement des nutriments est connu pour provoquer des effets indésirables tels que l'ataxie, le nystagmus, la léthargie, l'élocution et les troubles hématologiques.

La spiruline est une riche source de nutriments vitaux dont le fer. La supplémentation en spiruline à la dose de 200 mg/kg/jour a inversé la diminution de la teneur en hémoglobine, du nombre total d'érythrocytes et de leucocytes induite par la phénytoïne.

Les résultats de cette étude indiquent que la supplémentation en spiruline peut inverser les perturbations hématologiques induites par la phénytoïne.(39)

13 L'activité antihypertenseur de la spiruline (40)

Le syndrome métabolique est un problème majeur de santé mondiale dont la prévalence augmente en raison de l'épidémie d'obésité en cours. Ce syndrome consiste en une combinaison de facteurs de risque cardiovasculaire, notamment l'hypertension artérielle.

Le syndrome métabolique exacerbe l'athérosclérose et les maladies vasculaires systémiques.

La spiruline est utilisée comme source de nourriture depuis plus de mille ans en raison de ses protéines à haute teneur ainsi que des nutriments essentiels tels que les caroténoïdes, les vitamines et les minéraux. Elle possède une activité anti-hypertensive chez l'homme grâce aux études effectués sur les réponses vasomotrices dans les anneaux aortiques.

Dans cette étude, l'hypothèse que la phycocyanine dérivée de la spiruline exerce des actions antihypertensives en améliorant la dysfonction endothéliale dans le syndrome métabolique a été émise. Par conséquent, le but de cette étude était d'évaluer les effets de la phycocyanine sur le syndrome métabolique, y compris l'hypertension systémique et les maladies vasculaires dans un modèle génétique du syndrome métabolique, les rats spontanément hypertendus / NIH-corpulent (SHR / NDmcr-cp).

Le tableau 11 montre la teneur en phycocyanine des aliments administrés aux rats. Cela a permis de diviser les sujets en 3 groupes : faible à 0,25% de phycocyanine ; moyen à 0,50% de phycocyanine et élevé à 1% de phycocyanine.

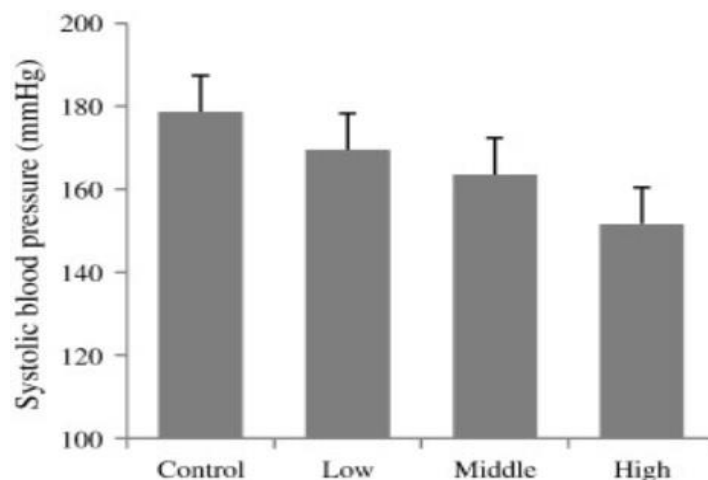
Tableau 11 : Analyse proximale et teneur en phycocyanine des aliments administrés aux rats

Ingredient (g/100 g)	Control group (MF ^a)	Low group (MF ^a with 0.25% phycocyanin)	Middle group (MF ^a with 0.5% phycocyanin)	High group (MF ^a with 1.0% phycocyanin)
Water	7.700	7.681	7.662	7.623
Crude protein	23.600	23.541	23.482	23.364
Crude lipid	5.300	5.287	5.274	5.247
Crude ash	6.100	6.085	6.070	6.039
Crude fiber	2.900	2.893	2.886	2.871
Nitrogen-free extract	54.400	54.264	54.128	53.856
Phycocyanin ^b	0.000	0.250	0.500	1.000
Total	100.000	100.000	100.000	100.000
Energy (kcal/100 g)	360.000	360.100	360.200	360.400

a : MF : régime normal fourni par l'Oriental Yeast

b : la phycocyanine a

Les groupes recevant la phycocyanine (groupes faible, moyen et élevé) présentait une diminution dose-dépendante de la tension artérielle systolique à l'âge de 34 semaines (groupe témoin, 179 ± 10 mmHg, groupe faible, 170 ± 8 mmHg, groupe moyen, 164 ± 9 mmHg, groupe élevé, 152 ± 8 mmHg), mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p=0.215$).



Graph 16 : Pression artérielle systolique à l'âge de 34 semaines

Une autre étude a permis de mettre en évidence un peptide inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) Ile-Gln-Pro avec une valeur IC_{50} de $5,77 \pm 0,09 \mu\text{M}$ a été purifié à partir des digestions alcalines de *Spirulina platensis* par chromatographie de filtration sur gel et deux étapes de phase inverse chromatographie liquide à haute performance (RP-HPLC). Le peptide a été synthétisé et a montré une résistance à la digestion *in vitro* par les protéases gastro-intestinales. Les études cinétiques ont indiqué que le peptide était un inhibiteur non compétitif et que la valeur $K(i)$ était de $7,61 \pm 0,16 \mu\text{M}$. L'administration orale d'Ile-Gln-Pro à la posologie de 10 mg/kg a montré des diminutions significatives de la pression artérielle systolique et de la pression diastolique pondérées chez les rats spontanément hypertendus (SHR) à 4, 6 et 8 h après le traitement.

Les résultats ont montré que le peptide inhibiteur de l'ACE de *Spirulina platensis* peut avoir un potentiel d'utilisation dans la prévention et le traitement de l'hypertension (41).

14 La Spiruline et la vision : cataracte et la DMLA (42)

La spiruline est une source alimentaire efficace de zéaxanthine pour les humains. En effet, la zéaxanthine est une xanthophylle prédominante dans les yeux humains et peut réduire le risque de cataracte et de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La spiruline est une nourriture qui contient une forte concentration de zéaxanthine.

Afin de déterminer la biodisponibilité de la zéaxanthine de la spiruline en supplémentation alimentaire chez l'homme, elle a été cultivée dans une solution nutritive avec H_2O pour le marquage des caroténoïdes. Des portions individuelles de spiruline marquée au H_2 (4,0-5,0 g) contenant 2,6-3,7 mg de zéaxanthine ont été consommées par quatorze volontaires mâles en bonne santé avec 12 g de graisse alimentaire.

Des échantillons de sang ont été recueillis sur une période de 45 jours. Les concentrations sériques de zéaxanthine totale ont été mesurées par HPLC, et l'enrichissement de la zéaxanthine marquée a été déterminé en utilisant une ionisation chimique à pression atmosphérique LC-LC (LC-APCI-MS).

Les résultats ont montré que la spiruline zéaxanthine intrinsèquement marquée dans la circulation était détectée à des niveaux aussi bas que 10% de la zéaxanthine totale jusqu'à 45 jours après l'ingestion de l'algue. Une dose unique de spiruline peut augmenter la concentration moyenne de zéaxanthine sérique chez l'homme de 0,06 à 0,15 $\mu\text{mol/L}$, comme le montre l'étude impliquant des volontaires américains et chinois. L'aire sous la courbe de réponse au zéaxanthine sérique à la dose unique de spiruline pendant 15 jours était de 293 nmol (extrêmes : 254-335) chez les sujets américains et de 197 nmol (extrêmes : 154-285) chez les sujets chinois.

L'étude conclue que la spiruline peut servir de riche source de zéaxanthine alimentaire chez l'homme.

15 La Spiruline en prévention dans la maladie cérébrale des petits vaisseaux (43)

La maladie des petits vaisseaux cérébraux (MVP), une caractéristique courante du vieillissement cérébral, est caractérisée par des infarctus lacunaires, des micro-occlusions, une leucoaraiose et une barrière hémato-encéphalique qui fuit.

Fonctionnellement, il est associé au déclin cognitif, à la démence, à la dépression, aux anomalies de la démarche et au risque accru d'accident vasculaire cérébral.

Les artérioles cérébrales de ce syndrome tendent à l'hypertrophie et perdent leur capacité de vasodilatation adaptative. Les études sur des rongeurs montrent fortement que l'activation de l'activité NADPH oxydase dépendante de NOX2 est un facteur déterminant de ces dérangements structurels et fonctionnels des artérioles cérébrales, en partie à cause de l'altération de l'activité endothéliale de l'oxyde nitrique synthase (eNOS).

Ce stress oxydatif peut également contribuer à la dégradation de la barrière hémato-encéphalique observée dans la MVP. L'hypertension, le vieillissement, le syndrome métabolique, le tabagisme, l'hyperglycémie et l'élévation de l'homocystéine peuvent favoriser l'activation de la NADPH oxydase dans les artérioles cérébrales. L'inhibition de la NADPH oxydase par la phycocyanobiline de la spiruline, ainsi que le traitement aux statines à forte dose, peuvent avoir un potentiel de prévention et de contrôle de cette maladie de petits vaisseaux cérébraux.

16 Autres effets bénéfiques de la spiruline

16.1 Effets antagonistes de la spiruline sur la toxicité de la deltaméthrine (44)

Spirulina platensis (SP); une microalgue à haute activité antioxydante et anti-inflammatoire, agit comme complément alimentaire chez l'homme et autant d'espèces animales.

La deltaméthrine (DLM) est un pyréthrianoïde de synthèse à large spectre contre les acaricides et les insectes et largement utilisé à des fins vétérinaires et agricoles. L'exposition à la DLM entraîne des effets secondaires hépatotoxiques, néphrotoxiques et neurotoxiques pour l'homme et de nombreuses espèces comme les oiseaux et les poissons. La présente étude a été entreprise pour examiner les effets potentiels hépatoprotecteurs, néphroprotecteurs, neuroprotecteurs et antioxydants de la SP contre la toxicité subaiguë de la DLM chez les souris mâles.

Les animaux intoxiqués au DLM ont révélé une augmentation significative des biomarqueurs des lésions hépatiques et rénales sériques ainsi que de l'activité du TNF- α et de l'AChE. De plus, la peroxydation des lipides du foie, des reins et du cerveau et les marqueurs de stress oxydatif ont été modifiés en raison de la toxicité du DLM.

La spiruline a normalisé les taux sériques altérés d'ASAT, ALAT, APL, LDH, γ -GT, cholestérol, acide urique, urée, créatinine AChE et TNF- α . En outre, il réduit la peroxydation des lipides tissulaires induite par le DLM, l'oxyde nitrique et le stress oxydatif d'une manière dose-dépendante.

La supplémentation en spiruline pourrait surmonter l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité et la neurotoxicité induite par le DLM, en supprimant les lésions tissulaires oxydatives.

16.2 La Spiruline dans le sport

Pratiquer une activité physique modifie les besoins nutritionnels, notamment en glucides, source d'énergie pour le muscle, mais aussi en micronutriments (vitamines et minéraux). Le sport entraîne des déséquilibres électrolytiques, hydriques et énergétiques. Les hypokaliémies entraînent des crampes musculaires favorisées par

l'hypersudation qui fait perdre des ions sodium et potassium ainsi que des accumulations de métabolites dans les muscles tels que l'acide lactique ou des enzymes tels que CPK (créatine phosphokinase), LDH (lactate déshydrogénase), entraînant douleurs, et contractures.

Les vertus de la spiruline pour le sportif sont connues depuis l'antiquité ; l'Empereur Montezuma en donnait à ses soldats pour qu'ils parcourent des centaines de kilomètres et lui apportent du poisson.

Par sa composition en fer, en acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine), en vitamines (B1, B6, B12...), en oligo-éléments (cuivre, magnésium, ...) et en enzymes antioxydantes (SOD), font de la spiruline un complément alimentaire complet pour le sportif. C'est aussi la seule plante comestible qui contient du glycogène directement disponible pour le muscle.

Ce n'est pas du dopage ! c'est un produit naturel ! on en parle peu, peut-être est-ce pour ne pas révéler le secret !

Pour les sportifs même de haut niveau, c'est une source de protéines concentrées de grande valeur biologique. Elle contient de la ferredoxine et de la très rare biotine qui intervient dans l'élimination du gaz carbonique dégagé pendant l'effort, d'où une meilleure résistance à la fatigue et une récupération plus rapide après l'effort.

16.3 Effets de la spiruline sur la peau, les cheveux et les ongles

La spiruline contient toutes les vitamines et minéraux nécessaires à une peau, des cheveux et des ongles sains. La peau retrouve sa souplesse, les cheveux retrouvent brillance et vigueur, les ongles se fortifient.

On peut mentionner la relation possible entre la teneur de la spiruline en caroténoïdes et de nombreux témoignages (non vérifiés cliniquement) attestant de son efficacité dans le traitement de certaines affections de la peau telles que la psoriasis, l'acné.

La teneur en vitamine B5 permet à la peau de conserver son hydratation et sa souplesse ce qui permet d'éviter la formation de vergetures lors des régimes et protège les cheveux contre les agressions chimiques et mécaniques.

La vitamine B8 réduit l'excrétion de sébum, principale cause de chute de cheveux.

La spiruline agit également en favorisant la cicatrisation grâce à sa forte teneur en chlorophylle ainsi qu'à la présence d'acide gamma-linolénique.

Elle agirait aussi sur les rides, en effet, une peau ridée est une peau qui perd son élastine avec une diminution de la tonicité du tissu conjonctif. Les acides gras polyinsaturés de la spiruline présentent une solution intéressante dans la prévention du vieillissement cutané.

16.4 Amincissant : action cosmétique de la spiruline(45)

Une étude clinique menée sur 20 femmes a démontré, avec l'application du produit à base de spiruline une fois par jour pendant 6 semaines, l'obtention des résultats suivants :

- Réduit la circonférence de la cuisse jusqu'à 6,8 cm en 6 semaines
- Augmente statistiquement la fermeté de la peau de 57%
- Réduit l'aspect de la cellulite jusqu'à 50%

16.5 La Spiruline en tant que « bio-absorbant »(13)

Des travaux sur l'utilisation de la spiruline comme « bio-adsorbant » pour l'épuration de milieux contaminés en métaux lourds montrent une forte capacité de la spiruline à fixer certains polycations, parmi lesquels le cadmium, le plomb, le chrome et le cuivre. Cette propriété reflète celle de la plupart des membranes bactériennes qui présentent une forte densité de sites anioniques (par exemple dus à des polysaccharides sulfatés ou à des fonctions carboxylates).

16.6 La Spiruline et l'écosystème (46)

La spiruline est une microalgue photosynthétique, filamenteuse, spiralée, multicellulaire. Les deux espèces les plus importantes sont *Spirulina maxima* et *Spirulina platensis*. La spiruline est considérée comme un excellent aliment, manquant de toxicité et ayant des propriétés correctives contre les attaques virales, l'anémie, la croissance tumorale et la malnutrition.

Les cultures de *Spirulina platensis* poussent dans des milieux contenant jusqu'à 80 ppm de pesticide organophosphoré, le chlorpyrifos ont été observé. Il s'est avéré être dû à une activité de phosphatase alcaline (ALP) qui a été détectée dans des extraits sans cellules de *Spirulina platensis*. Cette activité a été purifiée à partir des extraits acellulaires en utilisant une précipitation au sulfate d'ammonium et une filtration sur gel et il a été montré qu'elle appartenait à la classe des ALP 3.1.3.1 de la CE.

L'enzyme purifiée dégrade 100 ppm de chlorpyrifos à 20 ppm en 1 h en le transformant en son principal métabolite, le 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol. Ceci est le premier rapport de dégradation de Chlorpyrifos par *Spirulina platensis* dont le mécanisme enzymatique a été clairement identifié.

Ces découvertes ont un potentiel immense pour exploiter la *Spirulina platensis* dans la biorestauration d'écosystèmes pollués.

B. ETUDES TOXICOLOGIQUES (47)

La spiruline destinée à l'alimentation humaine est autorisée à la vente depuis de nombreuses années dans les pays industrialisés. Elle est classée GRAS (*Generally Recognized As Safe*) par la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis.

1 Recherche de toxiques minéraux

Dans plusieurs cas, les toxiques tels que le plomb, le mercure et l'arsenic ainsi que le fluor ont été considérés comme non détectables ; pourtant, une étude plus détaillée montre que dans le cas de spiruline récoltée en milieu naturel, les teneurs en arsenic et surtout en fluorures peuvent être relativement élevées. Ces particularités proviennent certainement des compositions géologiques des régions concernées, il reste toutefois à déterminer les facteurs d'accumulations de ces éléments en milieux contaminés. Notons que des essais menés sur des rats nourris avec de la spiruline

naturelle comme seule source de protéines, n'ont montré aucun effet toxique de ces minéraux.

Ces problèmes de toxicité semblent inexistantes pour la spiruline cultivée en milieu artificiel puisque les valeurs observées sont en dessous des normes. On trouve en moyenne:

Tableau 12 : Valeurs moyennes des toxiques minéraux de la spiruline

Arsenic	0.06 - 2 ppm
Sélénium	0.01 - 0.04 ppm
Cadnium	0.01 - 0.1 ppm
Mercur	0.01 - 0.2 ppm
Plomb	0.6 - 5.1 ppm
Fluor	112 - 630 ppm

Le fluor tout comme le sélénium auraient pu être classés dans la partie « oligo-éléments » vu leurs importances dans l'alimentation humaine. Tous deux présentent, toutefois, plus de dangers, en cas de surdoses, que les oligo-éléments déjà mentionnés.

2 Recherche de toxiques organiques, mutagènes et tératogènes

La rétention de l'heptadécane (constituant majeur des paraffines de la spiruline) a été étudiée chez des animaux recevant de la spiruline comme seule source de protéines. Chez le rat on constate une accumulation qui se stabilise vers le quatrième mois, à une valeur finale qui dépend de la teneur en lipides de l'animal. Chez le porc, l'heptadécane semble beaucoup mieux métabolisé et cet hydrocarbure est très faiblement retenu. Compte tenu de ce que l'on connaît de la toxicité des hydrocarbures, aucune toxicité aiguë ou chronique n'est à craindre.

Le 3,4-benzopyrène a été dosé dans la spiruline car il constitue un bon indicateur de la présence des hydrocarbures polycycliques aromatiques, qui sont de puissants mutagènes et cancérogènes. Les quantités observées, 2-3 ppb, sont bien en dessous de ce que l'on trouve dans la plupart des légumes courants.

La tératogénicité a été trouvée nulle pour trois espèces animales dans quatre étapes de gestation différentes, avec des concentrations de spiruline de 10, 20 et 30% de la diète. De même aucun effet mutagène ou de toxicité subaiguë ou chronique n'a été décelé. La mutagénicité des urines d'animaux nourris de spirulines a été testée sur des bactéries sans résultat.

3 Les cyanotoxines

On sait depuis longtemps que certaines cyanobactéries produisent de puissantes toxines agissant sur le système nerveux (l'anatoxine-A de *Anabaena flos-aquae*, par exemple) ou sur le foie (la microcystine de *Microcystis aeruginosa*, par exemple). Aucune contamination par de tels microorganismes n'a été, mise en évidence dans le cas de spiruline cultivée, ce qui semble lié à son milieu de culture très particulier.

Bien que le problème ne soit semble-t-il jamais apparu dans une culture artificielle, on sait que certains lacs tchadiens, producteurs de spiruline (*Arthrospira sp*), sont périodiquement envahis par d'autres algues cyanophycées telles que *Anabaenopsis circularis* ou *Mycrocystis aeruginosa*. On peut toutefois penser que le caractère saisonnier de ces contaminations reflète des changements de composition du milieu (forte baisse de salinité et de pH dues aux précipitations) qui ne devraient pas apparaître en culture artificielle. Suite à des épisodes de mortalité massives de flamants roses sur certains lacs comme les lacs Sonachi et Nakuru au Kenya, il a été fait état de souches d'*Arthrospira fusiformis* qui contiendraient des niveaux détectables de microcystines et/ou d'anatoxines. De nouvelles analyses effectuées sur ces souches avec une méthodologie fiable ont démontré l'absence totale de toxine, au point que les auteurs proposent même l'usage alimentaire des *Arthrospira* en question. Il convient toutefois de rester vigilants quant à la mise en culture de souches d'*Arthrospira* sauvages : des tests excluant la présence de cyanotoxines devraient être menés systématiquement sur de telles souches.

A cette fin, la mise au point récente d'outils spécifiques et performants a été mise en place, il s'agit d'amorces PCR pour la détection de gènes impliqués dans la synthèse des cyanotoxines. On pourrait aussi envisager l'utilisation de cocktails d'anticorps pour la détection d'un ensemble de cyanotoxines par des tests rapides de type ELISA.

En 2005, une publication a fait état, chez un grand nombre de cyanobactéries, de la présence d'une neurotoxine spécifique, la bêta-N-méthylamino-L-alanine ou « BMAA ». Par précaution, certains produits alimentaires à base de spiruline avaient alors été retirés de la vente en Scandinavie, mais des analyses ultérieures ont montré l'absence de BMAA dans la spiruline.

4 Les réactions allergiques

Contrairement à l'immense majorité des aliments courants, la spiruline ne semble pratiquement jamais provoquer de réactions allergiques, que ce soit par ingestion ou par contact. Au contraire, une activité anti-allergique semble liée à ce produit. Dans une autre problématique liée au système immunitaire, on trouve deux descriptions de cas d'activation de maladies auto-immunes peut-être liées à la consommation de spiruline. Ces deux cas sont toutefois complexes car les patients en question avaient absorbé un grand nombre de substances médicamenteuses simultanément. Les auteurs de l'étude soupçonnent un lien direct avec la spiruline par le fait que des propriétés immunostimulantes lui sont attribuées, ce qui pourrait donc logiquement aggraver une maladie auto-immune préexistante.

Néanmoins, un cas d'allergie, a été observé chez un enfant de treize ans. En effet, l'observation semble être le premier cas d'allergie à la spiruline. Elle survient dans les premiers jours de la consommation de cet aliment dans une famille dont les parents consommaient déjà de la spiruline. L'enfant était connu pour être allergique aux phanères d'animaux. La réaction est survenue de manière décalée par rapport à la prise du matin, soit six heures. Chez cet enfant atopique, déjà atteint d'asthme, la confirmation du diagnostic a été possible par différentes méthodes. Le prick test natif a été réalisé après avoir écrasé et dilué un comprimé de spiruline. Il fut fortement positif à deux reprises alors que neuf témoins n'ont pas réagi. Le test labial a été lui aussi fortement positif au stade 3. Le test de provocation par voie orale a consisté à donner de manière progressive la quantité de spiruline habituellement consommée chez un

enfant de cet âge. La réaction est apparue six heures après la première prise et deux heures après la dernière : troubles digestifs à type de diarrhée et érythème diffus. N'ayant pas consommé de spiruline, l'enfant n'a pas récidivé. L'allergène responsable a été identifié, il s'agissait de la phycocyanine C (48).

5 Risques de surdosages

Il n'existe à ce jour aucun cas de surdose de spiruline documenté dans la littérature scientifique. Des consommateurs de plus de 10 g/jour pendant plusieurs années d'affilé ne rapportent aucuns effets négatifs. En ce qui concerne le risque aigu, là non-plus aucune donnée ne vient fixer de limite : des consommations anecdotiques de plus de 100 g/jour n'ont semble-t-il eu aucune conséquence particulière. Seul indice manifeste d'une forte consommation de spiruline, l'accumulation bénigne de caroténoïdes dans la peau y provoque une légère coloration orangée (particulièrement visible dans la paume des mains). Cet effet « pilule-à-bronzer » est parfaitement réversible (47).

6 Avis de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail : ANSES (49)

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'ANSES a reçu un signalement grave et très vraisemblablement lié à la consommation de spiruline. Ce signalement a été enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2011-112. Etant donné le caractère de gravité de l'effet indésirable rapporté (allergie ayant menacé le pronostic vital), l'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du grand public et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur.

En effet, l'Anses a reçu quinze signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de spiruline. Parmi ces signalements, un seul concerne une réaction allergique.

Un homme de 35 ans, sans antécédents médicaux particuliers, présente le tableau suivant environ 30 minutes après la prise de spiruline : rhinite, dyspnée aiguë, gêne pharyngée, œdème palpébral et urticaire. Il est admis aux urgences, où il bénéficie d'un traitement symptomatique, non spécifié, par voie intraveineuse. Les symptômes disparaissent en 15 minutes. Des tests allergologiques sont réalisés. Le test cutané allergologique met en évidence une réaction positive à la spiruline (6 mm). En revanche, le test de provocation labial est négatif. Il n'a pas été réalisé de test de provocation orale.

Ces résultats sont en faveur d'une réaction immédiate à type d'œdème de Quincke liée à une allergie à la spiruline.

La détermination de l'imputabilité a donnée en score intrinsèque :

- Le score chronologique est de C3 (le patient n'ayant pas repris la spiruline, il n'y a pas de réintroduction).
- Le score sémiologique est de S3 (le résultat positif du test allergologique conduit à exclure l'éventualité d'autres étiologies)

Le score intrinsèque, qui résulte de la combinaison du score chronologique et du score sémiologique, est donc I4, signifiant que la responsabilité de la spiruline dans la survenue de la réaction allergique est très vraisemblable.

En score extrinsèque, une réaction allergique à la spiruline chez un patient a été rapportée dans une publication scientifique. Le score bibliographique est donc évalué à B1.

PARTIE IV :

LA MALNUTRITION ET LA PLACE DE LA SPIRULINE DANS LA LUTTE CONTRE LA MALNUTRITION A MADAGASCAR

I. GENERALITES SUR LA MALNUTRITION

La malnutrition est définie comme un état pathologique dû à la consommation prolongée d'une nourriture ne fournissant pas l'ensemble des éléments nécessaires à la santé. Dans les pays en développement (PED), la malnutrition entraîne chez le jeune enfant de nombreuses conséquences néfastes : augmentation du risque de mortalité, diminution des défenses immunitaires, retard du développement moteur, diminution des capacités cognitives et d'apprentissage à l'école.

Diverses organisations ont fait le choix d'intervenir dans la prévention de la malnutrition infantile. Cette prévention est notamment basée sur l'éducation nutritionnelle des populations, le développement et la consommation de produits cultivables localement et la mise à disposition d'aliments de complément.

En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la malnutrition comme « l'interaction entre une alimentation insuffisante et un état morbide dont résulte la plupart des troubles de croissance observés chez les enfants des pays les moins développés du monde ».

1 Définitions et données épidémiologiques concernant la malnutrition (50,51)

1.1 La malnutrition (52)

Ce terme couvre 2 grands groupes d'affections. Le premier est la dénutrition, qui comprend le retard de croissance (faible rapport taille/âge), l'émaciation (faible rapport poids/taille), l'insuffisance pondérale (faible rapport poids/âge) et les carences ou les déficiences en micronutriments (manque de vitamines et de minéraux essentiels). L'autre comprend le surpoids, l'obésité et les maladies non transmissibles liées à l'alimentation (par exemple les cardiopathies, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète et le cancer).(53)

Dans le cadre de ce travail, il n'est question que de malnutrition par sous-alimentation. Lorsque le déficit alimentaire résulte surtout d'un déficit énergétique et protéique, on parle de **malnutrition protéino-énergétique** (MPE).

Si le déficit porte surtout sur le fer, on parle d'anémie nutritionnelle.

Lorsqu'il porte principalement sur la vitamine A, il s'agit d'une avitaminose pouvant conduire à l'apparition de xérophtalmie.

La MPE est définie par les différentes formes de malnutritions sévères observées dans le tiers-monde que sont le kwashiorkor, le marasme et le kwashiorkor marastique.

La distinction entre ces différentes formes de MPE a été établie à partir de deux critères :

- Le degré de déficit pondéral :

Lorsque l'alimentation est insuffisante en quantité, pour respecter les besoins en énergie et en protéines, et en qualité. Le problème de la qualité correspond à des déficits en certains acides aminés dits essentiels, certaines vitamines du groupe A et B ou en fer. Chez les enfants, cela se traduit par un ralentissement voire un arrêt de la croissance et une perte de poids.

- La présence d'œdèmes :

Lorsque l'individu présente soit des œdèmes au niveau des deux pieds, soit une émaciation importante, soit des signes cliniques de malnutrition sévère.

Cependant, le terme MPE est utilisé en pratique pour désigner un ensemble d'états cliniques allant du plus bénin aux plus graves. Une malnutrition modérée se traduit simplement par une croissance médiocre, alors que les formes les plus graves, le kwashiorkor (accompagné d'œdèmes) et le marasme nutritionnel (amaigrissement majeur) sont souvent mortelles.

1.2 Le kwashiorkor (54)

Cette forme apparaît à la faveur d'un déséquilibre nutritionnel (régime pauvre en protéines et riche en glucides) dans les semaines ou les mois qui suivent le sevrage. Cette carence en protéines est la source d'un ensemble de perturbations. En effet, elle provoque au niveau cellulaire, une diminution de la synthèse des protéines à demi-vie brève. Cela concerne essentiellement des protéines d'origine hépatique (en fait, la majeure partie des protéines plasmatiques à l'exception des globulines), et également une série d'enzymes fabriquées par le pancréas exocrine et la muqueuse intestinale. L'hypoalbuminémie qui en résulte entraîne une baisse de la pression oncotique, dont le résultat est la fuite d'eau et de sel dans le liquide interstitiel, ce qui aboutit à la constitution d'œdèmes et d'hypovolémie. Cette hypovolémie engendre une hypersécrétion de l'hormone antidiurétique et d'aldostérone, favorisant ainsi la rétention hydrosodée et la surcharge cardiaque.

En outre, le mauvais fonctionnement du pancréas exocrine et des cellules intestinales ne permet pas une bonne absorption des aliments, ce qui exacerbe les effets de carence.

Il se crée alors un véritable cercle vicieux qui, s'il n'est pas rompu, va s'emballer et provoquer un déficit tel que le fonctionnement de l'organisme se ralentit voire s'arrête définitivement.

L'enfant atteint de kwashiorkor va présenter les symptômes de types :

- Œdèmes : qui débutent par un léger gonflement des pieds qui remonte le long des jambes et peut ensuite toucher les mains et la tête.
- Amaigrissement : le poids de l'enfant est insuffisant, en général 60 à 80% du poids normal, parfois masqué par les œdèmes qui peuvent présenter 10 à 30% du poids, pouvant aller jusqu'à 50% dans les formes sévères. Les bras, quant à eux, sont quasiment toujours maigres.
- Retard de croissance : il s'agit d'un signe constant pouvant passer inaperçu si l'on ignore l'âge de l'enfant.
- Altération cutanée : des tâches hyper-pigmentées apparaissent sur la peau, en particulier au niveau des zones de frottements, puis la peau desquame prenant alors un aspect écaillé. Ce qui laisse place à une peau dépigmentée et atrophiée ressemblant à une cicatrice de brûlure. On parle de dermatose écailleuse.
- Altération de cheveux : les cheveux deviennent fins, se défrisent et des décolorent, prenant alors une teinte tirant vers le roux. Ils se laissent arracher facilement et sans douleur.
- Visage lunaire : cet aspect est lié au gonflement des joues, provoqué soit par la présence d'œdèmes, soit par une infiltration graisseuse.

Spiruline : Effets thérapeutiques et lutte contre la malnutrition à Madagascar
GOULAMABASSE Tessine Raza - Thèse d'exercice, Faculté de Pharmacie de Lille

- Modification du comportement : l'enfant devient apathique face aux stimuli extérieurs, irritable et triste. Ces troubles sont fréquents mais non systématiques.
- Stéatose hépatique : se traduisant cliniquement par une hépatomégalie.
- Diarrhées : les selles sont molles, elles peuvent être aqueuses ou striées de sang.
- Anémie : quasiment toujours présente en raison du manque de protéines nécessaires à la synthèse des globules rouges. Elle est souvent majorée par un manque de fer, une ankylostomose, un paludisme, ...
- Anorexie : à multiples causes, à savoir infections, dysfonctionnement hépatique, carence en nutriments dont le zinc provoquant une agueusie, ...



Figure 17 : Enfant touché par le Kwashiorkor (55)

1.3 Le marasme

Le marasme est observé plus précocement que le kwashiorkor puisqu'il touche majoritairement les enfants de moins de un an. Il peut, cependant, survenir jusqu'à l'âge de trois ans et demi.

C'est la forme la plus fréquente. Le régime qui mène au marasme est non seulement pauvre en protéines, comme au cours du kwashiorkor, mais aussi en glucides et en lipides : le déséquilibre est global et homogène.

La néoglucogenèse est sollicitée. Par élévation de la cortisolémie, le catabolisme protéique au niveau du muscle strié s'accroît, l'anabolisme protéique hépatique se majore. Ceci provoque la disparition du pannicule adipeux et une fonte des masses musculaires.

Le marasme pur ne s'accompagne donc pas d'une baisse importante des protéines sanguines ni d'œdèmes, contrairement au kwashiorkor.



Figure 18 : Enfant atteint du marasme (56)

1.4 Le kwashiorkor marastique

C'est une forme de malnutrition pour laquelle le tableau clinique présente simultanément des signes des deux maladies.

En effet, l'enfant présente tous les signes du marasme, c'est-à-dire, amaigrissement (poids pour âge inférieur à 60%) et disparition de la graisse sous cutanée. En plus des œdèmes constamment présents, il peut également avoir différents signes de kwashiorkor comme la dermatose écailleuse, les altérations des cheveux, les troubles du comportement et l'hépatomégalie. La diarrhée est très fréquente.



Figure 19 : Enfant atteint du kwashiorkor marastique (57)

Tableau 13 : Comparaison des aspects cliniques du kwashiorkor et du marasme

CARACTERISTIQUES	MARASME	KWASHIORKOR
Définition	Déficit énergétique globale et chronique	Déficit protéique isolée ou prédominante aigue
Age	6 - 8 mois	1 - 4 ans
Evolution	Lente	Rapide
Retard statural	++	+/-
Poids / Poids moyen	< 60%	> 75%
Œdèmes	Absents	+++ constants
Panicule adipeux	↓↓↓ Absents	Conservé
Comportement	Normal ou vif	Triste, apathique, anorexique +++
Protidémie	Normales	↓↓↓ +++
Anémie	Modérée	Sévère
Immunité	+/- altérée	Très altérée

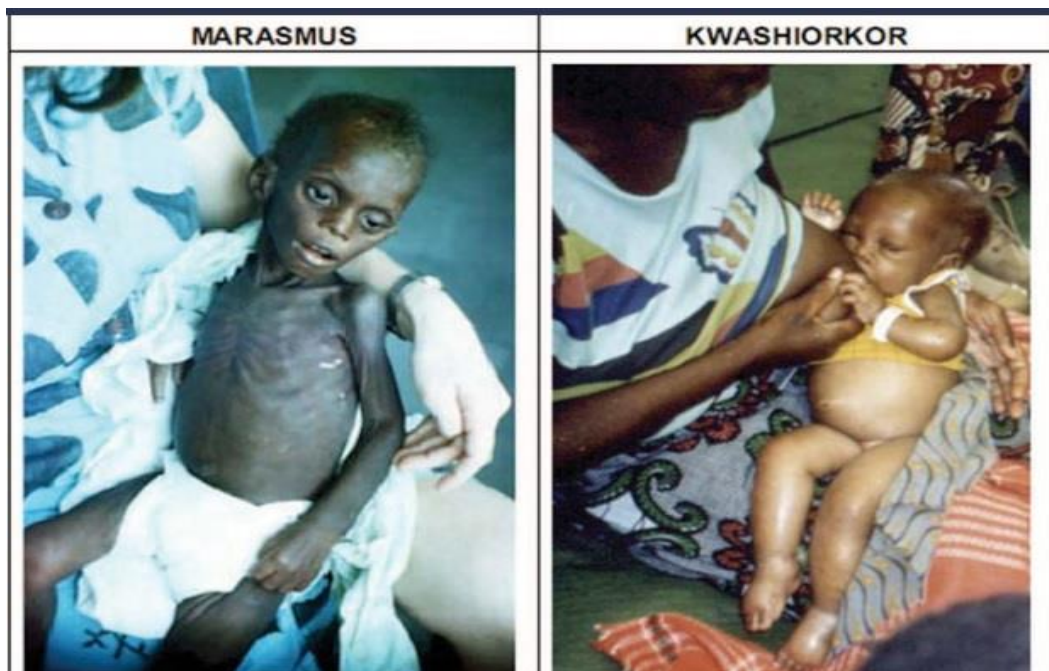


Figure 20 : Comparaison entre un enfant atteint du marasme et un enfant atteint du kwashiorkor (58)

(Photos: Federal Ministry of Health, March 2006, *Enhanced outreach services for child survival interventions*)

1.5 La malnutrition en chiffre (59)

D'après le rapport de la CCFD (Comité Catholique contre la Faim et pour le Développement), « La faim justifie les moyens ! » du 16 octobre 2017, on estime à 2 milliards les personnes souffrant de la « faim cachée », liée à la malnutrition (carences en micronutriments et vitamines).

815 millions de personnes souffrent de la faim. Ce chiffre est en augmentation puisqu'il était de 777 millions en 2015 (source FAO).

L'élimination de ce fléau fait partie des Objectifs de Développement Durable que l'ONU s'est engagé à mettre en œuvre d'ici à 2030. Objectif n°2 : « Faim Zéro – Éliminer la faim, assurer la sécurité alimentaire, améliorer la nutrition et promouvoir l'agriculture durable ».

Selon le rapport sur la nutrition mondiale de 2017, tous les pays étudiés (140) sont confrontés à au moins un des principaux troubles de la malnutrition et 88% sont touchés par deux ou trois de ces troubles.

Finalement, une personne sur trois souffre de la malnutrition dans le monde !

Chez les enfants, la malnutrition est la cause de près de la moitié (45%) des décès d'enfants de moins de 5 ans, soit 3,1 millions d'enfants chaque année.

Un enfant sur quatre dans le monde, souffre d'un retard de croissance. Dans les pays en développement, cette proportion peut aller jusqu'à un sur trois.

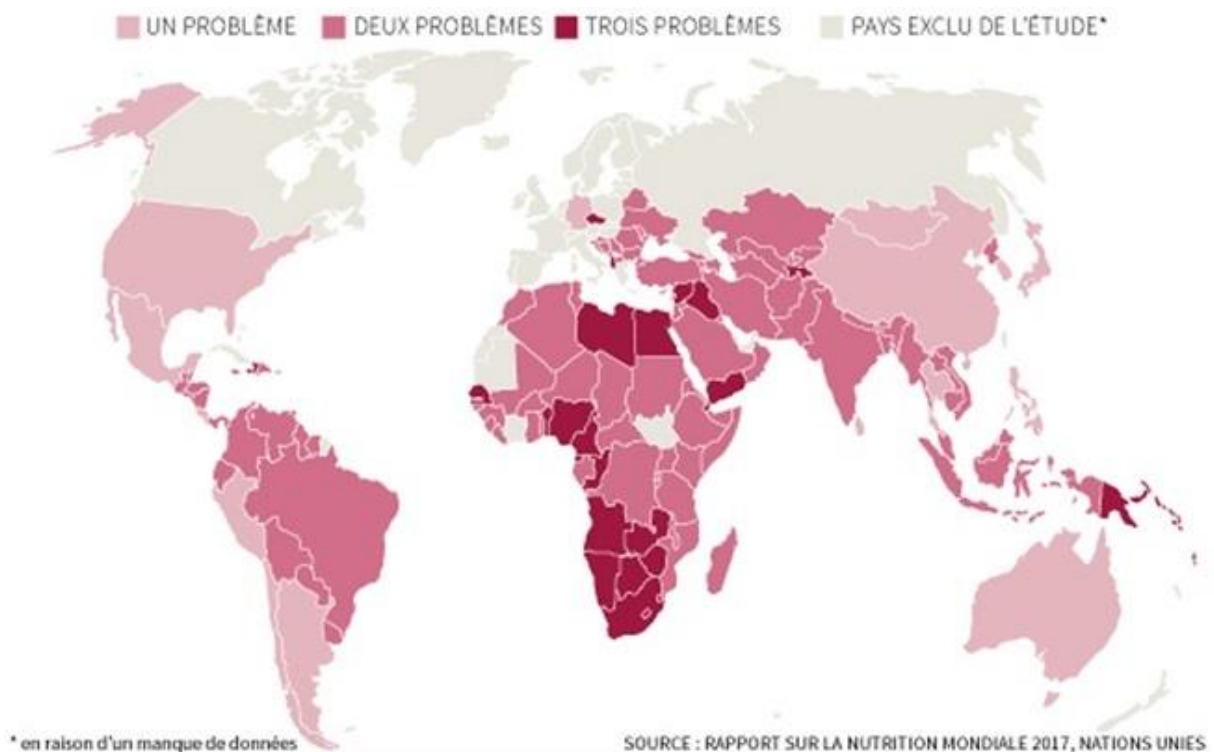


Figure 21 : Pays confrontés à un ou plusieurs problèmes nutritionnels majeurs : retard de croissance chez l'enfant, anémie chez la femme en âge de procréer, surpoids chez la femme adulte

1.6 Diagnostic de la malnutrition : données anthropométriques (60)

Le statut nutritionnel d'un enfant de point de vue individuel est déterminé par l'anthropométrie. Elle est aussi un outil largement utilisé pour les enquêtes visant à évaluer la proportion d'enfants malnutris dans une population.

Il existe différents types d'indices et de mesures (de corpulence de masse corporelle, d'adiposité, de la masse musculaire...). Les indices anthropométriques doivent reposer sur des critères précis, simples et reproductibles en pratique de ville, en médecine hospitalière et en santé publique, pour reconnaître tôt et traiter efficacement une dénutrition débutante ou modérée.

Le poids et la taille sont les meilleurs témoins cliniques de l'état nutritionnel d'un enfant. Toutes les classifications de l'état nutritionnel reposent sur ces mesures.

La taille : la mesure doit en être faite avec une toise et répétée de manière à obtenir une précision d'environ 0,5 centimètre. Elle reste exprimée en déviation standard par rapport à la moyenne d'âge ou en pourcentage par rapport à la valeur moyenne pour l'âge (T/A). Ce rapport de taille sur la valeur attendue pour l'âge reste utilisé de façon courante pour classer les retards en trois grades, que montre la classification de Waterlow.

La taille est considérée comme un excellent indicateur de l'état nutritionnel d'un enfant à long terme, elle est cependant déterminée par de nombreux facteurs notamment endocriniens et génétiques. C'est pourquoi son interprétation doit toujours tenir compte de son évolution à différents examens successifs : une vitesse de croissance staturale normale est le meilleur indicateur d'une alimentation correcte.

Tableau 14 : Classification des dénitritions de Waterlow

DENUTRITION	DENUTRITION AIGUË (POIDS/TAILLE EN %)	DENUTRITION CHRONIQUE (TAILLE/AGE EN %)
Grade 0	> 90	> 95
Grade 1 (mineure)	80 - 90	90 - 95
Grade 2 (modérée)	70 - 80	85 - 90
Grade 3 (sévère)	< 70	< 85

Le poids : mesuré avec une précision de 10 grammes chez le nourrisson et de 100 grammes chez le grand enfant, il est un bon indicateur de l'état nutritionnel à court terme. Le poids doit par ailleurs être interprété en fonction de l'âge ou de la taille de l'enfant. Il peut être exprimé en déviation standard par rapport à la moyenne pour l'âge ou en pourcentage de la valeur moyenne attendu pour l'âge (P/A).

Cependant ce mode d'expression suppose que tous les enfants d'un âge donné aient un poids idéal identique et cela quel que soit leur taille. Ainsi, il est habituel d'exprimer le poids en pourcentage de la valeur attendue pour la taille (P/T).

Tableau 15 : Classification de Gomez

DEGRE DE DENUTRITION	POIDS/ AGE EN %
Grade 0 (absente)	91 - 100
Grade 1 (mineure)	76 - 90
Grade 2 (modérée)	61 - 75
Grade 3 (sévère)	< 60

Les autres indices anthropométriques sont le périmètre brachial et le rapport périmètre brachial /périmètre crânien.

Le périmètre brachial est mesuré du côté droit à mi-distance entre l'acromion et le sommet de l'olécrâne, le membre étant fléchi à 90°. Cet indice est très utilisé pour les enquêtes épidémiologiques dans les pays du tiers monde, car sans être totalement indépendant de l'âge, il varie très peu entre 0 et 4 ans.

Cet indice est d'ailleurs un bon marqueur pour évaluer le risque relatif de décès pour les enfants situés en dessous d'une valeur seuil de référence.

Le rapport périmètre brachial/périmètre crânien permet également d'évaluer l'état nutritionnel global des enfants de 3 mois à 4 ans indépendamment de leur état d'hydratation:

- PB/PC > 0,31 : nutrition normale
- PB/PC = 0,31-0,28 : dénutrition légère
- PB/PC = 0,28-0,25 : dénutrition moyenne
- PB/PC < 0,25 : dénutrition sévère

Au total, il semble admis que la mesure simple du poids et de la taille permet d'évaluer la croissance et le développement des enfants en évaluant leur état nutritionnel global. Toutefois, elles ne nous permettent pas d'évaluer ce qui revient dans la masse corporelle à la masse grasse, au muscle, à l'eau et à l'os. C'est pourquoi il faut également dans l'évaluation de l'état nutritionnel connaître la composition corporelle.

Cependant, il ne faut pas perdre de vue que ces mesures permettent de définir l'état nutritionnel d'une population, mais en aucun cas les mécanismes ou carences spécifiques qui amènent un enfant ou un groupe d'enfants à être malnutri.

Il est nécessaire d'adjoindre à ces mesures, d'autres indicateurs situant la malnutrition dans son contexte et donc de prendre en considération les causes de cette situation.

2 Aspects biologiques de la malnutrition (52)

L'intérêt des examens biologiques dans le diagnostic ou l'évaluation de la MPE est limité. Quelques dosages biochimiques sont altérés dans les deux formes graves de MPE, alors qu'ils ne le sont pas en cas de malnutrition modérée. Leur interprétation est souvent difficile car elles résultent de l'interaction de la malnutrition et la surinfection.

Dans le kwashiorkor, les protéines totales du sérum sont diminuées, surtout l'albumine. Cette réduction est moins marquée dans le marasme. Au contraire, les globulines sont

souvent normales, voire élevées, en raison des infections. La diminution de l'albumine n'apparaît que dans un kwashiorkor cliniquement évident. Le taux d'albumine ne permet pas de prédire l'évolution d'une malnutrition modérée vers un kwashiorkor, alors que, dans un kwashiorkor avéré, sa diminution est proportionnelle à la gravité.

On admet généralement qu'un taux d'albumine inférieur à 3 g/dL est bas, et qu'en dessous de 2,5 g/dL le déficit est sérieux. On estime aussi que 2,8 g est le seuil d'alerte indiquant une évolution imminente vers une MPE grave.

Le taux d'albumine sérique est un examen facile et peu onéreux qui, contrairement aux examens ci-dessous, peut être fait dans des laboratoires modestes.

Les taux de deux autres protéines sériques, la préalbumine et la transferrine, sont également utiles et pas trop difficiles à mesurer. Elles diminuent toutes deux dans le kwashiorkor et peuvent aider à en estimer la gravité. Mais le taux de transferrine est lié au statut du fer, ce qui réduit son intérêt comme indicateur de kwashiorkor.

Le taux de la protéine porteuse du rétinol est également diminué dans le kwashiorkor et, à un degré moindre, dans le marasme. Mais il peut aussi être influencé par des affections hépatiques, un déficit en vitamine A ou en zinc et une hyperthyroïdie.

D'autres examens utilisés ou recommandés dans le diagnostic et l'évaluation de la MPE ont un intérêt limité, notamment:

- L'insuline à jeun, qui augmente dans le kwashiorkor et diminue dans le marasme ;
- Le rapport acides aminés essentiels/non essentiels, qui diminue dans le kwashiorkor mais est peu influencé par le marasme ;
- Les taux d'hydroxyproline et de créatinine urinaires, qui évoquent, en cas de diminution, un retard de croissance et un marasme.

Aucun de ces tests n'est spécifique et la plupart ne sont pas réalisables dans le laboratoire d'un hôpital de district.

Tableau 16 : Taux d'albumine sérique chez les enfants mal nourris

TAUX (g/dL)	SIGNIFICATION
> ou = 3,5	Normal
3 - 3,4	Subnormal
2,5 - 2,9	Bas
< ou = 2,5	Pathologique

3 Les causes de la malnutrition dans les pays du tiers-monde (61)

Il est important de comprendre les causes de la malnutrition pour apprécier l'ampleur et la profondeur du problème, les progrès déjà accomplis et les possibilités de progrès futurs.

3.1 Causes immédiates

Les deux principales causes sont : l'inadéquation de la ration alimentaire et la maladie. Leur interaction tend à créer un cercle vicieux : l'enfant malnutri résiste moins bien à la maladie, il tombe malade, et de ce fait la malnutrition empire.

3.2 Causes sous-jacentes

Elles se classent en trois groupes, aboutissant à l'inadéquation de la ration alimentaire et à la maladie: l'insécurité alimentaire des ménages, l'insuffisance des services de santé et d'assainissement, et la mauvaise qualité des soins apportés aux enfants et aux femmes.

3.2.1 Sécurité alimentaire des ménages

Elle se définit comme un accès durable à des denrées alimentaires quantitativement et qualitativement suffisantes pour assurer à tous les membres de la famille une ration adéquate et une vie saine.

La sécurité alimentaire des ménages dépend de l'accès aux vivres, à distinguer de la disponibilité des vivres. Même si le marché regorge de produits, une famille trop pauvre pour les acheter ne jouit pas de la sécurité alimentaire.

3.2.2 Services de santé, eau potable et assainissement

Des services de santé de bonne qualité, pour un prix raisonnable, sont essentiels au maintien de la santé. Pourtant, dans 35 des pays les plus pauvres, entre 30 et 50% de la population n'ont aucun moyen d'arriver jusqu'à un quelconque service de santé.

Le manque d'accès à l'eau potable et à un assainissement efficace, l'insalubrité dans et autour des maisons favorisent, on le sait, la propagation des maladies infectieuses. Or, plus de 1,1 milliard d'individus n'ont toujours pas accès à l'eau potable, et quelque 2,9 milliards ne disposent pas d'un assainissement satisfaisant.

3.2.3 Les pratiques de soins

Prendre soin d'un enfant, c'est le nourrir, l'éduquer, le guider. Cette charge incombe à l'ensemble de la famille, et à la communauté. Les pratiques les plus critiques à cet égard concernent les domaines suivants :

Alimentation : le lait de sa mère est le meilleur aliment pour le bébé, qui protège de l'infection. Mais à partir de six mois, le nourrisson doit recevoir des aliments complémentaires, car le lait maternel ne satisfait plus tous ses besoins nutritionnels. Pendant cette période d'alimentation complémentaire, de l'âge de six mois environ jusqu'à 18 mois, l'enfant doit avoir au moins quatre fois par jour un repas riche en énergie et en nutriments, et facile à digérer.

Protection de la santé des enfants : les enfants doivent recevoir des soins de santé essentiels au bon moment. Il y a un calendrier précis à respecter pour les vaccinations.

Il faut offrir aux communautés une information sanitaire correcte, et aider les familles à rechercher en temps opportun des soins de santé appropriés.

Soutien émotionnel et stimulation cognitive pour les enfants : pour se développer au mieux, les enfants ont besoin de trouver dans leur entourage, parents ou autres, un soutien émotionnel et une stimulation cognitive. Des études ont montré que les enfants malnutris soumis à une stimulation verbale et cognitive ont des taux de croissance supérieurs à ceux qui n'en bénéficient pas.

Soins et soutien pour les mères : l'inégalité dans la division du travail et des ressources au sein des familles et des communautés, toujours favorable aux hommes, met en danger le bien-être des enfants comme celui des femmes. Les plus importantes des mesures dont doivent bénéficier les femmes enceintes ou allaitantes sont de leur apporter des quantités supplémentaires d'aliments de bonne qualité, de leur épargner les travaux pénibles, de leur laisser du temps pour se reposer, et de leur assurer de bons soins pré- et postnatals.

3.3 **Causes fondamentales**

Tous les efforts des familles pour assurer une bonne nutrition peuvent être battus en brèche par des facteurs politiques, juridiques et culturels, comme le degré auquel les droits des femmes et des jeunes filles sont protégés par la loi et la coutume; le système politique et économique déterminant la distribution du revenu et des avoirs; enfin, les idéologies et les politiques gouvernant les secteurs sociaux.

II. **LA PLACE DE LA SPIRULINE DANS LA LUTTE CONTRE LA MALNUTRITION A MADAGASCAR**

En quoi la spiruline représente-t-elle un espoir dans le combat contre la malnutrition ?

Grâce à sa teneur élevée en protéines de haute valeur biologique et facilement digestibles, ainsi qu'à sa richesse en micronutriments essentiels, la spiruline semble constituer un atout majeur dans le traitement des troubles liés à la malnutrition.

Depuis le début des années 90, les essais cliniques se sont multipliés dans le but de convaincre l'ensemble de la communauté scientifique et l'OMS en particulier, de ses effets bénéfiques dans la lutte contre la MPE.

Malheureusement, l'argent manque souvent pour financer des études de rigueur scientifique, seules valables aux yeux des décideurs de programmes nutritionnels dans les PVD. Pour eux, les sourires et cris de joie des enfants qui, s'ils n'avaient pas reçu de spiruline, seraient morts, ne constituent pas des preuves valables.

Par ailleurs, les hôpitaux équipés et les laboratoires d'analyses ne se trouvent généralement pas dans les régions qui abritent les cas les plus sévères de malnutrition, ce qui est un obstacle supplémentaire à l'obtention de données scientifiques.

Il apparaît aujourd'hui que la spiruline présente plus que jamais, un excellent potentiel dans la lutte contre la malnutrition chronique et pour le développement. Dans son rapport de 2008, la FAO avait émis deux recommandations à cet égard :

« Les organisations internationales travaillant avec la spiruline devraient envisager l'élaboration d'un guide pratique pour la production artisanale de spiruline [...] Cette

production devrait être destinée à : (i) fournir des compléments nutritionnels pour une utilisation étendue dans les communautés rurales et urbaines où l'alimentation de base est pauvre ou inadaptée ; (ii) permettre la diversification par rapport aux cultures traditionnelles là où les ressources en terrain et en eau sont limitées ; [...] »

« Les gouvernements nationaux, de même que les organisations intergouvernementales, ont un rôle à jouer dans la réévaluation du potentiel de la spiruline à satisfaire leurs besoins en termes de sécurité alimentaire et de développement à l'étranger [...] »

Concernant cette recommandation de la FAO aux gouvernements et aux organisations intergouvernementales, il reste encore du chemin à parcourir. La Chine a déclaré la spiruline aliment d'intérêt national (Henrikson, 2009), mais les autres gouvernements et les agences des Nations unies, telles que l'OMS, l'UNICEF et le PAM (Programme Alimentaire Mondiale), restent muettes.

- Bien que les études cliniques menées dans les pays en développement connaissent souvent des lacunes méthodologiques, il n'est plus justifié, compte tenu de leur nombre et de leurs résultats positifs, de les rejeter et de les occulter.
- Des dizaines de milliers d'enfants à travers le monde sont traités avec succès avec la spiruline. Cette échelle est sans aucun doute une preuve suffisante de son efficacité et de son innocuité en situation réelle. Il est aujourd'hui absolument impératif que ces agences internationales prennent clairement position quant à l'utilisation de la spiruline dans la lutte contre la malnutrition.(62)

1 Situation géographique de Madagascar (63)

Madagascar est la cinquième plus grande île de la planète : sa superficie est équivalente à celles de la France et de la Suisse réunies (*Madagascar a une superficie de 587 000 km², la France métropolitaine (550 000 km²) et la Suisse (40 000 km²) réunies représentent environ 590 000 km²*).

« L'île-continent » trois fois plus haute que large (*500 km d'Est en Ouest contre 1 500 km du Nord au Sud. C'est un peu comme si la Suisse s'étendait jusqu'au Nord du Danemark*), s'étend sur une grande latitude ce qui, combiné aux différents reliefs que l'on y rencontre, offre une grande variété climatique. La côte Est présente un climat tropical et humide, la côte Ouest a un climat bien plus sec, le Sud est semi-désertique, alors que le Nord et l'intérieur des terres jouissent d'un climat subtropical bien tempéré. Il existe deux saisons à Madagascar : la saison chaude (saison des pluies) durant l'été austral et la saison fraîche (légèrement plus sèche).

Du Nord au Sud, Madagascar est traversée par une large chaîne montagneuse : ces Hautes Terres (*L'altitude varie entre 800 et 1 500 m, avec un pic maximum s'élevant à 2 876 m*) en plateaux représentent près de deux tiers de la superficie totale de « l'île Rouge » (*Madagascar est ainsi surnommée en raison de la latérite : roche rouge, très riche en hydroxyde de fer et d'aluminium, qui colore son paysage*).

Le sous-sol malgache est extrêmement riche en charbon, bauxite, quartz, uranium, mais surtout en pierres précieuses et semi-précieuses.



Figure 22 : Localisation géographique de Madagascar

Madagascar est située à l'ouest de l'océan Indien, séparée de l'Afrique par le canal du Mozambique. Entourée des Comores, de La Réunion, de l'île Maurice et des Seychelles.



Figure 23 : Madagascar dans l'Océan indien

Cette diversité climatique et l'isolement de l'île permettent à Madagascar d'avoir une faune et une flore uniques. En effet, 80% des espèces animales présentes sont endémiques, les lémuriers (figure 24) en sont l'exemple le plus connu. C'est également le cas pour la végétation : dans les dix dernières années, près de 400 nouvelles plantes ont été découvertes (64). Les paysages vont de la brousse au

désert, en passant par la savane, les montagnes et la jungle tropicale. Malheureusement, l'agriculture prend de plus en plus d'importance et avec les déforestations illégales, cette incroyable diversité est de plus en plus fragile.

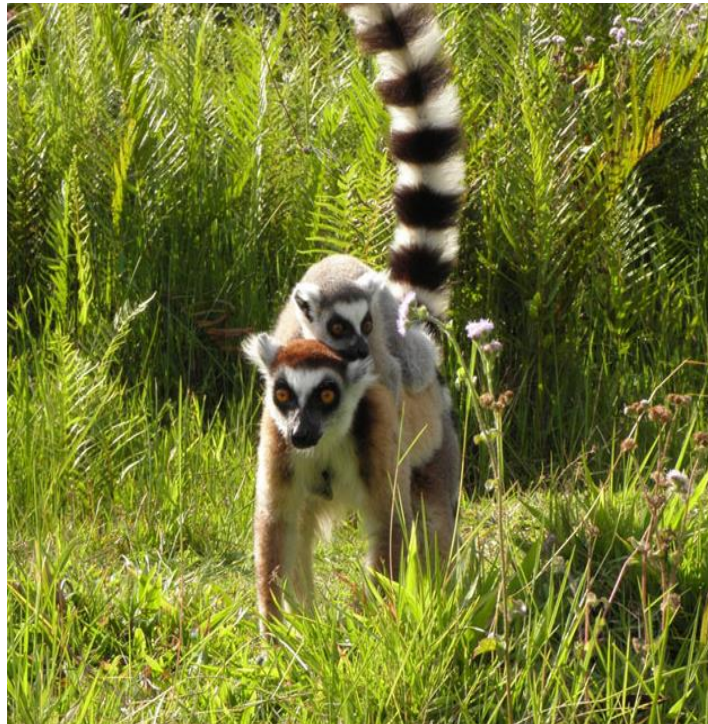


Figure 24 : Lémurien de Madagascar

2 La politique et la population malgache (63,65)

2.1 La politique malgache

Le pays est constitutionnellement organisé d'une manière semblable à la France : c'est une république semi-présidentielle multipartite. Le président est le chef de l'Etat, le premier ministre est le chef du gouvernement. Le pouvoir exécutif est aux mains du président et du gouvernement et le pouvoir législatif revient au parlement.

Le parlement est constitué de deux assemblées : le sénat et l'assemblée nationale. Le pouvoir judiciaire est indépendant des deux autres pouvoirs.

Autrefois découpée en six provinces, Madagascar est depuis 2007 subdivisée en vingt-deux régions (figure 25), administrées par des préfets (figure 26).

Ces régions regroupent 112 districts qui sont constituées de 1 395 communes, elles-mêmes divisées en 17 454 *fokontany* (villages). A chacun des échelons, des représentants de l'Etat (préfets, chefs de districts, maire de communes et chef de *fokontany*) sont placés et doivent rendre des comptes à l'Etat. Si en apparence l'Etat semble bien organisé, équitable et démocratique, la réalité en est tout autre.

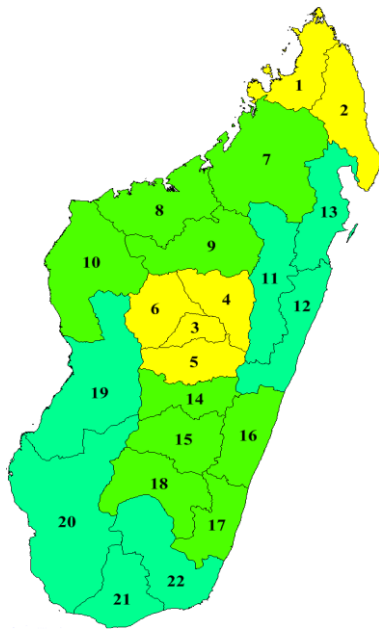


Figure 25 : Carte des régions de Madagascar



Figure 26 : Pyramide de l'administration territoriale

Madagascar étant une colonie française, l'île accède à l'indépendance le 26 juin 1960 mais la Première République malgache reste très étroitement liée à la France par les accords de coopération.

Le président Tsiranana, critiqué par la population pour son soutien aux intérêts français, fait face à une contestation grandissante, en particulier la grève des étudiants menée de la capitale vers les provinces, et quitte le pouvoir en 1972.

Il donne les pleins pouvoirs au général Gabriel Ramanantsoa qui décide d'organiser un référendum afin d'officialiser son pouvoir pour une période transitoire. Le référendum l'ayant plébiscité, il crée un gouvernement d'union nationale, qu'il dirige jusqu'en 1975, avant de passer le flambeau au populaire colonel de gendarmerie Richard Ratsimandrava. Ce dernier est assassiné au bout d'une semaine, le 11 février 1975 à 20 heures. Après l'assassinat du général Ratsimandrava, Madagascar a été dirigé par un *Comité national de direction militaire* présidé par le général Andriamahazo.

Le 14 juin 1975, Didier Ratsiraka est nommé chef de l'État et du gouvernement. Le *Comité national de direction militaire* est alors remplacé par un *Comité national de la révolution*.

2.2 La population malgache

La population de 24,89 millions (en 2016) de malgaches est très jeune : 43% d'entre eux ont moins de 14 ans. L'âge médian est de 18 ans et 4 mois et l'espérance de vie ne s'élève qu'à 64 ans.

Ils ne disposent que d'un médecin pour 6 200 habitants (*à titre de comparaison, les Suisses disposent d'un médecin pour 245 habitants*) et le budget global de la santé pour tout le pays s'élève à 1,24 milliard de dollars (*soit environ trente fois moins que*

le budget suisse dédié à la santé. Même si la comparaison est impossible, cela permet de se rendre compte de la situation précaire dans laquelle se trouve Madagascar du point de vue de la santé) soit 6,2% du PIB (sources issues des données de la CIA : Central Intelligence Agency : <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ma.html>).

3 Le contexte économique malgache (66)

3.1 Les indicateurs économiques

Malgré sa richesse en ressources naturelles, Madagascar figure parmi les pays les plus pauvres du monde. L'instabilité politique, la faiblesse des institutions et la médiocrité de la gouvernance nuisent à sa croissance. Après une période de déclin économique entre 2009 et 2013, une légère reprise est constatée depuis 2014. Le secteur minier est resté vigoureux, la production agricole s'est lentement remise de l'invasion de criquets de 2013 et le tourisme s'est redressé. La croissance économique a atteint 3,4% du PIB en 2015 mais reste insuffisante. Cependant, une croissance plus forte, de l'ordre de 4,2%, a été atteinte selon le FMI.

Malgré la réduction des dépenses imposée par l'insuffisance des recettes, la diminution des apports des bailleurs de fonds, les subventions au prix des carburants, les pertes de la compagnie nationale de distribution d'eau et d'électricité (JIRAMA) ainsi que les déséquilibres financiers de la caisse de retraite de la fonction publique ont tous entraîné une accumulation des arriérés budgétaires. La dette publique a représenté environ 39,7% du PIB en 2016 (en hausse continue depuis 2013). Suite à la normalisation de ses relations avec le FMI en 2014, Madagascar a bénéficié l'été dernier d'un prêt d'un montant de 304,7 millions USD, faisant suite à un décaissement de 42,1 millions EUR au titre de la Facilité de Crédit Rapide (FCR) en 2015. Un nouveau Plan National de Développement (PND) a été élaboré, définissant les réformes économiques et structurelles prioritaires à moyen terme. Les priorités sont notamment de relever les dépenses sociales et d'infrastructure et de créer la base nécessaire pour une croissance plus rapide et équitable ainsi que pour le recul de la pauvreté. Un nouveau cadre législatif pour le secteur minier est en cours d'élaboration, ce qui retarde les investissements nécessaires dans le secteur.

Madagascar est confronté à d'immenses défis tels que la réduction de la pauvreté, la lutte contre la corruption et la réforme du système agricole. Depuis la crise politique, la situation s'est nettement dégradée : la pauvreté touche désormais 92% de la population, contre 68% en 2005. Le pays a également subi le passage des cyclones. Plus d'un million de Malgaches vivant dans des régions rurales souffrent de la famine en raison de la sécheresse. Le pays reste par ailleurs très vulnérable aux chocs climatiques, tels que les cyclones, les inondations, les invasions acridiennes et les épidémies sanitaires. L'insécurité règne au sud du pays, notamment à cause des voleurs de bétail en arme.

3.2 Les principaux secteurs économiques

L'agriculture, y compris la pêche et la foresterie, représente plus d'un quart du PIB et emploie environ 80% de la population. La déforestation et l'érosion, aggravées par

l'utilisation excessive du bois de chauffage, sont sources de sérieuses préoccupations. Les principaux produits agricoles sont: café, vanille, canne à sucre, clous de girofle, cacao, riz, manioc (manioc, tapioca), haricots, bananes, arachides; produits d'élevage.

Le secteur industriel contribue à 16,3% de PIB et emploie 9,1% de la population active. Les principaux secteurs d'activités sont : traitement de la viande, fruits de mer, savon, bière, cuir, sucre, textiles, verrerie, ciment, usine de montage automobile, papier, pétrole, tourisme, exploitation minière.

Le secteur tertiaire contribue à presque 60% de PIB et emploie 16,4% de la population active.

4 Le système de santé à Madagascar (63)

4.1 Organisation

Le système de santé malgache est basé sur une hiérarchie en modèle pyramidal. La prestation des différents centres de santé est proportionnelle à celle de l'agglomération dans laquelle ils se trouvent, c'est-à-dire, dans une grande ville, on pourra trouver un hôpital universitaire, ainsi que toutes les structures de moindre importance.

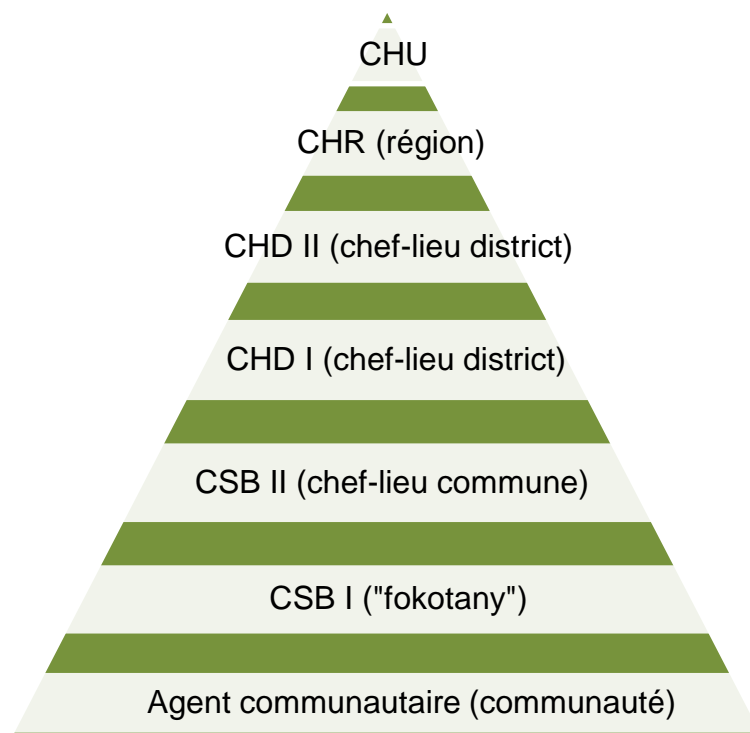


Figure 27 : Système pyramidal des structures de soins

A la base de cette pyramide, les agents communautaires, sorte de sentinelles du réseau de soins, orientent les patients vers les établissements adéquats. On peut les trouver jusque dans les villages les plus reculés. Ils jouent également un grand rôle dans la prévention, notamment dans celles du paludisme et du VIH/SIDA.

Dans les communes, le centre de santé de base de niveau I (CSB I) ne dispose que de quelques lits et est dirigé par un infirmier diplômé d'Etat.

Il consulte et peut délivrer une ordonnance avec laquelle le patient achètera des médicaments à la pharmacie du CSB I, tenue par un dispensateur. L'infirmier peut être secondé d'un ou deux « servants » qui remplissent à la fois les fonctions d'aides-soignants, d'assistants, d'infirmiers de garde, d'agents de nettoyage, de jardiniers lorsqu'il n'y en a pas de prévu dans le budget du CSB I et peuvent même mener des consultations lorsque l'infirmier est absent.

Les communes plus peuplées sont dotées quant à elles, de CSB de niveau II. Ces centres sont sensiblement identiques aux CSB I, à la différence que c'est un médecin qui en est responsable. Ils possèdent de plus une plus grande capacité d'accueil, atteignant théoriquement une vingtaine de lits.

Dans les chefs-lieux de district de faible importance démographique se trouvent des centres hospitaliers de district de niveau I (CHD I), dirigés par un médecin-chef. Le CHD I, en plus de la quarantaine de lits qu'il propose, est doté d'une maternité, d'un laboratoire d'analyse, d'une pharmacie. La maternité est dirigée par une sage-femme, assistée d'une ou plusieurs servantes, voire d'accoucheuses traditionnelles, sages-femmes expérimentées mais sans formation. Quant au laboratoire et la pharmacie, ils sont tenus, respectivement, par un laborantin et par une dispensatrice. En outre, on trouve régulièrement un dentiste qui dépend du CHD I. En fonction du budget de l'hôpital, une ambulance pourra servir à transporter le personnel, voire des patients qui doivent être acheminés d'urgence, à leurs frais, vers un plus grand centre.

A l'instar des CSB II, les CHD II se trouvent dans les chefs-lieux de plus grande importance. Mis à part la capacité d'accueil encore accrue, la principale différence avec les CHD I est la présence d'un bloc opératoire, tenu par un ou plusieurs chirurgiens. On peut également y rencontrer quelques spécialistes tels que des ophtalmologues ou encore des radiologues, avec du matériel d'échographie et parfois même un scanner.

Parallèlement au CHD, le chef-lieu de district accueille les bureaux du médecin-inspecteur et de son personnel administratif, responsables de la gestion médicale du district. C'est à lui qu'incombe la responsabilité de mener des actions de prévention et de sensibilisation dans tout le territoire dont il a la charge. La pharmacie générale de district (PHA.G.DIS) dépend également du médecin-inspecteur qui gère les différents dépôts de médicaments présents dans la zone administrée. A la tête des différents médecins-inspecteurs d'une même région se trouve le directeur régional de la santé.

Dans les chefs-lieux de région se trouvent de grands hôpitaux, les CHR, centres hospitaliers de référence. Ces structures comportent de nombreux lits et de nombreux spécialistes y exercent. Dans les plus grandes villes du pays, les centres hospitaliers universitaires (CHU), encore plus développés que les CHR, participent à la formation des étudiants (63).

Le personnel de santé est, lui aussi, subdivisé et réparti en hiérarchie sous le modèle pyramidal (figure 28). Sur la plan national, la santé est administrée par le secrétariat général du Ministère de la Santé et du Planning Familial.

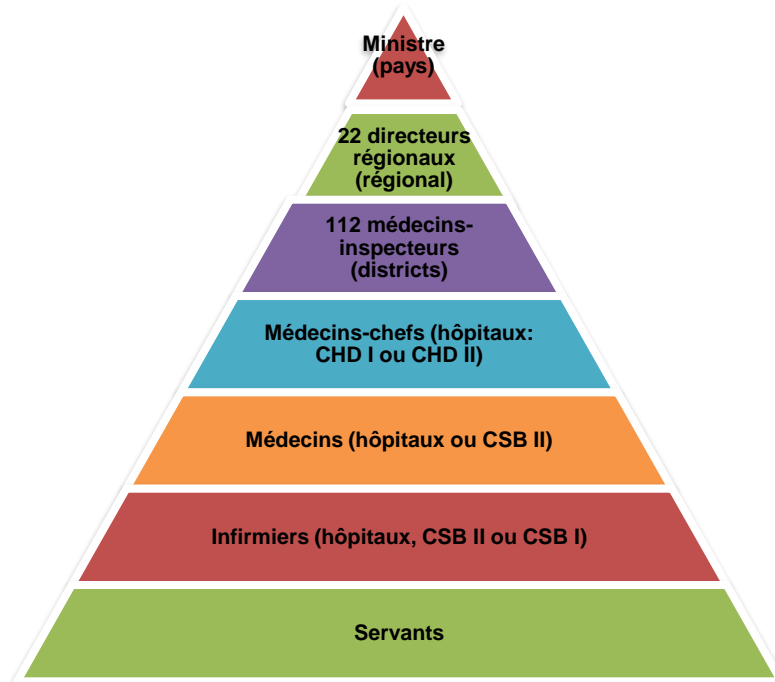


Figure 28 : Hiérarchie du personnel dans le système de santé

Malgré cette organisation qui, théoriquement, semble être parfait, la réalité est bien différente. Le gouvernement n'ayant à sa disposition que de maigres moyens financiers, l'instabilité politique n'arrange pas la situation. En effet, les politiques souhaitant influencer sur un maximum d'électeurs exercent d'abord leur influence sur les agents de santé, idéalement placés au cœur des populations et dont la parole est respectée. Cette paralysie oblige les soignants à l'échelle locale à se débrouiller avec les faibles moyens dont ils disposent, tout en s'accommodant de la corruption ambiante.

4.2 Politique de santé

C'est le Ministère de la Santé Publique Malgache qui, en théorie, a la responsabilité de développer des projets pour promouvoir la santé à travers le pays. Cependant, il ne dispose que de très peu de moyens. Toutefois, même s'il n'arrive pas à fournir une assurance maladie digne de ce nom à la population, le gouvernement met en place des financements pour rendre certains types de soins accessibles à tous.

Le gouvernement, avec l'aide de certaines structures internationales, permet que tous les dépistages et les soins liés au paludisme soient gratuits et accessibles à tous. Des kits de tests rapides ainsi que des médicaments adaptés à tous les âges sont disponibles dans tous les centres de soins de l'île.

4.3 ONG et les organisations internationales

Pour soulager un peu le système de santé, interviennent des organisations internationales qui vont pallier les déficits de l'Etat. Ces organisations vont soit renforcer le système de santé, soit proposer des campagnes de soins ciblées sur l'une ou l'autre pathologie (67).

4.3.1 GAVI Alliance : Global Alliance for Vaccines and Immunization (68,69)

La GAVI Alliance est un partenariat entre des organisations publiques et privées dont l'objectif est de progresser en matière de vaccination. Il regroupe notamment l'UNICEF (pour l'aspect matériel), la Banque Mondiale (pour l'aspect financier), l'OMS (pour l'aspect technique) et bien d'autres associations. Le programme RSS-GAVI Madagascar (Renforcement du Système de Santé) a pour but, comme son nom l'indique, de renforcer les fragiles structures de santé malgaches (exemple renforcement du personnel). Son aide est donc cruciale dans ce pays où l'accès aux soins est déjà très limité.

4.3.2 UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund : Fonds des Nations unies pour l'Enfance) (70)

L'UNICEF, en plus de collaborer dans la GAVI Alliance, met un accent particulier sur la santé de la mère et de l'enfant.

L'UNICEF joue également un grand rôle dans l'accès à l'eau potable, dans la lutte contre le paludisme et contre le VIH/SIDA. Enfin, il va également mettre en place des plans d'urgence en cas de catastrophes naturelles, malheureusement fréquentes.

4.3.3 UNFPA (United Nations Fund for Population Activities) (71)

Le Fonds des Nations Unies pour la population coopère avec le gouvernement malgache en matière de santé de la reproduction. Plus précisément, L'UNFPA rend tout le planning familial gratuit. Les consultations sont gratuites, la contraception est gratuite et le suivi des grossesses sans complications l'est aussi. Il va également jouer un grand rôle dans la prévention contre le VIH/SIDA.

4.3.4 Handicap International (72)

Handicap International est également très présent à Madagascar. Une de ses principales actions est la prévention des incapacités dues à la filariose lymphatique, maladie parasitaire transmise par les moustiques et qui peut amener à un éléphantiasis.

4.3.5 PSI (Population Services International) (73)

Population Services International joue un très grand rôle dans la prévention du VIH/SIDA depuis dix ans à Madagascar. Le but de son action est de diminuer les coûts de la santé pour les gens vulnérables. PSI fait des enquêtes et des recensements, du porte à porte dans le cadre de la prévention du paludisme pour évaluer les besoins en moustiquaires imprégnées. Cette ONG fait également de la sensibilisation auprès d'agents communautaires (recrutés ou formés par PSI ou par d'autres associations). Ils emploient une technique de marketing social : ils enquêtent sur les coûts que peuvent supporter les gens puis discutent avec des bailleurs de fonds (comme l'UNICEF, le Fond mondial ou encore USAID : *United States Agency for International Development*) pour l'achat des produits dans le but de les délivrer à la population au prix le plus bas possible.

Spiruline : Effets thérapeutiques et lutte contre la malnutrition à Madagascar
GOULAMABASSE Tessine Raza - Thèse d'exercice, Faculté de Pharmacie de Lille

Enfin, PSI collabore avec USAID et l'UNICEF dans la distribution de la très répandue « Sûr' Eau », une solution d'hypochlorite de sodium permettant de purifier l'eau.

5 Suivi de la production artisanale de *Spirulina platensis* : cas du site de « Maninday-Toliara »

5.1 La « province » de Toliara (74)

Etendue au bord du canal de Mozambique, immédiatement au nord du tropique du Capricorne, Toliara, appelée Tuléar en français, est la plus grande ville du Sud de Madagascar avec une superficie de 161 405 km². C'est le chef-lieu de la région « *Atsimo-Andrefana* » (Sud-Ouest) après avoir été celui de la province de Toliara. La dénomination de « province » est appelée à disparaître au moins sur le plan politique et administratif à la suite de la dernière réforme constitutionnelle d'avril 2007 qui consacre les régions.

Ce port est situé à 951 km de la capitale, Antananarivo, par la route nationale 7.

La population de son aire urbaine était estimée en 2014 à plus de 171 000 habitants. Capitale du Sud malgache, Toliara a connu au cours des deux dernières décennies un boom démographique en raison d'un exode rural massif portant aujourd'hui la population de l'agglomération à plus de 200 000 habitants.

Tuléar possède trois établissements de santé dont deux publics avec un CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) situé près du centre – ville et un établissement privé de santé, la clinique Saint Luc se trouvant sur la route de l'aéroport.



Figure 29 : Situation géographique de Tuléar

5.2 Le site d'étude : la ferme « SPIRUSUD-ANTENNA » « Mana maitso »

En collaboration avec Madame le Docteur RAVELO Vololonavalona, Enseignant-Chercheur à l'IHSM (Institut Halieutique et des Sciences Marines), responsable et propriétaire du site d'étude.

5.2.1 Présentation du site

Cette ferme est située à 6 km au Nord-Est de la ville de Toliara dans l'enceinte du campus universitaire de *Maninday*. Elle a débuté ses activités en 2000 par une culture en laboratoire à l'aide des éprouvettes.

Elle a été créée en 2004 et a débuté ses activités sur site en 2005 et a été créée dans le but de vulgariser et d'étendre la commercialisation de la spiruline dans le pays.

La ferme exploite actuellement une superficie totale en culture de 580 m², avec 21 bassins rectangulaires en béton dont 3 bassins de 60 m², 10 bassins de 10 m², 6 bassins de 20 m² et 2 bassins de 90 m². Lors de mon passage sur le site, 11 bassins étaient opérationnels, plus un bassin dédié spécialement au stagiaire.



Figure 30 : Photo d'un bassin nommé « NAINA »

Ces bassins sont tous sous serres, c'est-à-dire, recouverts par un film transparent avec une pente plus importante. La serre permet de les protéger contre les excédents de pluie, de soleil ou de froid, et contre les chutes des feuilles, des fientes d'oiseaux, de vent de sable, des organismes indésirables et de débris divers.

De plus, le bassin étant sous serre et sous agitateur (figure 30), cela permet un bon démarrage de la culture. En effet, la spiruline a besoin de la chaleur pour se développer et doit constamment être agitée pour qu'elle ne reste pas à la surface.

5.2.2 Suivi biologique de la culture (75)

Il consiste à suivre de près la santé de la culture. Pour cela, deux types d'observation ont été appliqués : observations macroscopique et microscopique.

5.2.2.1 Observation macroscopique

L'état de santé du milieu de culture peut être diagnostiqué en utilisant uniquement l'organe des sens. Plusieurs critères peuvent être observés : la couleur, l'odeur et l'aspect extérieur.

- **La couleur** : le tableau suivant montre les différentes possibilités qui peuvent se produire en observant la couleur du milieu.

Tableau 17 : Couleurs du milieu de culture avec leur signification

Bleu-vert	vert	jaune	Jaune+écume	Jaune grisâtre	incolore
Culture trop ombragée	Culture en bonne santé	Trop forte lumière : photolyse	Lyse+exo polysaccharides	Contamination bactérienne	Culture précipitée ou dévorée par des prédateurs

D'après ce tableau, une culture en bonne santé est de couleur verte. Lorsque la culture vire au jaune, elle est exposée à un fort ensoleillement. Lorsque que la lumière est trop forte et que la culture est de couleur jaune avec des écumes, il y a lyse (destruction des cellules).

Lorsqu'elle a une couleur jaune grisâtre ou incolore, le problème est lié à la présence d'autres microorganismes nuisibles à la spiruline.

- **L'odeur** : Lorsque le jaunissement du milieu de culture est suivi d'une apparition de mousses jaunes et accompagné d'une forte odeur d'ammoniac, cela veut dire qu'il y a un excès d'urée dans le milieu.
- **Les grumeaux** : Les grumeaux ou peaux sont des substances ayant la forme de caillots flottants dans le milieu. Contrairement au précédent, lorsqu'ils sont de couleurs vertes, cela reflète un manque d'azote ammoniacal et/ou un pH trop bas. Lorsque ces grumeaux sont bruns, le fond est donc pourvu de boues en fermentation.

5.2.2.2 Observation microscopique

L'observation microscopique d'un échantillon permet un jugement plus objectif de l'état de santé du milieu car elle permet de constater l'aspect des filaments et de repérer les organismes qui peuvent nuire à la culture. Cette observation est assurée par un microscope photonique PARALUX.

Concernant l'aspect des filaments, plusieurs cas peuvent se présenter :

- Des filaments cassés, pouvant être dus soit par une agitation brutale du milieu de culture, soit par une lumière en excès, soit par un manque de potassium.
- Une spiruline de petite taille peut être le résultat d'une croissance trop rapide ou d'un pH (et/ou salinité) trop élevé.
- Par contre, un manque de fer entraîne des filaments anormalement longs.

5.2.2.3 Milieu de culture (75)

La formule de base du milieu de culture utilisée est celle de Jean Paul Jourdan.

Tableau 18 : Milieu de culture selon J.P JOURDAN

Désignation	Formule chimique	Taux
Bicarbonate de sodium	NaHCO_3	8g/l
Sel marin	NaCl	5g/l
Urée	$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$	0,02 g/l
Phosphate monoammonique	$\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$	0,1g/l
Sulfate de potassium	K_2SO_4	0,1g/l
Sulfate de magnésium	$\text{MgSO}_4, 7\text{H}_2\text{O}$	0,2g/l
Sulfate de fer	FeSO_4	1mg/l

Pour diminuer le coût de production de la ferme, le phosphate monoammonique et le sulfate de fer ont été substitués par des intrants utilisant des ressources disponibles localement.

➤ **Source de fer**

Le fer employé pour ce nouveau milieu de culture est obtenu à partir d'un jus de fer fabriqué avec 100g de clous rouillés mélangés avec 800 mL de vinaigre et 200 mL de jus de citron.

Ce mélange est laissé pendant 10 jours pour être filtré ensuite.

➤ **Source de phosphate**

L'os peut être valorisé comme source de phosphate (FALQUET, 2000). Des os récupérés auprès des bouchers du marché de SCAMA sont fortement calcinés. Les os calcinés de couleurs blanc gris sont ensuite broyés à l'aide d'un mortier et par la suite tamisés.

Ensuite, 4 L d'acide de batterie neuf est versé dans 1 kg de poudre d'os. Le mélange est remué de temps en temps. Après deux jours, la solution est diluée avec 4 L d'eau. La solution ainsi obtenue est ensuite versée dans un récipient en plastique pour se décanter pendant plusieurs heures. Le liquide surnageant, qui est l'acide phosphorique, est récupéré par siphonage.

Pour minimiser la réaction entre l'acide phosphorique, la solution de fer et le milieu de culture qui est basique, les deux solutions doivent être diluées autant que possible avant de les introduire dans le milieu.

A part le fer et le phosphore, les oligoéléments sont fournis par l'eau de mer traitée. Le tableau 19 présente le milieu de culture en utilisant les intrants disponibles localement.

Tableau 19 : Milieu de culture avec des intrants localement disponibles

Désignation	Formule chimique	Taux
Bicarbonate de Sodium	NaHCO_3	8g/l
Sel Marin	NaCl	5g/l
Urée	$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$	0,1g/l
Acide phosphorique	H_3PO_4	0,1g/l
Eau de mer		32ml/l
Solution de fer		0,1 à 0,5ml/l

5.3 Les différentes étapes de la production de la spiruline : de la culture au conditionnement

5.3.1 Démarrage

Le démarrage de la culture dépend de la quantité et de la qualité de souches disponibles.

Le bassin (ou autres récipients) recevant un nouveau milieu de culture doit être propre et désinfecté pour éviter la contamination du milieu par des organismes étrangers pouvant entraîner la détérioration de la culture.

S'il n'y a pas de souche suffisante pour démarrer une culture de volume voulu, on doit passer à l'étape de multiplication qui consiste à augmenter progressivement le volume de la culture afin d'éviter la photolyse. Le passage de la culture dans des récipients de petit volume (figure 31) jusqu'au bassin est donc une étape obligatoire.



Figure 31 : Etape de multiplication

Dans notre cas, la ferme est en cours d'exploitation, elle a une quantité de souche suffisante, le démarrage est donc plus facile, c'est-à-dire, après la préparation du milieu de culture, il est assuré par le transvasement d'un milieu neuf dans le bassin à démarrer contenant préalablement un volume de culture (souche) d'un bassin fonctionnel.

5.3.2 Fertilisation et entretien

Pour produire plus de 4g/m²/j de spiruline sèche, l'apport de carbone est nécessaire. D'après la formule préconisée par JOURDAN, le taux de bicarbonate qu'il faudra ajouter par jour est de 15g/m² et celui de l'urée de 3g/m². Pour une raison d'organisation, la fertilisation des bassins se fait tous les deux jours à raison de 100g de bicarbonate et 30 g d'urée pour un bassin de 10 m².

Besoin en nutriments par Kg de biomasse séchée de spiruline produite :

- Eau de mer filtrée : 5 L
- Solution de fer : 143 mL
- Acide phosphorique : 500 mL

L'agitation des milieux de culture est fondamentale afin de favoriser l'élimination de l'oxygène, d'homogénéiser le milieu de culture et pour assurer une bonne répartition de la lumière. L'agitation est mixte, c'est-à-dire, des agitations automatiques combinées avec des agitations manuelles. Les agitations automatiques sont assurées par des pompes aquariums ayant un débit de 0,18 litre par seconde munies d'un programmeur calé à une fréquence de 15 minutes toutes les heures (Arrêt 45 minutes/marche 15 minutes). Les agitations manuelles sont accomplies avec une pelle plastique 4 fois par jour (2 agitations le matin et 2 agitations l'après-midi).

5.3.3 Récolte

Comme les séchoirs utilisés à la ferme sont des séchoirs solaires, la récolte se fait tôt le matin pour bénéficier d'une pleine journée d'ensoleillement pour le séchage.

Environ 10 jours après le démarrage, la récolte doit se faire si la valeur du Secchi est inférieure ou égal à 3cm (*Disque de Secchi : simple, rapide et économique, la méthode de Secchi sert à évaluer la profondeur de pénétration verticale de lumière dans l'eau, le principe de la méthode consiste à déterminer la profondeur à laquelle un disque blanc devient invisible à l'œil dite « profondeur Secchi »(76)*).

Elle comprend plusieurs étapes :

5.3.3.1 La filtration

La filtration consiste à passer l'eau de culture à l'aide d'une pompe d'aquarium à travers 3 filtres successivement : le premier de 200µ de mailles empêche les débris indésirables : c'est le préfiltre, le second de 30µ retient les spirulines et le dernier qui est un tamis moustiquaire supporte le second filtre.

L'étape de filtration aboutie à l'obtention de la biomasse.



Figure 32 : Biomasse obtenue après l'étape de filtration

5.3.3.2 L'essorage et le pressage

L'essorage et le pressage consistent à éliminer une partie de l'eau de la récolte. L'essorage est effectué à la main au moyen d'un tissu, en effet, la biomasse prélevée est enveloppée dans une toile de 30 μ pour être essorée.

Le pressage de la pâte essorée est assuré par une presse à vis pendant 15 minutes environ et on obtient la biomasse fraîche. Ce dernier est pesé à l'aide d'une balance de précision.



Figure 33 : Pressage par une presse à vis

5.3.3.3 L'extrusion

Après pesage, la biomasse obtenue est alors chargée dans une extrudeuse (figure 34). Cet instrument permet de transformer la pâte sous forme de spaghettis (figure 35). La biomasse est extrudée sur des claies de séchage rectangulaires (1m x 0,5 m) où elle est disposée en cordons afin de faciliter le séchage. En principe les spaghettis doivent être étalés de façon à ce qu'ils ne se superposent pas et permettent ainsi le passage de l'air chaud à travers la claie dans les séchoirs.

L'extrusion doit être réalisée lentement pour éviter l'éclatement des filaments de spiruline.



Figure 34 : Extrudeuse de capacité d'environ 5 kg de biomasse fraîche

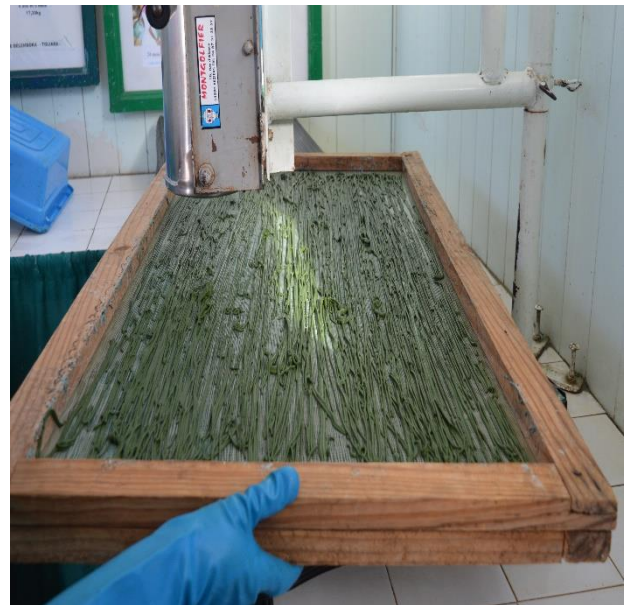


Figure 35 : Biomasse transformée sous forme de spaghettis par l'extrudeuse

5.3.3.4 Le séchage

La ferme dispose de plusieurs séchoirs solaires ayant une capacité de 5 claies chacun. Le séchoir est de couleur noir afin de retenir la chaleur.



Figure 36 : Séchage de la spiruline dans un séchoir solaire

Le séchage dure en moyenne 8 heures à une température T_{max} de 60°C qui peut augmenter jusqu'à une température comprise entre 60 à 75°C en période d'été. En période froide, la finition du séchage est souvent remise au lendemain, dans ce cas, les claies sont récupérées aux alentours de 16 heures et sont fermées hermétiquement dans le laboratoire, aussi il faut renouveler cette étape le lendemain.

5.3.3.5 La pulvérisation et le conditionnement

Après l'étape de séchage, la spiruline sous forme de spaghettis devient dure et cassante se détachant facilement des claies. Elle est ensuite broyée à l'aide d'un mixer pour obtenir des petites granules.

Le granulé obtenu est pesé pour avoir la masse de la biomasse sèche, ainsi on obtient le taux de dessiccation par le rapport poids frais / poids sec.

La spiruline sèche est mise dans des boîtes bien étanches, placées dans un endroit sec et à l'abri de la lumière.

L'emballage se fait dans de sachet de couleur noir pour éviter l'exposition du produit à la lumière (figure 37). En général, le conditionnement varie selon la demande des consommateurs (en poudre, sous formes de nouilles, en granulé), pour le centre, il s'agit de poudre (obtenue tout simplement après un tamisage) et de granulés (figure 38).



Figure 37 : Conditionnement : mise en sachet



Figure 38 : Spiruline sous forme de granulé (à gauche) et sous forme de poudre (à droite)

5.4 Liste des producteurs de spiruline à Toliara

Trois fermes artisanales et deux fermes d'exploitations des mares à spiruline s'installent dans la région Sud-Ouest de Madagascar à Tuléar qui sont regroupés dans le tableau 20 ci-après.

Tableau 20 : Liste des producteurs de spiruline à Toliara

<u>PRODUCTEURS</u>	<u>TYPE DE PRODUCTION</u>	<u>LIEU D'EXPLOITATION</u>	<u>SURFACE EXPLOITEE</u>
SPIRUSUD ANTENNA	Milieu contrôlé	Maninday	580 m2
SPIROFIA	Milieu contrôlé	Betsinjaka	200 m2
SPIRU-LIGNE	Milieu contrôlé	Besasavy	150 – 200 m2
SPIRNAM	Milieu naturel	Ifaty	
SPIRARMES	Milieu naturel	Ankoronga	

Les cultures se font, en général, dans la périphérie de la ville à cause de l'envergure des surfaces exploitées. Chaque centre a une conduite de culture différente les uns des autres. La moitié adopte une culture en milieu contrôlé et les autres récoltent la spiruline en milieu naturel.

Pour ces derniers, la biomasse recueillie passe dans des bassins d'affinage avant d'être traitée pour être vendue.

5.5 La place de la spiruline à Toliara

Fin 2006, la sous-alimentation ou « *Kere* » a refait surface dans les « *Fivondronana* » (régions) du Sud et Sud-Ouest. La sécheresse n'a pas permis d'avoir des réserves vivrières suffisantes et la pauvreté d'une partie de la population rend les produits alimentaires inaccessibles. Les aliments de disette comme le « *raketa* » (le cactus) et le « *kily* » (tamarin) ont refait leur apparition.

La spiruline est une solution durable à cette situation car le climat de la région est favorable à sa culture. Les valeurs nutritionnelles de la spiruline permettent de résoudre les différentes carences alimentaires de la population.

Des centres sont implantés à Tuléar pour combattre la malnutrition par le biais de la spiruline : le centre « *BELEMOKA* » (figure 39) qui a pour objectif d'accueillir les enfants malnutris ; le centre Handicap et le centre « *ECAR SAKARAHA* » qui fait aussi office de dispensaire catholique (figure 40).



Figure 39 : Enfants ayant été alimenté avec de la spiruline au centre « BELEMOKA »



Evolution des enfants atteints du marasme dans le temps ; supplémentés avec de la spiruline, résultats spectaculaires.

Figure 40 : Enfant supplémenté par de la spiruline au centre « ECAR SAKARAHHA »

En discutant avec les responsables de ces centres, la spiruline est considérée comme un aliment exceptionnel avec des résultats très satisfaisants et concluants dans la prise en charge des enfants malnutris.

CONCLUSION

La *Spirulina platensis*, une algue bleue-vert, présentée comme une algue miracle aux mille vertus, cette cyanobactérie est consommée depuis des centaines d'années.

Au vu des propriétés nutritionnelles sans égal de la spiruline, ainsi que du nombre croissant de publications scientifiques en analysant tel ou tel aspect, il apparaît clairement que la spiruline devrait connaître ces prochaines années, un important développement, tant dans les pays industrialisés que dans les pays frappés par la malnutrition.

Le terme « alicaments », un condensé d'aliment et de médicament pourrait être employé à son égard, tant le nombre et la qualité des études scientifiques portant sur la spiruline attestent de sa réelle valeur nutritionnelle et de certains effets thérapeutiques.

Dans le domaine de la lutte contre la malnutrition, Il est prouvé qu'une consommation régulière de spiruline permet à des enfants dénutris de suppléer aux besoins nutritionnels essentiels qu'une alimentation peu diversifiée ne peut leur apporter. C'est aussi dans le but de lutter contre la malnutrition que de nombreuses ONG viennent apporter leur aide, de par le monde, aux populations pauvres pour permettre un développement local et une gestion autonome de la culture de spiruline.

Dans la deuxième moitié des années 90, Madagascar détenait la vingtième place des pays sous-alimentés avec 39% de la population. Les femmes et les enfants sont les plus vulnérables à la malnutrition. En 2003, le taux des enfants de moins de 5 ans victimes d'une insuffisance pondérale est de 42%, dont 8,4% résident dans la province de Toliara.

Au vu des séquelles que peut provoquer la malnutrition et de l'importance des micronutriments pour le développement de l'enfant de 0 à 5 ans, un énorme effort de recherche doit être entrepris, au niveau mondial, dans le but d'apporter de nouveaux outils en matière de production locale d'aliments ou d'amélioration nutritionnelle des aliments disponibles.

L'expérience sur le terrain des différents centres implantés à Tuléar, montre qu'un enfant souffrant de malnutrition modérée à sévère, peut être rétabli avec 1 à 3 grammes de spiruline par jour pendant 6 à 8 semaines.

Désormais, la pluralité des pathologies dans le monde mène à ce qu'une bonne hygiène alimentaire soit appliquée car celui qui mange bien restera en bonne santé. En effet, seuls les aliments contiennent des éléments intrinsèques permettant à l'organisme de se maintenir en bonne santé, ce qui a donné tout son sens au célèbre apophtegme d'Hippocrate : « *Que ta nourriture soit ton médicament et que ton médicament soit dans ta nourriture* ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Ressources Éducatives Libres - data.abuledu.org | Les ressources libres du projet AbulÉdu [Internet]. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: <http://data.abuledu.org/wp/?terms=Cyanobact%C3%A9ries>
2. SGUERA S. Spirulina platensis et ses constituants, intérêts nutritionnels et activités thérapeutiques. [Nancy]: Henri Poincare - Nancy 1; 2008.
3. Charpy L, Langlade MJ, Alliod R. La Spiruline peut-elle être un atout pour la santé et le développement en Afrique? Inst Rech Pour Dév Marseille. 2008;67.
4. Vonshak A. Spirulina Platensis Arthrospira: Physiology, Cell-Biology And Biotechnology. CRC Press; 1997. 264 p.
5. Charpy L, Langlade MJ, Alliod R. « La Spiruline peut-elle être un atout pour la santé et le développement en Afrique ? ». août 2008;67.
6. Rabenevanana MW, Vicente N, Fox R, Pierlovisi C, x. COLLOQUE INTERNATIONAL «SPIRULINE ET DÉVELOPPEMENT». avr 2008;195.
7. Wu Y, Wang S, Dong S. [Phylogenetic comparison between Spirulina and Arthrospira based on 16S rRNA and rpoC1 gene]. Wei Sheng Wu Xue Bao. 4 févr 2016;56(2):232-40.
8. MANET A. La spiruline : indications thérapeutiques, risques sanitaires et conseils à l'officine. 27 juin 2016;116.
9. Composition de la spiruline en éléments nutritionnels [Internet]. [cité 21 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.spiruline-fr.com/Composition-de-la-spiruline.htm>
10. Spiruline : composition nutritionnelle - producteur France [Internet]. Manjolive. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.manjolive.fr/spiruline/composition/>
11. Lupatini AL, Colla LM, Canan C, Colla E. Potential application of microalga Spirulina platensis as a protein source. J Sci Food Agric [Internet]. 1 févr 2017 [cité 21 déc 2017];97(3):724-32. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.7987/abstract>
12. Docteur Jean Dupire auteur de La spiruline, un superaliment [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.spirulinefrance.fr/lavis-des-specialistes/dr-jean-dupire-la-spiruline-un-superaliment>
13. Falquet J, Hurni JP. Spiruline: aspects nutritionnels. Flamant vert; 1986.
14. Tableau récapitulatif: composition nutritionnelle de la spiruline.
15. ROGOWSKI J. FACULTE DE PHARMACIE.
16. Koh E-J, Seo Y-J, Choi J, Lee HY, Kang D-H, Kim K-J, et al. Spirulina maxima Extract Prevents Neurotoxicity via Promoting Activation of BDNF/CREB Signaling

Pathways in Neuronal Cells and Mice. *Molecules* [Internet]. 17 août 2017 [cité 12 févr 2018];22(8):1363. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/1420-3049/22/8/1363>

17. Wu Q, Liu L, Miron A, Klímová B, Wan D, Kuča K. The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of *Spirulina*: an overview. *Arch Toxicol* [Internet]. 1 août 2016 [cité 13 févr 2018];90(8):1817-40. Disponible sur: <https://link-springer-com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/10.1007/s00204-016-1744-5>
18. La spiruline et le cholestérol [Internet]. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.spirulinefrance.fr/bienfaits-spiruline/la-spiruline-et-le-cholesterol>
19. L'acide gamma linoléique (AGL) de l'algue spiralée [Internet]. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.spirulinefrance.fr/bienfaits-spiruline/acide-gamma-linolenique-spiruline>
20. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papadomanolaki MG, Mavroeidi NG, Ganotakis ES. The hypolipidaemic effects of *Spirulina* (*Arthrospira platensis*) supplementation in a Cretan population: a prospective study. *J Sci Food Agric* [Internet]. 1 févr 2014 [cité 22 févr 2018];94(3):432-7. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.6261/abstract>
21. Serban M-C, Sahebkar A, Dragan S, Stoichescu-Hogea G, Ursoniu S, Andrica F, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of *Spirulina* supplementation on plasma lipid concentrations. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2016;35(4):842-51.
22. N N, Y H, Y G. Cholesterol lowering effect of spirulina. *Nutr Rep Int* [Internet]. 1988 [cité 12 mars 2018]; Disponible sur: http://agris.fao.org/agris-search/search.do;jsessionid=77751792F0D28863A743442060150B3A?request_locale=fr&recordID=US19890065227&query=&sourceQuery=&sortField=&sortOrder=&agrovocString=&advQuery=¢erString=&enableField=
23. Sadek KM, Lebda MA, Nasr SM, Shoukry M. *Spirulina platensis* prevents hyperglycemia in rats by modulating gluconeogenesis and apoptosis via modification of oxidative stress and MAPK-pathways. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues07533322v92sCS0753332217318905](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatarevues07533322v92sCS0753332217318905) [Internet]. 1 juill 2017 [cité 12 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1125294/resultatrecherche/6/complSearch#N10A4F>
24. 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 N Y N*. nov 2016;36(11):1255-68.
25. Spiruline et syndrome métabolique [Internet]. 2015 [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.dietetique-lyon.fr/la-spiruline-dans-le-traitement-du-pre-diabete/>

26. Définition de la maladie [Internet]. France Parkinson. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.franceparkinson.fr/la-maladie/presentation-maladie-parkinson/definition-maladie/>
27. Kumar A, Christian PK, Panchal K, Guruprasad BR, Tiwari AK. Supplementation of Spirulina (*Arthrospira platensis*) Improves Lifespan and Locomotor Activity in Paraquat-Sensitive DJ-1 β Δ 93 Flies, a Parkinson's Disease Model in *Drosophila melanogaster*. *J Diet Suppl.* 3 sept 2017;14(5):573-88.
28. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
29. Journée mondiale contre le cancer : [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: https://sftp.rch.cm/france/fr/roche_data-cancer_rev114/index.html
30. Saini MK, Sanyal SN. Piroxicam and c-phycoyanin prevent colon carcinogenesis by inhibition of membrane fluidity and canonical Wnt-catenin signaling while up-regulating ligand dependent transcription factor PPAR. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues07533322v68i5S0753332214000316](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/07533322v68i5S0753332214000316) [Internet]. 31 juill 2014 [cité 15 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/912690/resultatrecherche/20/complSearch>
31. 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.* janv 1996;59(1):83-7.
32. Ngo-Matip M-E, Pieme CA, Azabji-Kenfack M, Moukette BM, Korosky E, Stefanini P, et al. Impact of daily supplementation of *Spirulina platensis* on the immune system of naïve HIV-1 patients in Cameroon: a 12-months single blind, randomized, multicenter trial. *Nutr J* [Internet]. 21 juill 2015 [cité 15 mars 2018];14:70. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0058-4>
33. Ayehunie S, Belay A, Baba TW, Ruprecht RM. Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1 mai 1998;18(1):7-12.
34. Mader J, Gallo A, Schommartz T, Handke W, Nagel C-H, Günther P, et al. Calcium spirulan derived from *Spirulina platensis* inhibits herpes simplex virus 1 attachment to human keratinocytes and protects against herpes labialis. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues00916749unassignS0091674915010337](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/00916749unassignS0091674915010337) [Internet]. 3 sept 2015 [cité 15 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/997814/resultatrecherche/21/complSearch>
35. Esener OBB, Gurel-Gurevin E, Isbilen-Basok B, Yigit F, Bilal T, Altiner A, et al. *Spirulina Platensis* Affects Factors Involved in Spermatogenesis and Increases Ghrelin Receptors in Testis Tissue of Rats Fed a High-Fat Diet. *Pol J Vet Sci.* 26 sept 2017;20(3):467-75.

36. Wulandari DA, Sidhartha E, Setyaningsih I, Marbun JM, Syafruddin D, Asih PBS. Evaluation of antiplasmodial properties of a cyanobacterium, *Spirulina platensis* and its mechanism of action. *Nat Prod Res.* 2 août 2017;1-4.
37. Zeinalian R, Farhangi MA, Shariat A, Saghafi-Asl M. The effects of *Spirulina Platensis* on anthropometric indices, appetite, lipid profile and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in obese individuals: a randomized double blinded placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med [Internet].* 21 avr 2017 [cité 15 mars 2018];17:225. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1670-y>
38. Selmi C, Leung PS, Fischer L, German B, Yang C-Y, Kenny TP, et al. The effects of *Spirulina* on anemia and immune function in senior citizens. *Cell Mol Immunol [Internet].* mai 2011 [cité 16 mars 2018];8(3):248-54. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4012879/>
39. Thaakur SR, Pushpakumari B. Influence of spirulina on the phenytoin induced haematological changes. *Anc Sci Life.* janv 2007;26(3):9-15.
40. Ichimura M, Kato S, Tsuneyama K, Matsutake S, Kamogawa M, Hirao E, et al. Phycocyanin prevents hypertension and low serum adiponectin level in a rat model of metabolic syndrome. *Nutr Res.* 1 mai 2013;33(5):397-405.
41. Lu J, Ren D-F, Xue Y-L, Sawano Y, Miyakawa T, Tanokura M. Isolation of an Antihypertensive Peptide from Alcalase Digest of *Spirulina platensis*. *J Agric Food Chem [Internet].* 23 juin 2010 [cité 18 mars 2018];58(12):7166-71. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/jf100193f>
42. Yu B, Wang J, Suter PM, Russell RM, Grusak MA, Wang Y, et al. *Spirulina* is an effective dietary source of zeaxanthin to humans. *Br J Nutr.* août 2012;108(4):611-9.
43. McCarty MF. NADPH Oxidase Activity in Cerebral Arterioles Is a Key Mediator of Cerebral Small Vessel Disease-Implications for Prevention. *Healthc Basel Switz.* 15 avr 2015;3(2):233-51.
44. Abdel-Daim M, El-Bialy BE, Rahman HGA, Radi AM, Hefny HA, Hassan AM. Antagonistic effects of *Spirulina platensis* against sub-acute deltamethrin toxicity in mice: Biochemical and histopathological studies. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* févr 2016;77:79-85.
45. Anaca3 Le Gel Minceur - Anaca3.com [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://anaca3.com/boutique/anaca3-gel-minceur>
46. Thengodkar RRM, Sivakami S. Degradation of Chlorpyrifos by an alkaline phosphatase from the cyanobacterium *Spirulina platensis*. *Biodegradation.* juill 2010;21(4):637-44.
47. Falquet J, Hurni JP. Spiruline: aspects nutritionnels. Flamant vert; 2006.

48. Pétrus M, Assih L, Horen B, Lapebie P, Trigatti A, Culerrier R, et al. Premier cas d'allergie à la spiruline chez un enfant de treize ans. Rev Fr Allergol [Internet]. sept 2010 [cité 19 mars 2018];50(5):470-2. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877032010001910>
49. ANSES. AVIS de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons - Alfort; 2014 oct. Report No.: 2014-SA-0059.
50. Cruchot H. La spiruline bilan et perspective. [BESANCON]: FRANCHE COMTE; 2008.
51. Bourger M. La Spiruline. [Texte imprimé] : aliment du passé - nourriture du futur. [S.l.] : [s.n.], 2004.; 2004.
52. LA NUTRITION DANS LE PAYS EN DÉVELOPPEMENT [Internet]. [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.fao.org/docrep/004/w0073f/w0073f13.htm>
53. OMS | Qu'est-ce que la malnutrition? [Internet]. WHO. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/malnutrition/fr/>
54. Differences Between Marasmus And Kwashiorkor [Internet]. All Medical Stuff. 2016 [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <https://allmedicalstuff.com/marasmus-vs-kwashiorkor/>
55. Information of Kwashiorkor | Real Hope For Haiti [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://realhopeforhaiti.org/information-of-kwashiorkor/>
56. Shrestha N. HUMAN BIOLOGY AND HEALTH: MALNUTRITION [Internet]. HUMAN BIOLOGY AND HEALTH. 2011 [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <http://humanbiologyandhealth.blogspot.com/2011/11/malnutrition.html>
57. Kwashiorkor. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Kwashiorkor&oldid=146317649>
58. OLCreat: HEAT_NU_ET_1.0 Nutrition: 6. Common Nutritional Problems in Ethiopia: Figure 6.3 A child with Marasmus (left) and a child with Kwashiorkor (right) [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: http://www.open.edu/openlearncreate/mod/oucontent/view.php?id=319&extra=thumbnail_idp35770352
59. La malnutrition en chiffres [Internet]. Antenna. [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.antenna-france.org/notre-combat/la-malnutrition-en-chiffres/>
60. PIVERT L. Evaluation du statut nutritionnel chez tous les enfants hospitalisés dans un service de pédiatrie générale du Nord-Pas-De-calais [médecine]. [Lille]: Lille 2; 2013.
61. UNICEF. La malnutrition: causes, conséquences et solutions.
62. Hug C, von der Weid. La spiruline dans la lutte contre la malnutrition. Bilan et perspectives. 2011.

63. Broquet C, Budry S, Kouakou AL, Meyer N. Aperçu du système de santé malgache et de la prise en charge de la femme. Stage d'immersion en médecine communautaire. juin 2012;64.
64. De nouvelles espèces animales étonnantes découvertes à Madagascar [Internet]. Gentside. 2011 [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: http://www.maxisciences.com/animal/de-nouvelles-especes-animales-etonnantes-decouvertes-a-madagascar_art15098.html
65. Madagascar. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 1 avr 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Madagascar&oldid=147001422>
66. Le contexte économique de Madagascar [Internet]. [cité 1 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.expert-comptable-international.info/fr/pays/madagascar/economie-3>
67. OMS - 2016 - Stratégie de coopération - Madagascar.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136934/ccsbrief_mdg_fr.pdf;jsessionid=054FA261D653E0C897AB749EEC83D453?sequence=1
68. Gavi country factsheet : Madagascar [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/country/madagascar/>
69. Fiche pays Gavi : Madagascar [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/pays/madagascar/>
70. UNICEF - Humanitarian Action for Children 2012 - Madagascar [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: https://www.unicef.org/french/hac2012/hac_madagascar.php
71. UNFPA Madagascar [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: </fr/data/transparency-portal/unfpa-madagascar>
72. L'association [Internet]. L'association. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <https://handicap-international.fr/fr/l-association>
73. Madagascar : PSI [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.psi.org/country/madagascar/>
74. Toliara. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Toliara&oldid=145453910>
75. NONIARILALA M. Optimisation de la conduite de culture de la spiruline « *Arthrospira platensis* » - valorisation de la cendre de bois. IHSM TOLIARA; 2007.
76. Disque Secchi [Internet]. [cité 5 avr 2018]. Disponible sur: <http://envlit.ifremer.fr/var/envlit/storage/documents/dossiers/prelevementhydroc/hapitre45.html>

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2017 / 2018

Nom : **GOULAMABASSE**

Prénom : **Tessine Raza**

Titre de la thèse : **LA SPIRULINE : ACTIVITES THERAPEUTIQUES ET SON INTERET DANS LA LUTTE CONTRE LA MALNUTRITION A MADAGASCAR**

Mots-clés : Spirulina platensis, arthrospira, cyanobactéries, protéines, effets thérapeutiques, phycocyanine, malnutrition, kwashiorkor, marasme, Madagascar, Tuléar

Résumé :

La spiruline ou *Spirulina platensis*, appartient à la famille des cyanobactéries filamenteuses ou microalgues bleu-vert. Cette cyanobactérie existe sur Terre depuis plus de trois milliards d'années et est vraisemblablement le micro-organisme le plus ancien de la planète.

Elle est considérée depuis des années comme un complément alimentaire naturel, sain et efficace par un grand nombre de personnes convaincues par les résultats obtenus à la suite d'une cure, l'utilisation de la spiruline remonte effectivement depuis la nuit des temps.

Outre le titre de complément alimentaire, la spiruline possède plusieurs vertus thérapeutiques qui ont fait l'objet de nombreuses études scientifiques, avec souvent des résultats satisfaisants et concluants.

L'utilisation majeure de cette algue dans les pays sous-développés comme Madagascar est son implication pour combattre la malnutrition qui est un handicap majeur qui paralyse le pays.

Membres du jury :

Président : **Dr SAHPAZ Sevser, Professeur de pharmacognosie**
Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : **Dr BOCHU Christophe, Maître de conférences**
Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : **Dr FOULON Eric, Docteur en pharmacie**
Pharmacie Carnot