

# La phycocyanine

## Revue scientifique non exhaustive

MAJ 2019.6.10

Ce compendium d'étude est destiné à des utilisateurs avertis et possédant un savoir scientifique nécessaire à sa compréhension et à son analyse critique.

Ce document n'est pas exhaustif. Il regroupe une partie des très nombreuses études scientifiques ayant été menées sur la phycocyanine. Ces données ont fait l'objet de publications.

La phycocyanine a été étudiée dans le cadre de très nombreux travaux in vitro et in vivo, chez l'animal et chez l'Homme. Ces études restent cependant préliminaires. Les résultats sont particulièrement encourageants et nécessiteront d'être prolongés par des études cliniques.

Afin de faciliter la lecture et l'accès aux publications sources, chaque référence fait l'objet d'un renvoi à la fin du document. Vous trouverez le nom de la publication, les auteurs, un lien internet vers l'accès à cette publication lorsque cela est possible. Le plus souvent ce lien vous donnera accès à l'abstract uniquement sur Pubmed.

### Table des matières

I. Qu'est-ce que la phycocyanine : .....	1
II. Les effets de la phycocyanine :.....	2
I. Activité antioxydante et anti-inflammatoire : .....	2
II. Immunité : .....	4
III. Protection rénale :.....	5
IV. Protection hépatique : .....	6
V. Sport :.....	7
VI. Extraction de la phycocyanine : la spiruline séchée est une source intéressante :.....	7
VII. Doses efficaces, toxicité et interactions :.....	8
III. Références : .....	9

#### I. Qu'est-ce que la phycocyanine :

La phycocyanine est un pigment accessoire de la Spiruline participant à la photosynthèse. Elle est responsable de la coloration bleutée de la spiruline et représente environ 15% de sa composition.

Injustement appelée phycocyanine, ce principe actif tant recherché est en fait le phycobilisome, complexe composé de phycoérythrine, phycocyanine et allophycocyanine. En effet, les formes trouvées actuellement sur le marché ne permettent pas la purification de ces différentes familles de phycocyanines.

La phycocyanine est une chromoprotéine.

La partie chromique de la phycocyanine lui confère une couleur bleue virant au rouge par excitation (cela explique l'apparition de la couleur violine du produit lorsqu'il est exposé à la lumière du soleil).

Le phycobilisome est hydrophile. Au sein des chloroplastes, il est attaché au thylakoïde, petits disques contenant la chlorophylle, empilés par 50 ou 100 pour former les grana.

Afin d'isoler le phycobilisome, il est nécessaire de franchir une succession de membranes, puis de le libérer de la surface des thylakoïdes à laquelle il est attaché.

La recherche a montré que de nombreux effets bénéfiques pour la santé de la spiruline étaient dus à la phycocyanine.

## II. Les effets de la phycocyanine :

La spiruline et la phycocyanine ont été étudiées sur de nombreux modèles in vitro et in vivo sur l'animal et sur l'Homme. Dès 2002 une publication sur l'état de l'art de la recherche sur la spiruline faisait état d'un grand nombre de publications.<sup>i</sup> En 2016 une nouvelle revue présente un nouvel overview sur les principales études réalisées sur la phycocyanine et la spiruline. Ce compendium, particulièrement bien documenté, fait état des découvertes sur l'activité anti-radicalaire, antioxydante, anti-inflammatoire et immunorégulatrice.<sup>ii</sup> Tout comme de nombreuses études, ce compendium indique que les effets de la spiruline sont principalement liés à l'activité de la phycocyanine.

Au cours de ce présent document, nous avons mentionné des études montrant l'effet de la phycocyanine, les fonctions hépatiques, la détoxification en particulier rénale. Un chapitre est également consacré à l'intérêt de la phycocyanine pour les sportifs.

La phycocyanine a également montré d'autres effets qui ne sont pas détaillés ici en particulier pour des applications en cancérologie par exemple.

### I. Activité antioxydante et anti-inflammatoire :

Les radicaux libres sont naturellement produits au sein du corps humain. La source majeure se fait au sein de la mitochondrie lors de la synthèse de l'ATP à partir de l'oxygène et du glucose. Pour pallier à l'apparition normale des radicaux libres, le corps dispose de plusieurs antioxydants naturels tels que la SOD (Super Oxyde Dismutase), la catalase et le Glutathion Peroxydase. Cependant, en cas de débordement, ces défenses naturelles ne suffisent plus à capter les radicaux libres. Cela peut être le cas lors d'un effort intense ou de sous oxygénation par exemple, mais aussi lors d'inflammation et certaines pathologies.

Les radicaux libres non captés sont très délétères. Ils engendrent des réactions en chaîne détruisant les molécules qu'ils rencontreront sur leur passage en créant de nouveaux radicaux libres qui répliqueront ce mécanisme. Ainsi ils dérèglent le bon fonctionnement cellulaire. Il est désormais communément admis qu'une surexpression de radicaux libres accompagne de nombreuses maladies. Cette surexpression peut être secondaire à l'apparition de la pathologie et participe à ses

complications inflammatoires ou vasculaires par exemple. Mais, dans de nombreuses pathologies, elle en est le facteur déclenchant originel.<sup>iii</sup>

La spiruline est connue depuis de nombreuses années pour son pouvoir antioxydant.

Il a été prouvé que l'activité antioxydante de la spiruline était liée à la phycocyanine. En 2001, il a été montré que son phycobilisome et en particulier la phycocyanine présentait cette même activité antioxydante.<sup>iv</sup> Il a également été montré que la phycocyanine présente un pouvoir antioxydant, 20 fois plus que la vitamine C et 16 fois plus que le trolox (un dérivé de la vitamine E).<sup>v</sup>

L'activité antioxydante de la phycocyanine est expliquée par sa capacité à capter les radicaux libres HO. et RO., supprime l'expression de l'iNOS (induced Nitric Oxide Synthase), réduit la production des nitrites et inhibe la lipoperoxydation dans les microsomes hépatiques.<sup>vi vii viii</sup>

D'autres études se sont attachées à démontrer une action anti-inflammatoire prononcée de la Phycocyanine. Ces études ont été menées aussi bien sur l'animal que chez l'Homme.

Chez l'Homme, une étude réalisée en 2016 sur la phycocyanine contre placebo durant 14 jours a montré une baisse significative de la douleur au repos, durant et après l'effort sur une population de patient souffrant de douleurs chroniques.<sup>ix</sup>

Chez l'animal, une revue scientifique parue en 2013 montrait que la phycocyanine avait déjà été testée sur 12 modèles animaux d'inflammations différents et a montré à chaque fois des activités anti-inflammatoires doses dépendantes.<sup>x</sup>

Plusieurs mécanismes d'action entrent en jeu dans l'action anti-inflammatoire de la phycocyanine. L'étude de ces mécanismes a commencé dès la fin des années 90.

D'une part, l'action anti-inflammatoire est attribuée à son activité antioxydante.<sup>xi</sup> En effet, le stress oxydatif étant lui-même source d'inflammation, son inhibition permet de diminuer la réaction inflammatoire.

Par ailleurs, l'étude de 12 modèles d'inflammation sur animal a montré que la phycocyanine réduit l'œdème, la libération de l'histamine, l'activité myéloperoxydase et les niveaux de prostaglandine (PGE2) et de leucotriène B4 (LTB4) dans les tissus enflammés.<sup>xii xiii</sup>

Le leucotriène B4 est un eicosanoïde, descendant métabolique des omega-6 hautement inflammatoire. En effet, il intervient dans le recrutement des neutrophiles, premières cellules recrutées dans site inflammatoire et interviennent dans la réponse inflammatoire aiguë.<sup>xiv</sup>

L'inhibition de LTB4 est un élément important dans le pouvoir antioxydant de la phycocyanine.

De plus, en 2000, une étude a mis en évidence une inhibition spécifique de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) un facteur pro inflammatoire important. L'étude montre également que la dose efficace (IC50) est bien moins importante (180 nM) que celle du celecoxib (255 nM) et du rofecoxib (401 nM) deux inhibiteurs spécifiques de référence de la COX-2.<sup>xv</sup> La COX-2 est l'un des responsables de la sensation de douleur dans le cadre d'une inflammation. D'ailleurs, l'action inhibitrice de la COX-2 pour lutter contre l'inflammation ainsi que sensations douloureuses est bien connue. C'est le mode d'action des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens type aspirine et ibuprofène par exemple). Cependant, l'inhibition des AINS n'est pas sélective à la COX-2, ils inhibent également les COX-1 ce qui induit nombre de leurs effets secondaires.

Enfin, il a été découvert que la spiruline avait une action sur l'inhibition de la NADPH oxydase. Par la suite, il a été prouvé dans plusieurs publications que cet effet était dû à la phycocyanine.<sup>xvi xvii</sup> Ceci est expliqué par la forme moléculaire du chromophore de la phycocyanine quasiment identique à celle de la bilirubine. Au sein de la cellule animale, il est pris en charge par la biliverdine réductase et

transformé en phycocyanorubine, une molécule quasiment identique à la bilirubine. La bilirubine étant un puissant inhibiteur de la NADPH oxydase.<sup>xviii</sup>

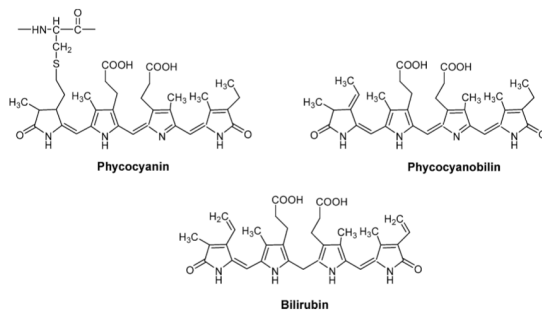


Fig. 1 Chemical structure of phycocyanin, phycocyanobilin, and bilirubin

Figure extraite de : **The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview.** Qinghua Wu<sup>1,2,3</sup> · Lian Liu<sup>4</sup> · Anca Miron<sup>6</sup> · Blanka Klímová<sup>3</sup> · Dan Wan<sup>7</sup> · Kamil Kuc̃a<sup>3,5</sup> (2016).

Des études sur l'activité anti-inflammatoire et antioxydante ont également été réalisées sur des compartiments du corps spécifiques.

Ainsi une étude a mis en évidence la limitation de la peroxydation lipidique au niveau du foie<sup>xix</sup>, une action neuro-protectrice contre le stress oxydatif et l'inflammation<sup>xxi</sup> a également été découverte, une action de protection du cœur suite à un choc ischémique<sup>xxii</sup>, ou de la protection des cellules cardiaques suite à un stress oxydatif induit par la doxorubicine<sup>xxiii</sup> ont été démontrées, et des actions spécifiques sur les reins ont été mise en évidence (cf section suivante). Une étude a également démontré une activité anti-inflammatoire importante dans le cadre d'une colite induite chez le rat.<sup>xxiv</sup>

Ces différents travaux nourrissent des espoirs pour des applications dans de nombreuses pathologies.

## II. Immunité :

L'action immunorégulatrice de la phycocyanine a également été étudiée sur de nombreux modèles in vitro et in vivo sur l'animal et sur l'Homme. Les états de l'art publiés en 2002<sup>xxv</sup> et en 2016<sup>xxvi</sup> reprennent une grande partie de ces recherches. Tout comme de nombreuses études, ces compendiums indiquent que les effets de la spiruline sur l'immunorégulation sont encore une fois principalement liés à l'activité de la phycocyanine.

Des effets sur l'immunité sont constatés à différents niveaux.

Le compendium de 2016 explique ainsi que les études chez l'animal montrent une très forte stimulation du système immunitaire par la spiruline. On constate une augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages, provoquant une accumulation des cellules NK dans les tissus, par la stimulation de la production d'anticorps et de cytokines et par l'activation et la mobilisation des cellules T et B.<sup>xxvii xxviii xxix xxx</sup>

Encore une fois, la recherche montre que les effets observés avec la spiruline sont retrouvés avec la phycocyanine. Il a été montré que la phycocyanine permet de stimuler ou maintenir la production ou la différenciation de cellules immunitaires compétentes.<sup>xxxi</sup> Ou encore, une étude de 1995 a confirmé l'accroissement de l'activité phagocytaire in vitro par l'utilisation d'un extrait hydrosoluble de spiruline.<sup>xxxii</sup>

La phycocyanine induit également une réponse des lymphocytes T régulateurs (Treg). En 2011, une étude montre que la phycocyanine est capable de déclencher des mécanismes de prévention ou de déclassement de l'expression de l'encéphalite auto-immune expérimentale et induit une réponse des cellules Treg<sup>xxxiii</sup>.

Une étude réalisée sur des cellules de sang périphérique humaines en 2000 a montré que la consommation de spiruline augmentait l'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-4, l'a production d'interféron (IFN)- $\gamma$  dans les cellules mononucléaires de sang périphérique humaines<sup>xxxiv</sup>. Puis une étude sur la phycocyanine a montré qu'en dehors de l'IL-4, les effets étaient liés à la phycocyanine<sup>xxxv</sup>.

Par ailleurs, la spiruline a montré des effets sur l'anémie et l'immunosénescence. Une étude a été réalisée chez l'Homme en 2011. 40 volontaires de plus de 50 ans ont été traités durant 12 semaines par 3 grammes de spiruline en comprimés.<sup>xxxvi</sup>

Plusieurs travaux se sont attachés à étudier l'effet de la spiruline et de la phycocyanine sur les réactions allergiques.

Une étude sur la réponse immunitaire générale, au niveau des muqueuses ainsi que sur l'inflammation d'origine allergique a été testée chez la souris. Les résultats suggèrent que la phycocyanine améliore l'activité de défense biologique contre les maladies infectieuses en soutenant les fonctions du système immunitaire au niveau des muqueuses par une augmentation des IgA tout en réduisant l'inflammation allergique par la suppression d'anticorps IgE spécifiques.<sup>xxxvii</sup>

Des études ont également été menées sur des patients allergiques supplémentés à la spiruline. Dans l'une d'entre elles, l'analyse de leurs cellules mononucléaires de sang périphériques avait montré un effet important. Une étude parue en 2014, met en évidence que cette action est retrouvée en testant la phycocyanine<sup>xxxviii</sup>.

Par ailleurs, en parallèle de ces découvertes spécifiques, l'action antioxydante de la phycocyanine agit directement sur l'immunité. De nombreuses études ont montré un lien entre le système immunitaire et le manque d'antioxydant.

### III. Protection rénale :

De nombreuses études ont mis en évidence un rôle néphroprotecteur du rein. Que ce soit vis-à-vis des métaux lourds, de certains médicaments induisant des néphrotoxicités sévères ou vis-à-vis de l'oxalate.

Les métaux lourds tels que le plomb, le mercure, l'arsenic et le Cadmium causent de nombreuses pathologies. Les effets toxiques les plus connus étant l'apparition de carcinome, un effet teratogénique, l'inhibition des fonctions immunitaires et les défaillances organiques du foie et du rein, des fonctions respiratoires... L'exposition à des métaux lourds induit une augmentation des molécules réactives ROS associée à un stress oxydatif. Ceci provoquant entre autres une augmentation de la lipoperoxydation.<sup>xxxix xl xli</sup>

Ces métaux s'accumulent au fur et à mesure particulièrement au niveau du foie et des reins.

Une étude réalisée en 2012 chez le rat indiquait que la phycocyanine protégeait de la toxicité induite par le mercure en protégeant les cellules rénales du stress oxydatif.<sup>xlii</sup>

En 2015, une revue scientifique, particulièrement bien documentée, fait état des études réalisées sur la spiruline et la phycocyanine en indiquant qu'elles ont un rôle important contre l'empoisonnement par les métaux. Cette étude conclut que contrairement aux antidotes et autres médicaments traditionnellement utilisés, la spiruline ne présente pas d'effet secondaire, qu'elle est bon marché et

que les résultats d'étude préclinique montrent une haute efficacité. Qu'ainsi la phycocyanine pourrait être utilisée dans les traitements seule ou en co-administration.<sup>xliii</sup>

Par ailleurs, il a aussi été montré que la phycocyanine protège de la néphrotoxicité induite par certains médicaments comme le cisplatine.

Le cisplatine, un anticancéreux particulièrement agressif pour les reins incluant stress oxydatif, dérégulation mitochondriale, inflammation et apoptose.<sup>xliv xlv</sup> Une étude publiée en 2015 prolonge de nombreux travaux réalisés sur l'action de la phycocyanine dans le cadre de l'utilisation du cisplatine. Cette étude réalisée chez le rat montre une importante néphroprotection préventive du rein en protégeant les mitochondries tant sur le plan structural que sur le plan de leurs activités en particulier sur la capacité de production d'ATP. L'effet antioxydant est encore une fois la principale action de cet effet.<sup>xlvi</sup>

Enfin, une action particulièrement importante est à relever. Plusieurs études ont mis en évidence le rôle néphroprotecteur de la phycocyanine contre l'oxalate (acide oxalique). Cette action étant liée à son profil antioxydant. Encore une fois, cette action est retrouvée au sein de la mitochondrie.<sup>xlvii</sup> Une étude particulièrement intéressante chez le rat met en évidence que, contrairement aux rats soumis à un apport d'acide oxalique important et non traité à la phycocyanine, les rats traités ne présentent pas de cristaux d'oxalate de calcium adhérent dans la lumière tubulaire.<sup>xlviii</sup> Cet élément nourrit des espoirs chez les chercheurs.

#### IV. Protection hépatique :

La phycocyanine agit à plusieurs niveaux sur le foie. D'une part les études montrent une stimulation de l'activité hépatique, d'autre part elles montrent une action protectrice y compris contre les métaux lourds.

Une étude réalisée contre placebo chez l'Homme en 2016 montre une amélioration importante de l'activité hépatique par une diminution significative des transaminases ASAT et ALAT après deux semaines seulement. (ALAT : Alanine Amino Transférase ou Glutamate Pyruvate transaminase / ASAT : V. Amino Transférase ou Glutamate Oxaloacétique Transaminase). Cette diminution suggérant une amélioration des fonctions hépatiques et métaboliques.<sup>xlix</sup> Une nouvelle étude réalisée en 2018 sur des foies prélevés apporte de nouveaux éléments en indiquant que l'ajout de phycocyanine à la solution de conservation provoque une diminution des ASAT et ALAT du foie, mais également de la phosphatase Alcaline (ALP) ainsi que la diminution de certaines enzymes oxydantes comme la glutathion-S-transférase (GST) et la glutathion peroxydase (GPx). Il est conclu que l'activité antioxydante importante de la phycocyanine permet une protection contre le stress oxydatif.<sup>l</sup>

Toujours concernant l'amélioration des fonctions hépatiques, il a été montré dans une étude réalisée en 2005 sur le rat que la phycocyanine augmente également la production de sels biliaires. Cette étude met également en évidence l'action anticholestérolémiante de la phycocyanine. Ces travaux ont permis de mettre en évidence que la phycocyanine est responsable de cette action anticholestérolémiante. Elle a également mis en évidence que deux grands mécanismes d'action distincts sont impliqués. L'action anticholestérolémiante s'effectue d'une part à travers une augmentation de l'élimination fécale du cholestérol et d'autre part au moyen d'une production accrue de sels biliaires. D'autre part elle impliquerait également l'inhibition de l'absorption jéjunale du cholestérol et de la réabsorption iléale des sels biliaires.<sup>li</sup>

Plusieurs études ont mis en évidence chez l'animal une activité protectrice du tissu hépatique.

Ainsi, une étude réalisée en 2015 chez la souris montre un effet anti-inflammatoire marqué ainsi qu'une accélération de la régénération du foie suite à une lésion induite.<sup>lii</sup> De même, la même année, une étude in vivo montre une activité sur le développement de fibrose hépatique induite chez le rat.<sup>liii</sup> L'effet d'un extrait de spiruline sur la fibrose hépatique a également été étudié in vitro et montre une action antiproliférative sur les cellules stellaires hépatiques activées (HSC).<sup>liv</sup>

Enfin, un des effets de la phycocyanine est particulièrement recherché dans l'utilisation courante. Il s'agit de la capacité de la phycocyanine à protéger le foie contre les dommages oxydants de certaines molécules. Une étude réalisée en 1998 ouvrait déjà cette voie. Elle a mis en évidence la protection hépatique de la phycocyanine contre les dérivés chlorés et le R-(+)-pulegone.<sup>lv</sup> De plus, comme nous l'avons vu précédemment dans le paragraphe concernant le rein, la spiruline et la phycocyanine apportent une protection contre les métaux lourds et leur atteinte tissulaires. Des études ont spécifiquement été menées sur le foie.

## VI. Sport :

Plus qu'un ingrédient, un « game changer ».

Les sportifs connaissent bien la spiruline depuis plusieurs décennies. En dehors de l'apport intéressant en protéines, elle est particulièrement bénéfique dans la préparation, l'augmentation des performances et la récupération suite à des efforts importants. Ces propriétés sont intimement liées à la présence de phycocyanine.

En premier point, l'action antioxydante (cf partie 1) permettant de capter les radicaux libres et de lutter contre le stress oxydatif permet de lutter contre ces deux paramètres qui augmentent lors d'un effort sportif. Une étude spécifiquement réalisée sur 10 marathoniens met en évidence qu'une consommation de spiruline en amont de l'effort permet de réduire de moitié l'oxydation par la mesure d'un marqueur sanguin de celle-ci.<sup>lvi</sup> Comme vu précédemment, nous savons désormais que l'activité antioxydante est très majoritairement due à la phycocyanine.<sup>lvii</sup>

Deuxièmement, la prévention des lésions musculaires a été étudiée. Une étude réalisée chez des étudiants montre qu'une supplémentation en spiruline en amont d'un effort permet de prévenir les atteintes musculaires. Cette propriété étant due à un effet antioxydant ainsi que son action sur les lactates. Concernant l'effet antioxydant, cette étude met en évidence une diminution du taux de malondialdéhyde (MDA) sérique, un marqueur de la lipoperoxydation stress oxydatif ainsi qu'une augmentation de l'activité de la SOD. Par ailleurs, cette étude va plus loin et indique une évolution favorable de la glutathion peroxydase (augmentation) et de la lactate déshydrogénase (diminution), deux marqueurs des lésions musculaires.<sup>lviii</sup> Comme nous l'avons vu précédemment dans ce document, la phycocyanine agit directement sur l'ensemble de ces facteurs. Nous pouvons donc raisonnablement en déduire que l'action préventive de la spiruline serait, si ce n'est totalement, très largement liée à la phycocyanine.

Enfin, l'action anti-inflammatoire de la phycocyanine précédemment détaillée dans ce document limite les atteintes et permet une récupération plus rapide.

## VII. Extraction de la phycocyanine : la spiruline séchée est une source intéressante

Les recherches concernant la spiruline ou les extraits de phycocyanine mentionnées dans les différentes publications auxquelles il est fait référence sont aussi bien réalisées sur de la spiruline préalablement séchée ou de la spiruline fraîche. Le choix du matériel particulièrement crucial pour une étude scientifique ne montre pas de différence d'activité suivant la forme (séchée ou non) de la spiruline utilisée. La phycocyanine peut s'extraire de ces deux formes.

Voici quelques exemples pour lesquels une spiruline séchée a été utilisée pour en extraire de la phycocyanine :

- étude sur le rôle hypocholestérolémiant de la phycocyanine chez le rat. A novel protein C-phycocyanin plays a crucial role in the hypocholesterolemic action of Spirulina Platensis concentrate in rats. Nagaoka S1 ; J Nutr. 2005 Oct;135(10):2425-30.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177207>
- Protective effects of phycocyanin on ischemia/reperfusion liver injuries. Gdara NB1, Belgacem A2, Khemiri I3, Mannai S4, Bitri L5. Biomed Pharmacother. 2018 Jun;102:196-202. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.025. Epub 2018 Mar 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29558716>

Cependant, la phycocyanine est sensible à la chaleur, il faudra veiller à ce que le mode de séchage soit effectivement respectueux de l'intégrité de celle-ci.

Enfin, l'intégrité de la phycocyanine peut facilement être repérée à sa couleur. En effet, lors de sa dégradation, son chromophore est atteint. Elle perd alors sa coloration bleue et sa capacité de luminescence mise en évidence par la coloration violette qui apparaît en exposant la phycocyanine sous une lumière naturelle.

De même la phycocyanine est particulièrement sensible aux contaminations bactériennes. La encore, en cas de contamination, la couleur tendra à disparaître.

## VIII. Doses efficaces, toxicité et interactions :

Au cours de cette étude, il a aussi été démontré que cette activité antioxydante était directement liée à la dose utilisée.<sup>lix</sup>

La phycocyanine est particulièrement bien tolérée et ne présente à ce jour aucun effet secondaire connu en dehors des effets dus à son activité hépatique. En effet, du fait de l'augmentation de la production de sels biliaires, il est déconseillé aux personnes ayant eu des calculs biliaires de consommer de la phycocyanine sans l'accord de leur médecin.

Les études chez l'animal ont montré une très grande tolérance de la phycocyanine. Chez le rat, à une dose de 3g/Kg aucun effet secondaire n'a été relevé.<sup>lx lxi</sup> De même, une étude de toxicité aiguë réalisée chez l'Homme durant 14 jours ne montre aucun effet secondaire à une dose journalière de 1g/jour.<sup>lxii</sup>

Par ailleurs, les études chez l'Homme ou l'animal sont réalisées avec des doses élevées en phycocyanine. Chez l'animal, les doses choisies dans les protocoles et administrées sont généralement comprises entre 50 et 200mg/kg.

Cette tolérance très élevée de la phycocyanine et sa non-toxicité à haute dose augmentent d'autant plus l'intérêt de cette molécule.



### III. Références :

- <sup>i</sup> **The Potential Application of Spirulina (Arthrospira) as a Nutritional and Therapeutic Supplement in Health Management**  
The Journal of the American Nutraceutical Association Vol.5.No.2, Spring 2002  
Un état de l'art sur les effets de la spiruline rðalisð en 2002  
<http://macoc.fr/resources/The+Journal+of+the+American+Nutraceutical+Association+vol+5+spring+2002+Spiruline.pdf>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>ii</sup> **The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview**  
Qinghua Wu<sup>1,2,3</sup> • Lian Liu<sup>4</sup> • Anca Miron<sup>6</sup> • Blanka Klímová<sup>3</sup> • Dan Wan<sup>7</sup> • Kamil Kuciński<sup>3,5</sup>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+antioxidant%2C+immunomodulatory%2C+and+anti%2E%80%91inflammatory+activities+of+Spirulina%3A+an+overview>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>iii</sup> **Stress oxydant et pathologies humaines**  
A. Favrier  
Annales Pharmaceutiques Françaises  
Volume 64, Issue 6, November 2006, Pages 390-396  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450906753342>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>iv</sup> **Antioxidant activity of different fractions of Spirulina platensis protean extract**  
J.E. Piñero Estrada P. Bermejo Bescós A.M. Villar del Fresno  
Farmaco. 2001 May-Jul;56(5-7):497-500.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Antioxidant+activity+of+different+fractions+of+Spirulina+platensis+protean+extract>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>v</sup> **Phycocyanin is an Antioxidant Protector of Human Erythrocytes Against Lysis by Peroxyl Radicals**  
CHEYLA ROMAY AND RICARDO GONZÁLEZ  
Department of Pharmacology, National Center for Scientific Research, PO Box 6412, Havana City, Cuba  
J. Pharm. Pharmacol. 2000, 52: 367-368  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phycocyanin+is+an+Antioxidant+Protector+of+Human+Erythrocytes+Against+Lysis+by+Peroxyl+Radicals>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>vi</sup> **Hypolipidemic, Antioxidant, and Antiinflammatory Activities of Microalgae Spirulina**  
Ruitang Deng<sup>1</sup> & Te-Jin Chow<sup>2</sup>  
Review, Cardiovascular Therapeutics.  
doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00200.x
- <sup>vii</sup> **Phycobiliprotein C-phycocyanin from Spirulina platensis is powerfully responsible for reducing oxidative stress and NADPH oxidase expression induced by an atherogenic diet in hamsters**  
Riss J<sup>1</sup>, D'Arcord K, Sutra T, Delage M, Baccon JC, Jouy N, Brune JP, Orðal N, Cristol JP, Rouanet JM.  
J Agric Food Chem. 2007 Sep 19;55(19):7962-7. Epub 2007 Aug 16.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phycobiliprotein+C-phycocyanin+from+Spirulina+platensis+is+powerfully+responsible+for+reducing+oxidative+stress+and+NADPH+oxidase+expression+induced+by+an+atherogenic+diet+in+hamsters>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>viii</sup> **Antioxidant activity of Spirulina platensis extracts by supercritical carbon dioxide extraction.**  
Food Chem 105:36–41  
Wang L, Pan B, Sheng J et al (2007)  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814607002828>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>ix</sup> **Clinical Safety of a High Dose of Phycocyanin-Enriched Aqueous Extract from Arthrospira (Spirulina) platensis: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a Focus on Anticoagulant Activity and Platelet Activation**  
Gitte S. Jensen, 1 Cassandra Drapeau, 2 Miki Lenninger, 1 and Kathleen F. Benson<sup>1</sup>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948198/>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>x</sup> **C-Phycocyanin: A Biliprotein with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects**  
Ch. Romay\*, 1, R. González, 1, N. Ledón, 1, D. Remírez and V. Rimbau<sup>2</sup>  
Current Protein and Peptide Science, 2003, 4, 207-216  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=C-Phycocyanin%3A+A+Biliprotein+with+Antioxidant%2C+Anti-inflammatory+and+Neuroprotective+Effects+Ch.+Romay%2E%88%97%2C1%2C+R.+Gonz%C3%A1lez%2C+N.+Led%C3%B3n%2C+D.+Remirez+and+V.+Rimbau>  
(consultð en novembre 2018)
- <sup>xi</sup> **Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycocyanin from blue-green algae.**  
Romay C I, Armesto J, Remirez D, González R, Ledón N, García I.  
Inflamm Res. 1998 Jan;47(1):36-41.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495584>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xii</sup> C-Phycocyanin: A Biliprotein with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects

Ch. Romay\*,1, R. Gonzalez1, N. Ledón1, D. Ramirez1 and V. Rimbau2

Current Protein and Peptide Science, 2003, 4, 207-216

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=C-Phycocyanin%3A+A+Biliprotein+with+Antioxidant%2C+Anti->

[Inflammatory+and+Neuroprotective+Effects+Ch.+Romay%E2%88%97%2C1%2C+R.+Gonz%C3%A1lez%2C+N.+Led%C3%B3n%2C+D.+Remirez%2C+V.+Rimbau2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=C-Phycocyanin%3A+A+Biliprotein+with+Antioxidant%2C+Anti-Inflammatory+and+Neuroprotective+Effects+Ch.+Romay%E2%88%97%2C1%2C+R.+Gonz%C3%A1lez%2C+N.+Led%C3%B3n%2C+D.+Remirez%2C+V.+Rimbau2)

(consulté en novembre 2018)

<sup>xiii</sup> C-Phycocyanin: A Biliprotein with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects

Ch. Romay\*,1, R. Gonzalez1, N. Ledón1, D. Ramirez1 and V. Rimbau2

Current Protein and Peptide Science, 2003, 4, 207-216

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=C-Phycocyanin%3A+A+Biliprotein+with+Antioxidant%2C+Anti->

[Inflammatory+and+Neuroprotective+Effects+Ch.+Romay%E2%88%97%2C1%2C+R.+Gonz%C3%A1lez%2C+N.+Led%C3%B3n%2C+D.+Remirez%2C+V.+Rimbau2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=C-Phycocyanin%3A+A+Biliprotein+with+Antioxidant%2C+Anti-Inflammatory+and+Neuroprotective+Effects+Ch.+Romay%E2%88%97%2C1%2C+R.+Gonz%C3%A1lez%2C+N.+Led%C3%B3n%2C+D.+Remirez%2C+V.+Rimbau2)

(consulté en novembre 2018)

<sup>xiv</sup> Le leucotriène B4

Un lipide au cœur de l' inflammation

Leukotriene B4: a lipid at the heart of inflammation

Philippe V. Afonso1,2,3 et Carole A. Parent1\*

<sup>xv</sup> Selective inhibition of cyclooxygenase-2 by C-phycocyanin, a biliprotein from *Spirulina platensis*.

Reddy CM1, Bhat VB, Kiranmai G, Reddy MN, Reddanna P, Madyastha KM.

Biochem Biophys Res Commun. 2000 Nov 2;277(3):599-603.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11062000>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xvi</sup> Perspective Clinical Potential of Spirulina as a Source of Phycocyanobilin

Mark F. McCarty

NutriGuard Research, Encinitas, California

JOURNAL OF MEDICINAL FOOD J Med Food 10 (4) 2007, 566–570 ' Mary Ann Liebert, Inc. and Korean Society of Food Science and Nutrition DOI: 10.1089/jmf.2007.621

<http://www.cyanotech.com/pdfs/spirulina/spt114.pdf>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xvii</sup> Phycobiliprotein C-phycocyanin from *Spirulina platensis* is powerfully responsible for reducing oxidative stress and NADPH oxidase expression induced by an atherogenic diet in hamsters

Riss J<sup>1</sup>, D'Arcord J<sup>1</sup>, Sutra T, Delage M, Baccou JC, Jouy N, Brune JP, Orjál H, Cristol JP, Rouanet JM.

J Agric Food Chem. 2007 Sep 19;55(19):7962-7. Epub 2007 Aug 16.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phycobiliprotein+C->

[phycocyanin+from+Spirulina+platensis+is+powerfully+responsible+for+reducing+oxidative+stress+and+NADPH+oxidase+expression+induced+by+an+atherogenic+diet+in+hamsters](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phycobiliprotein+C-phycocyanin+from+Spirulina+platensis+is+powerfully+responsible+for+reducing+oxidative+stress+and+NADPH+oxidase+expression+induced+by+an+atherogenic+diet+in+hamsters)

RS

(consulté en novembre 2018)

<sup>xviii</sup> Inactivation of phytochrome- and phycobiliprotein-chromophore precursors by rat liver biliverdin reductase.

Terry MJ1, Maines MD, Lagarias JC.

J Biol Chem. 1993 Dec 15;268(35):26099-106.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inactivation+of+phytochrome+and+phycobiliprotein+chromophore+precursors+by+rat+liver+biliverdin+reductase>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xix</sup> Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycocyanin from blue-green algae.

Romay C1, Armesto J, Ramirez D, Gonzalez R, Ledon N, Garcia A1.

Inflamm Res. 1998 Jan;47(1):36-41.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495584>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xx</sup> C-Phycocyanin: A Potent Peroxyl Radical Scavenger in Vivo and in Vitro

Vadhiraja B. Bhat\* and K. M. Madyastha†,1 † Department of Organic Chemistry, Indian Institute of Science, Bangalore, 560 012, India; and \*Chemical Biology Unit, JNCASR, Bangalore, 560 064, India

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bhat%2C+V.B.+and+Madyastha%2C+K.M.+%282000%29+Biochem.+Biophys.+Res.+Commun.+%2C+275%2C+20-25.>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxi</sup> Assessment of C-phycocyanin effect on astrocytes-mediated neuroprotection against oxidative brain injury using 2D and 3D astrocyte tissue model.

Min SK<sup>1</sup>, Park JS<sup>1</sup>, Luo L<sup>2</sup>, Kwon YS<sup>1</sup>, Lee HC<sup>1</sup>, Shim HJ<sup>1</sup>, Kim ID<sup>1</sup>, Lee JK<sup>2</sup>, Shin HS<sup>1</sup>.

Sci Rep. 2015 Sep 24;5:14418. doi: 10.1038/srep14418.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Assessment+of+C-phycocyanin+effect+on+astrocytes->

[mediated+neuroprotection+against+oxidative+brain+injury+using+2D+and+3D+astrocyte+tissue+model](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Assessment+of+C-phycocyanin+effect+on+astrocytes-mediated+neuroprotection+against+oxidative+brain+injury+using+2D+and+3D+astrocyte+tissue+model)

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxii</sup> C-phycocyanin protects against ischemia-reperfusion injury of heart through involvement of p38 MAPK and ERK signaling

Mahmood Khan,1 Saradhadevi Varadharaj,1 Latha P. Ganesan,1 Jagdish C. Shobha,2 Madireddi U. Naidu,2 Narasimham L. Parinandi,1 Susheela Tridandapani,1 Vijay Kumar Kutala,1,2 and Periannan Kuppasamy1

Am J Physiol Heart Circ Physiol 290: H2136–H2145, 2006. First published December 22, 2005; doi:10.1152/ajpheart.01072.2005.

<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.01072.2005>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxiii</sup> C-phycocyanin ameliorates doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in adult rat cardiomyocytes.

Khan MI, Varadharaj S, Shobha JC, Naidu MU, Parinandi NL, Kutala VK, Kuppusamy P.

*J Cardiovasc Pharmacol.* 2006 Jan;47(1):9-20.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=C-Phycocyanin+Ameliorates+Doxorubicin+Induced+Oxidative+Stress+and+Apoptosis+in+Adult+Rat+Cardiomyocytes>.

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxiv</sup> Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats.

González R<sup>1</sup>, Rodríguez S, Romay C, Ancheta O, González A, Armesto J, Ramirez D, Merino N.

*Pharmacol Res.* 1999 Jan;39(1):55-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366332>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxv</sup> The Potential Application of Spirulina (Arthrospira) as a Nutritional and Therapeutic Supplement in Health Management

The Journal of the American Nutraceutical Association Vol.5, No.2, Spring 2002

<http://macoc.fr/resources/The+Journal+of+the+American+Nutraceutical+Association+vol+5+spring+2002+Spiruline.pdf>

Un état de l'art sur les effets de la spiruline réalisés en 2002

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxvi</sup> The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview

Qinghua Wu<sup>1,2,3</sup> • Lian Liu<sup>4</sup> • Anca Miron<sup>6</sup> • Blanka Klímová<sup>3</sup> • Dan Wan<sup>7</sup> • Kamil Kuc<sup>3</sup> • a<sup>3,5</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+antioxidant%2C+immunomodulatory%2C+and+anti%2E%80%91inflammatory+activities+of+Spirulina%3A+an+overview>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxvii</sup> SPIRULINA PLATENSIS EXPOSURE ENHANCES MACROPHAGE PHAGOCYtic FUNCTION IN CATS

M. A. Qureshi<sup>1</sup> and R. A. Ali

Department of Poultry Science North Carolina State University Raleigh, NC 27695-7608

*IMMUNOPHARMACOLOGY AND IMMUNOTOXICOLOGY*, 18(3), 457-463 (1996)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SPIRULINA+PLATENSIS+EXPOSURE+ENHANCES+MACROPHAGE+PHAGOCYtic+FUNCTION+IN+CATS>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxviii</sup> Effect of spirulina on the secretion of cytokines from peripheral blood mononuclear cells.

Mao TK, VAN DE Water J, Gershwin ME.

*J Med Food.* 2000 Fall;3(3):135-40. doi: 10.1089/jmf.2000.3.135.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+spirulina+on+the+secretion+of+cytokines+from+peripheral+blood+mononuclear+cells>.

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxix</sup> Nutritional and therapeutic potential of Spirulina. *Curr Pharm Biotechnol*

Khan Z<sup>1</sup>, Bhadouria P, Bisen PS.

*Curr Pharm Biotechnol.* 2005 Oct;6(5):373-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nutritional+and+therapeutic+potential+of+Spirulina.+Curr+Pharm+Biotechnol>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxx</sup> Enhancement of antibody production in mice by dietary Spirulina platensis.

Hayashi O<sup>1</sup>, Katoh T, Okuwaki Y.

*J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1994 Oct;40(5):431-41.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hayashi+et+al.+spirulina+1994>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxxi</sup> Enhancement of proliferation and differentiation in bone marrow hematopoietic cells by Spirulina (Arthrospira) platensis in mice

Osamu Hayashi<sup>1,\*</sup>, Shoji Ono<sup>1</sup>, Kyoko Ishii<sup>1</sup>, Yanhai Shi<sup>2</sup>, Tomohiro Hirahashi<sup>3</sup> & Toshimitsu Katoh<sup>3</sup> <sup>1</sup>Department of Health and Nutrition, Kagawa Nutrition University, 3-9-21 Chiyoda, Sakado 350-0288, Japan; <sup>2</sup>Shanxi Cancer Research Center, Shanxi 030013, PR of China; <sup>3</sup>Biochemical Division, Dainippon Ink & Chemicals Inc., Ichihara, Chiba 290-8585, Japan

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10811-005-9014-6>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxxii</sup> Immunomodulatory effects of spirulina supplementation in chickens.

by M. Qureshi, et al. May 1995. North Carolina State. Pub. in Proc. of 44th Western Poultry Disease Conference, pp 117-120. USA.

<sup>xxxiii</sup> C-Phycocyanin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces regulatory T cells

Giselle Pentón-Rol a, □, 1, Gregorio Martínez-Sánchez a, 1, Majel Cervantes-Llanos a, Nielsen Lagumersindez-Denis b, Emilio Felino Acosta-Medina b, Viviana Falcón-Cama a, Ruby Alonso-Ramírez c, Carmen Valenzuela-Silva a, Efraín Rodríguez-Jiménez a, Alexey López-Arzuaga a, Javier Martínez-Prida b, Pedro Antonio López-Saura a, Gerardo Emilio Guillón-Nieto a, Eduardo Pentón-Arias a, □

*International Immunopharmacology*. Volume 11, Issue 1, January 2011, Pages 29-38

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576910003140?via%3Dihub>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xxxiv</sup> Effect of spirulina on the secretion of cytokines from peripheral blood mononuclear cells.

Mao TK, VAN DE Water J, Gershwin ME.

*J Med Food.* 2000 Fall;3(3):135-40. doi: 10.1089/jmf.2000.3.135.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+spirulina+on+the+secretion+of+cytokines+from+peripheral+blood+mononuclear+cells>.

(consulté en novembre 2018)

**xxxx THE IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF PROBIOTIC BACTERIA ON PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS (PBMCs) OF ALLERGIC PATIENTS**

1Somaya M, El Sheikh, 1Mona A.M. Shalaby, 1Raghdha A. Hafez, 1Wafaa S.A. Metwally and 2Yassin M. El-Ayoty  
*Int Arch Allergy Immunol.*

2011;156(2):128-36. doi: 10.1159/000322350. Epub 2011 May 16.

*American Journal of Immunology* 10 (3): 116-130, 2014 ISSN: 1553-619X '2014 Science Publication doi:10.3844/ajisp.2014.116.130 Published Online 10 (3) 2014

(<https://thescpub.com/abstract/10.3844/ajisp.2014.116.130>)

(consulté en novembre 2018)

**xxxxi The effects of Spirulina on anemia and immune function in senior citizens**

Carlo Selmi<sup>1,2</sup>, Patrick SC Leung<sup>1</sup>, Laura Fischer<sup>3</sup>, Bruce German<sup>3</sup>, Chen-Yen Yang<sup>1</sup>, Thomas P Kenny<sup>1</sup>, Gerry R Cysewski<sup>4</sup> and M Eric Gershwin<sup>1</sup>  
*Cellular & Molecular Immunology* (2011) 8, 248–254

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+effects+of+Spirulina+on+anemia+and+immune+function+in+senior+citizens>

(consulté en novembre 2018)

**xxxxii Phycocyanin enhances secretory IgA antibody response and suppresses allergic IgE antibody response in mice immunized with antigen-entrapped biodegradable microparticles.**

Nemoto-Kawamura C<sup>1</sup>, Hirahashi T, Nagai T, Yamada H, Katoh T, Hayashi O.

*J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2004 Apr;50(2):129-36.

(Department of Health and Nutrition, Kagawa Nutrition University, Chiyoda, Sakado, Saitama 350-0288, Japan.)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phycocyanin+enhances+secretary+IgA+antibody+response+and+suppresses+allergic+IgE+antibody+response+in+mice+immunized+with+antigen-entrapped+biodegradable+microparticles> (consulté en novembre 2018)

**xxxxiii THE IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF PROBIOTIC BACTERIA ON PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS (PBMCs) OF ALLERGIC PATIENTS**

1Somaya M, El Sheikh, 1Mona A.M. Shalaby, 1Raghdha A. Hafez, 1Wafaa S.A. Metwally and 2Yassin M. El-Ayoty

*American Journal of Immunology* 10 (3): 116-130, 2014 ISSN: 1553-619X '2014 Science Publication

**xxxxix Additive pro-oxidative effects of methylmercury and ebselen in liver from suckling rat pups.**

Farina M<sup>1</sup>, Soares FA, Zeni G, Souza DO, Rocha JB.

*Toxicol Lett*. 2004 Feb 2;146(3):227-35.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Additive+prooxidative+effect+of+methylmercury+and+ebselen+in+liver+from+suckling+rat+pups>

(consulté en novembre 2018)

**xi Spirulina fusiformis provides protection against mercuric chloride induced oxidative stress in Swiss albino mice.**

Sharma MK<sup>1</sup>, Sharma A, Kumar A, Kumar M.

*Food Chem Toxicol*. 2007 Dec;45(12):2412-9. Epub 2007 Jun 28.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=provides+protection+against+mercuric+chloride+induced+oxidative+stress+in+Swiss+albino+mice>

(consulté en novembre 2018)

**xii The Remedial Efficacy of Spirulina platensis versus Chromium-Induced Nephrotoxicity in Male Sprague-Dawley Rats.**

Elshazly MO<sup>1</sup>, Abd El-Rahman SS<sup>1</sup>, Morgan AM<sup>2</sup>, Ali ME<sup>1</sup>.

*PLoS One*. 2015 Jun 1;10(6):e0126780. doi: 10.1371/journal.pone.0126780. eCollection 2015.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+remedial+efficacy+of+Spirulina+platensis+versus+chromium+induced+nephrotoxicity+in+male+sprague-dawley+rats>

(consulté en novembre 2018)

**xiii Phycobiliproteins or C-phycoyanin of Arthrospira (Spirulina) maxima protect against HgCl<sub>2</sub>(2)-caused oxidative stress and renal damage.**

Rodríguez-Enchez R<sup>1</sup>, Ortiz-Butrón R, Blas-Valdivia V, Hernández-García A, Cano-Europa E.

*Food Chem*. 2012 Dec 15;135(4):2359-65. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.07.063. Epub 2012 Jul 20.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980813>

(consulté en novembre 2018)

**xiiii Preclinical antioxidant properties of Spirulina (Arthrospira).**

Martínez-Galero E<sup>1</sup>, Pérez-Pastón R<sup>1</sup>, Pérez-Juárez A<sup>1</sup>, Fabila-Castillo L<sup>1</sup>, Gutiérrez-Salmeán G<sup>2</sup>, Chamorro G<sup>1</sup>.

*Pharm Biol*. 2016 Aug;54(8):1345-53. doi: 10.3109/13880209.2015.1077464. Epub 2015 Oct 6.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439611>

(consulté en novembre 2018)

**xv Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications**

Barabas K<sup>1</sup>, Milner R, Lurie D, Adin C.

*Vet Comp Oncol*. 2008 Mar;6(1):1-18. doi: 10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cisplatin%3A+a+review+of+toxicities+and+therapeutic+applications+K.+Barabas+R.+Milner+D.+Lurie+C.+Adin>

(consulté en novembre 2018)

**xvi Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state imbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria.**

Santos NAG, Cataño CS, Martins NM, Curti C, Bianchi MLP, Santos AC (2007)

*Arch Toxicol* 81:495–504

**xvii C-phycoyanin prevents cisplatin-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress.**

Fernández-Rojas B<sup>1</sup>, Rodríguez-Rangel DS, Granados-Castro LF, Negrette-Guzmán EM, León-Contreras JC, Hernández-Pando R, Molina-Jijón E, Reyes JL, Zazueta C, Pedraza-Chaverri J.

*Mol Cell Biochem.* 2015 Aug;406(1-2):183-97. doi: 10.1007/s11010-015-2436-9. Epub 2015 May 14.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971372>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xviii</sup> C-phycoyanin confers protection against oxalate-mediated oxidative stress and mitochondrial dysfunctions in MDCK cells.

Farooq SM<sup>1</sup>, Boppana NB<sup>2</sup>, Devarajan A, Sekaran SD<sup>4</sup>, Shankar EM<sup>5</sup>, Li C<sup>6</sup>, Gopal K<sup>7</sup>, Bakar SA<sup>8</sup>, Karthik HS<sup>9</sup>, Ebrahim AS<sup>9</sup>.

*PLoS One.* 2014 Apr 1;9(4):e93056. doi: 10.1371/journal.pone.0093056. eCollection 2014.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691130>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xviii</sup> Oxalate mediated nephron impairment and its inhibition by c-phycoyanin: a study on urolithic rats.

Farooq SM<sup>1</sup>, Ebrahim AS, Subramhanya KH, Sakthivel R, Rajesh NG, Varalakshmi P.

*Mol Cell Biochem.* 2006 Mar;284(1-2):95-101. Epub 2006 Feb 14.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477383>

(consulté en novembre 2018)

<sup>xix</sup> Clinical Safety of a High Dose of Phycocyanin-Enriched Aqueous Extract from *Arthrospira (Spirulina) platensis*: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a Focus on Anticoagulant Activity and Platelet Activation

Gitte S. Jensen, 1 Cassandra Drapeau, 2 Miki Lenninger, 1 and Kathleen F. Benson1

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948198/>

(consulté en novembre 2018)

<sup>i</sup> Protective effects of phycocyanin on ischemia/reperfusion liver injuries.

Gdara NB<sup>1</sup>, Belgacem A<sup>2</sup>, Khemiri I<sup>3</sup>, Mannai S<sup>4</sup>, Bitri I<sup>5</sup>.

*Biomed Pharmacother.* 2018 Jun;102:196-202. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.025. Epub 2018 Mar 22.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29558716>

(consulté en novembre 2018)

<sup>ii</sup> A novel protein C-phycoyanin plays a crucial role in the hypocholesterolemic action of *Spirulina platensis* concentrate in rats.

Nagaoka S<sup>1</sup>, Shimizu K, Kaneko H, Shibayama F, Morikawa K, Kanamaru Y, Otsuka A, Hirahashi T, Kato T.

*J Nutr.* 2005 Oct;135(10):2425-30.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177207>

(consulté en novembre 2018)

<sup>iii</sup> Phycocyanobilin accelerates liver regeneration and reduces mortality rate in carbon tetrachloride-induced liver injury mice.

Liu J<sup>1</sup>, Zhang QY<sup>1</sup>, Yu LM<sup>1</sup>, Liu B<sup>1</sup>, Li MY<sup>1</sup>, Zhu RZ<sup>1</sup>.

*World J Gastroenterol.* 2015 May 14;21(18):5465-72. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5465.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987768>

(consulté en novembre 2018)

<sup>iiii</sup> Ameliorative effects of phycocyanin against gibberellic acid induced hepatotoxicity.

Hussein MM<sup>1</sup>, Ali HA<sup>2</sup>, Ahmed MM<sup>3</sup>.

*Pestic Biochem Physiol.* 2015 Mar;119:28-32. doi: 10.1016/j.pestbp.2015.02.010. Epub 2015 Mar 5.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868813>

(consulté en novembre 2018)

<sup>iv</sup> Antioxidant and antiproliferative activities of *Spirulina* and *Chlorella* water extracts.

Wu LC<sup>1</sup>, Ho JA, Shieh MC, Lu IW.

*J Agric Food Chem.* 2005 May 18;53(10):4207-12.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Antioxidant+and+Antiproliferative+Activities+of+Spirulina+and+Chlorella+Water+Extracts>

(consulté en novembre 2018)

<sup>vi</sup> Hepatoprotective effect of C-phycoyanin: protection for carbon tetrachloride and R-(+)-pulegone-mediated hepatotoxicity in rats.

Vadhiraja BB<sup>1</sup>, Galkwad NW, Madyastha KM.

*Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Aug 19;249(2):428-31

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712713>

(consulté en novembre 2018)

<sup>vii</sup> Evaluation of the Anti-oxidant Effect of *Spirulina* on Marathon Runners in Cote D'ivoire

Gauze-Gnagne C1,2,\* , Lohoues E1, Monde A1, Djinh1 J1,3, Camara C1 and Sess E1

Gauze-Gnagne et al., *J Nutr Food Sci* 2015, 5:5 DOI: 10.4172/2155-9600.1000392

*Journal of Nutrition & Food Sciences*

<sup>viii</sup> Antioxidant activity of different fractions of *Spirulina platensis* protean extract

J.E.Piæzero EstradaP.Bermejo BescósA.M.Villar del Fresno

*Farmaco.* 2001 May-Jul;56(5-7):497-500.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Antioxidant+activity+of+different+fractions+of+Spirulina+platensis+protean+extract>

(consulté en novembre 2018)

<sup>ix</sup> Preventive effects of *Spirulina platensis* on skeletal muscle damage under exercise-induced oxidative stress.

Lu HK<sup>1</sup>, Hsieh CC, Hsu JJ, Yang YK, Chou HN.

*Eur J Appl Physiol.* 2006 Sep;98(2):220-6. Epub 2006 Aug 30.

---

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Preventive+effects+of+Spirulina+platensis+on+skeletal+muscle+damage+under+exercise+induced+oxidative+stress>  
(consulté en novembre 2018)

<sup>ix</sup> **Antioxidant activity of different fractions of Spirulina platensis protean extract**

J.E. Piñero Estrada, P. Bermejo Bescós, A.M. Villar del Fresno

Farmacología. 2001 May-Jul;56(5-7):497-500.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Antioxidant+activity+of+different+fractions+of+Spirulina+platensis+protean+extract>

(consulté en novembre 2018)

<sup>x</sup> **C-Phycocyanin: A Biliprotein with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects**

Ch. Romay\*, I. R. González, N. Ledón, D. Ramírez and V. Rimbau

Current Protein and Peptide Science, 2003, 4, 207-216

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=C-Phycocyanin%3A+A+Biliprotein+with+Antioxidant%2C+Anti->

[inflammatory+and+Neuroprotective+Effects+Ch.+Romay%2E%88%97%2C+R.+Gonz%C3%A1lez%2C+N.+Led%C3%B3n%2C+D.+Ramirez+and+V.+Rimbau](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=C-Phycocyanin%3A+A+Biliprotein+with+Antioxidant%2C+Anti-inflammatory+and+Neuroprotective+Effects+Ch.+Romay%2E%88%97%2C+R.+Gonz%C3%A1lez%2C+N.+Led%C3%B3n%2C+D.+Ramirez+and+V.+Rimbau)

(consulté en novembre 2018)

<sup>xi</sup> **Further studies on anti-inflammatory activity of phycocyanin in some animal models of inflammation**

C. Romay, N. Ledón and R. González

Birkhäuser Verlag, Basel, 1998

Inflammation Research

Inflamm. res. 47 (1998) 334–338

[https://www.researchgate.net/publication/13530864\\_Further\\_studies\\_on\\_anti-inflammatory\\_activity\\_of\\_phycocyanin\\_in\\_some\\_animal\\_models\\_of\\_inflammation](https://www.researchgate.net/publication/13530864_Further_studies_on_anti-inflammatory_activity_of_phycocyanin_in_some_animal_models_of_inflammation)

(consulté en novembre 2018)

<sup>xii</sup> **Clinical Safety of a High Dose of Phycocyanin-Enriched Aqueous Extract from Arthrospira (Spirulina) platensis: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a Focus on Anticoagulant Activity and Platelet Activation**

Gitte S. Jensen, 1 Cassandra Drapeau, 2 Miki Lenninger, 1 and Kathleen F. Benson 1

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948198/>

(consulté en novembre 2018)