

## ÉTUDES ET PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES RÉFÉRENTES

---

### Extrait de spiruline riche en Phycocyanine vs virus

1. Study on effect and mechanism of polysaccharides of spirulina on body immune function improvement by G. Baojiang, et al. April 1994. South China Normal Univ. China. Pub. in Proc. of Second Asia Pacific Conf. on Algal Biotech. Univ. of Malaysia. pp 33-38. China.
2. 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.
3. Hirahashi T, Matsumoto M, Hazeki K, Saeki Y, Ui M, Seya T. Activation of the human innate immune system by spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of *Spirulina Platensis*. *Int Immunopharmacol.* 2002;2(4):423-34. [3] et M. A. Qureshi et R. A. Ali, « *Spirulina platensis* exposure enhances macrophage phagocytic function in cats », *Immunopharmacology and immunotoxicology* 18, no 3 (1996): 457-463.
4. Osamu Hayashi et al., « Class specific influence of dietary *Spirulina platensis* on antibody production in mice », *Journal of nutritional science and vitaminology* 44, no 6 (1998): 841-851.
5. Løbner M, Walsted A, Larsen R, Bendtzen K, Nielsen CH. Enhancement of human adaptive immune responses by administration of a high-molecular-weight polysaccharide extract from the cyanobacterium *Arthrospira Platensis*. *J Med Food.* 2008;11(2):313-22.
6. Nielsen CH, Balachandran P, Christensen O, Pugh ND, Tamta H, Sufka KJ, Wu X, Walsted A, Schjørring-Thyssen M, Enevold C, Pasco DS. Enhancement of natural killer cell activity in healthy subjects by Immulina®, a spirulina extract enriched for Braun-type lipoproteins. *Planta Med.* 2010;76(16):802-8.
7. Juszkiewicz, A., Basta, P., Petriczko, E. et al. An attempt to induce an immunomodulatory effect in rowers with spirulina extract. *J Int Soc Sports Nutr* 15, 9 (2018).
8. Dola Bhowmik, Jaishree Dubey, et Sandeep Mehra, « Probiotic Efficiency of *Spirulina platensis* – Stimulating Growth of Lactic Acid Bacteria », *World Journal of Dairy & Food Sciences* 4, no 2 (2009): 160-163.
9. Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of spirulina. by Ayeahunie, Belay et al. 7th IAAA Conf., Knysna, South Africa. 1996. USA.
10. Calcium Spirulan, an inhibitor of enveloped virus replication, from a blue-green alga *Spirulina*. by Hayashi et al. 1996. Pub. in *Journal of Natural Products*, 59, 83-87. Japan.
11. An extract from spirulina is a selective inhibitor of herpes simplex virus Type 1. by Hayashi et al. 1993. Japan.
12. Antiviral activity of blue-green algae cultures. by Patterson. Pub. in *Journal of Phycology* 29, 125-130. USA.
13. AIDS Antiviral sulfolipids from cyanobacteria (blue-green algae). by K. Gustafson, et al. 1989. Pub. in *Journal of the National Cancer Institute*, August 16, 1989, pg 1254. USA.
14. Nielsen CH, Balachandran P, Christensen O, Pugh ND, Tamta H, Sufka KJ, Wu X, Walsted A, Schjørring-Thyssen M, Enevold C, Pasco DS. Enhancement of natural killer cell activity in healthy subjects by Immulina®, a spirulina extract enriched for Braun-type lipoproteins. *Planta Med.* 2010;76(16):802-8.
15. Carlo Selmi et al., « The effects of *Spirulina* on anemia and immune function in senior citizens », *Cellular & molecular immunology* 8, no 3 (2011): 248-254.
16. Taubenberger, J. K. & Morens, D. M. The pathology of influenza virus infections. *Annu. Rev. Pathol.* 3, 499-522 (2008).
17. Tamerius, J. et al. Global influenza seasonality : reconciling patterns across temperate and tropical regions. *Environ. Health Perspect.* 119, 439-445 (2011).
18. Johnson, N. P. & Mueller, J. Mise à jour des comptes : mortalité mondiale de la pandémie de grippe "espagnole" de 1918-1920. *Taureau. Hist. Med.* 76, 105-115 (2002)
19. Dawood, F. S. et al. Estimation de la mortalité mondiale associée aux 12 premiers mois de circulation du virus de la grippe pandémique A H1N1 2009 : une étude de modélisation. *Lancet Infect. Dis.* 12, 687-695 (2012)
20. Tong, S. et al. Les chauves-souris du Nouveau Monde abritent divers virus de la grippe A. *PLoS pathogens* 9, e1003657, doi : 10.1371/journal.ppat.1003657 (2013)
21. Neumann, G., Noda, T. & Kawaoka, Y. Emergence et potentiel pandémique du virus de la grippe H1N1 d'origine porcine. *Nature* 459, 931-939 (2009).
22. Zheng, B. J. et al. Le traitement antiviral et immunomodulateur retardé réduit encore la mortalité chez les souris infectées par un inoculum élevé du virus de la grippe A/H5N1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 8091-8096 (2008)
23. Geiler, J. et al. La N-acétyl-L-cystéine (NAC) inhibe la réplication du virus et l'expression des molécules pro-inflammatoires dans les cellules A549 infectées par le virus de la grippe A H5N1 hautement pathogène. *Biochem. Pharmacol.* 79, 413-420 (2010)
24. Deng, R. & Chow, T. J. Hypolipidemic, antioxidant, and anti-inflammatory activities of microalgae *Spirulina*. *Cardiovasc. Ther.* 28, e33-e45 (2010).
25. Marles, R. J. et al. Évaluation de la sécurité de la spiruline selon la pharmacopée américaine. *Critères. Rev. Food Sci. Nutr.* 51, 593-604 (2011)
26. Karkos, P. D., Leong, S. C., Karkos, C. D., Sivaji, N. & Assimakopoulos, D. A. *Spirulina* in clinical practice : evidence-based human applications. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011, 531053 (2011)
27. Shih, S. R. et al. Pyrazole composé BPR1P0034 avec une activité anti-influenza puissante et sélective du virus. *J. Biomed. Sci.* 17, 13 (2010).

28. Fineberg, H. V. Pandemic preparedness and response-lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med.* 370, 1335–1342 (2014).
29. Ison, M. G. Antiviraux et résistance : virus de la grippe. *Curr. Opinions. Virol.* 1, 563–573 (2011).
30. Jefferson, T. et al. Oseltamivir for influenza in adults and children : systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 348, g2545 (2014).
31. Simpore, J. et al. Nutrition rehabilitation of HIV-infected and HIV-negative undernourished children utilizing spirulina. *Ann Nutr Metab.* 49, 373–380 (2005).
32. Hirahashi, T. et al. Activation du système immunitaire inné humain par la Spiruline : augmentation de la production d'interféron et de la cytotoxicité NK par administration orale d'un extrait d'eau chaude de *Spirulina platensis*. *Int. Immunopharmacol.* 2, 423–434 (2002).
33. Mao, T. K., Van de Water, J. & Gershwin, M. E. Effects of a Spirulina-based dietary supplement on cytokine production from allergic rhinitis patients. *J. Med. Food* 8, 27-30 (2005).
34. Cingi, C., Conk-Dalay, M., Cakli, H. & Bal, C. The effects of spirulina on allergic rhinitis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 265, 1219–1223 (2008).
35. Hayashi, K., Hayashi, T., Morita, N. & Kojima, I. Un extrait de *Spirulina platensis* est un inhibiteur sélectif de la pénétration du virus herpès simplex de type 1 dans les cellules HeLa. *Phytother. Res.* 7, 76-80 (1993).
36. Hayashi, T., Hayashi, K., Maeda, M. & Kojima, I. Calcium spirulan, un inhibiteur de la réplication des virus enveloppés, provenant d'une algue bleu-vert *Spirulina platensis*. *J. Nat. Prod.* **59**, 83–87 (1996).
37. Hayashi, K., Hayashi, T. & Kojima, I. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis* : *in vitro* and *ex vivo* evaluation of anti-herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *Hum. rés. sida Retroviruses* **12**, 1463-1471 (1996)
38. Lee, J. B. et al. Effets de la modification structurelle du calcium spirulan, un polysaccharide sulfaté de la *Spirulina platensis*, sur l'activité antivirale. *Chimie. Pharm. Bull. (Tokyo)* **49**, 108-110 (2001)
39. Pugh, N. D. et al. L'administration orale d'un extrait de Spiruline enrichi en lipoprotéines de type Braun protège les souris contre l'infection par le virus de la grippe A (H1N1). *Phytomédecine* **22**, 271-276 (2015)
40. Shih, S. R., Tsai, K. N., Li, Y. S., Chueh, C. C. & Chan, E. C. Inhibition de l'apoptose induite par l'entérovirus 71 par l'allophycocyanine isolée d'une algue bleu-vert *Spirulina platensis*. *J. Med. Virol.* **70**, 119–125 (2003)
41. Ayeahunie, S., Belay, A., Baba, T. W. & Ruprecht, R. M. Inhibition de la réplication du VIH-1 par un extrait aqueux de *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*). *J. Acquir. Déficit immunitaire. Syndr. Hum. Rétrovir.* **18**, 7–12 (1998)
42. Cherng, S. C., Cheng, S. N., Tarn, A. & Chou, T. C. Anti-inflammatory activity of c-phycocyanin in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Life Sci.* **81**, 1431-1435 (2007)
43. Leung, P. O., Lee, H. H., Kung, Y. C., Tsai, M. F. & Chou, T. C. Therapeutic effect of C-phycocyanin extracted from blue green algae in a rat model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *Complément basé sur la preuve. Alternat. Med.* **2013**, 916590 (2013)
44. Shih, C. M., Cheng, S. N., Wong, C. S., Kuo, Y. L. & Chou, T. C. Activité anti-inflammatoire et antihyperalgésique de la C-phycocyanine. *Anesth. Analg.* **108**, 1303–1310 (2009)
45. Reddy, C. M. et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 by C-phycocyanin, a biliprotein from *Spirulina platensis*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **277**, 599–603 (2000).
46. Hwang, J. H., Chen, J. C. & Chan, Y. C. Effects of C-phycocyanin and Spirulina on salicylate-induced tinnitus, expression of NMDA receptor and inflammatory genes. *PLoS One* **8**, e58215 (2013)
47. Lee, S. M. et al. Hyperinduction of cyclooxygenase-2-mediated proinflammatory cascade : a mechanism for the pathogenesis of avian influenza H5N1 infection. *J. Infect. Dis.* **198**, 525–535 (2008).

## Publications Ca-Spirulan vs virus

- Karkos et al. Spirulina in Clinical Practice - Evidence-Based Human Applications - - 2008
- Ahmadi et al. Antiviral Potential of Algae Polysaccharides Isolated from Marine Sources A Review 2015.
- Hayashi et al. An extract from *Spirulina platensis* is a selective inhibitor of herpes simplex virus type 1 penetration into HeLa cells. *Phytother. Res.* 7, 76–80 (1993).
- Hayashi et al. Calcium spirulan, an inhibitor of enveloped virus replication, from a blue-green alga *Spirulina platensis*. *J. Nat. Prod.* 59, 83–87 (1996).
- Hayashi et al. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*: *in vitro* and *ex vivo* evaluation of anti-herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12, 1463–1471 (1996).
- Lee, J. B. et al. Effects of structural modification of calcium spirulan, a sulfated polysaccharide from *Spirulina platensis*, on antiviral activity. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 49, 108–110 (2001).
- Chen Y-H. et al. Well-tolerated Spirulina extract inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced mortality. *Nature.com Scientific RepoRts.* 6:24253. DOI: 10.1038/srep24253 2016.
- Simpore, J. et al. Nutrition rehabilitation of HIV-infected and HIV-negative undernourished children utilizing spirulina. *Ann Nutr Metab.* 49, 373–380 (2005)
- Ayeahunie S. et al. Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis* (*Arthrospira*

platensis),” Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, vol. 18, no. 1, pp. 7–12, 1998.

## Études Inuline vs virus

- Justin L Carlson and al. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. Curr Dev Nutr 2018;2.
- Bridgette Wilson and al. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. Journal of Gastroenterology and Hepatology; 32 (Suppl. 1): 64- 68. 2017.
- Abrams, S. A. et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. American Journal of Clinical Nutrition. 82, 471 - 476. 2005.
- Nishimura M and al. Effects of the extract from roasted chicory (Cichorium intybus L.) root containing inulin-type fructans on blood glucose, lipid metabolism, and fecal properties. J Tradit Complement Med. 5(3): 161-167. 2014.
- Cani, P. D. et al. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. Microbial Cell Factories. 10, S10. 2011.
- Chen, C. and al. Supplemental dietary inulin influences expression of iron and inflammation related genes in young pigs. Journal of Nutrition, 139, 2018.
- Coudray C. and al. Dietary Inulin Intake and Age Can Affect Intestinal Absorption of Zinc and Copper in Rats. Journal of Nutrition, 136 no. 1, 117 - 122. 2006.
- Coxam, V. Current Data with Inulin-Type Fructans and Calcium, Targeting Bone Health in Adults. Journal of Nutrition. 137 no. 11, 2527S - 2533S. 2007.
- Guarner, F. Studies with Inulin-Type Fructans on Intestinal Infections, Permeability, and Inflammation. Journal of Nutrition, 137 no. 11, 2568S - 2571S. 2007.
- Pool-Zobel, B.. Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. British Journal of Nutrition, 93, s73 - s90. 2005.

## ELEMENTS TECHNIQUES ET CLINIQUES

---

*De nombreuses sociétés dans le monde vivent à proximité de réservoir viraux animaux ce qui peut augmenter les chances de réassortiment du génome viral entre les virus de différentes espèces hôtes. Combiné à la commodité des voyages dans le monde entier, cela signifie que les virus peuvent évoluer et se propager plus facilement que jamais, et qu'une pandémie n'est pas une question de si, mais de quand... [1,13.]*

*En cas de flambée épidémique, la mise au point d'un vaccin retarde souvent la propagation de la maladie, et le changement d'antigène viral signifie que les vaccins nouvellement mis au point peuvent devenir obsolètes en quelques années. L'efficacité des médicaments antiviraux suscite également des préoccupations croissantes, car des souches virales résistantes continuent souvent d'apparaître.*

*De nouvelles thérapies antivirales avec une large gamme d'efficacité sont nécessaires, et il a été étudié les effets d'un extrait aqueux de spiruline contre la pathogénicité de virus enveloppés à RNA comme la grippe. Ce type de solution extraite à froid permet de préserver la bioactivité des substances solubles telles que la phycocyanine et certains polysaccharides comme le Calcium Spirulan (Ca-SP). Des essais cliniques à petite échelle ont montré qu'une dose quotidienne de 50 ml d'extrait aqueux de Spiruline augmentait la production d'interféron- $\gamma$  et les fonctions des cellules tueuses naturelles (NK) chez des volontaires masculins en bonne santé<sup>2</sup>.*

*Le potentiel antiviral des composants de la spiruline a été mentionné précédemment, et des substances telles que le calcium spirulan (Ca- SP) provenant de l'extrait de spiruline se sont avérées in vitro capables d'inhiber l'infection et la réplication de plusieurs virus enveloppés, y compris le virus de la grippe A, le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), le cytomégalovirus humain, le virus de la rougeole et le virus des oreillons<sup>4</sup>.*

*Il a été démontré que l'allophycocyanine, protéine fluorescente rouge, purifiée à partir de Spiruline, inhibe la synthèse d'ARN EV71 et la formation de plaques virales<sup>25</sup>. Et un extrait aqueux de Spiruline s'est avéré inhiber la réplication du VIH-1 dans les cellules T humaines, les cellules mononucléaires du sang périphérique et les cellules de Langerhans<sup>26</sup>. Bien que les*

---

<sup>3</sup> 17

<sup>4</sup> 20-23

<sup>5</sup> 25

*polysaccharides de type Ca-SP et Braun extraites de Spiruline présentent une activité antigrippale similaire à celle de l'extrait à froid de Spiruline décrit dans cette étude, il existe encore des différences majeures entre ces substances.*

*L'extrait d'éthanol de Spiruline, dont les lipoprotéines de type Braun ont été extraites, aurait probablement des constituants différents d'un extrait d'eau froide, en raison des différences d'hydrophilie lors de l'extraction. En outre, il a été démontré que les lipoprotéines de type Braun protègent les souris contre l'infection par la grippe par immunomodulation, contrairement à l'activité antivirale directe observée avec l'extrait de spiruline dans cette étude.*

*La C-phycoyanine, qui représente environ 50% de la fraction protéique, serait un composant majeur de l'extrait de Spiruline à l'eau froide, tandis que l'allophycoyanine en représente environ 10%.*

*La documentation de Far East Bio-Tec Co indique que la protéine de fluorescence C-phycoyanine est utilisée comme paramètre de substitution pour le contrôle de qualité.*

*Comme pour les composés actifs de l'extrait de spiruline pour l'activité antigrippale, la C-phycoyanine est également sensible à la chaleur, c'est pourquoi un indice de qualité de 18-22% de C-phycoyanine dans l'extrait de spiruline a été fixé comme mesure de stabilité à long terme.*

*Ces fractions ont été testées contre le virus de la grippe A/WSN/33. Les résultats des tests de neutralisation suggèrent que le ou les composés actifs responsables de l'activité antivirale sont des polysaccharides de poids moléculaire élevé (> 100 kDa), sensibles à la chaleur et chargés négativement. D'autre part, environ 20 % de l'extrait de spiruline est constitué de la protéine C-phycoyanine, dont on sait qu'elle régule à la baisse l'expression des facteurs inflammatoires iNOS et COX -2 dans les macrophages ou les tissus pulmonaires-29.*

*La C-phycoyanine peut également agir comme un inhibiteur sélectif de la COX -2 pour réduire l'inflammation 30. Dans un modèle murin d'acouphène induit par les salicylates, l'administration orale de phycoyanine C- s'est révélée capable de réguler à la baisse l'expression de l'ARNm de la COX-2 dans la cochlée et le follicule inférieur 31. On pense actuellement qu'une charge virale élevée et une réponse immunitaire disproportionnée de l'hôte sont les deux principaux facteurs de la pathogénèse de la grippe 7,8,32, et donc que les capacités inhibitrices de la COX-2 et les propriétés antivirales de l'extrait de spiruline pourraient potentiellement agir en tandem pour améliorer les résultats chez les patients infectés.*

*En conclusion, nous montrons ici qu'un extrait de Spiruline (*Arthrospira platensis*) obtenu à froid a considérablement inhibé l'infection et la réplication du virus dans un large éventail de virus de la grippe, y compris les souches résistantes à l'oseltamivir. La survie a également été améliorée chez des souris infectées par la grippe traitées avec un extrait aqueux de spiruline riche en phycoyanine et Ca-spirulan qui agit en bloquant l'héماغglutination des particules virales et inhibant les souches de virus de la grippe. Des thérapies antigrippales sont nécessaires de toute urgence en raison de la prévalence croissante des souches de grippe résistantes aux médicaments. Avec une longue histoire d'utilisation de la nourriture et un large spectre d'activités anti-influenza, l'extrait de spiruline peut servir non seulement de thérapie viable pour le traitement curatif de la grippe et de virus de même structure et mécanisme de réplication, mais aussi de prophylaxie potentielle pour la prévention de la maladie.*

