



Notification des effets indésirables de la spiruline chez l'homme : revue systématique

Mamoudou BARRY^{1,4*}, Moustapha OUEDRAOGO^{1, 2,4}, Moussa OUEDRAOGO^{1,2,4},
Seydou SOURABIE³, Inocent Pierre GUISSOU^{2,4,5}, Bedouch PIERRICK⁶ et
Jean CALOP⁶

¹Centre Hospitalier Pédiatrique Charles De Gaulle.

²Unité de Formation et de Recherches en Sciences de la Santé (UFR/SDS).

⁴Institut de Recherche en Science de la Santé (IRSS).

³Pharmacy Department, Grenoble University, Hospital & UJF-Grenoble.

⁵Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo,

⁶Ecole Doctorale de Santé, Université de Ouagadougou.

*Auteur correspondant ; E-mail : bmoudou@yahoo.fr; BP 1198 Ouagadougou BF 01, Tél : 00226 70409640

RESUME

La spiruline est une algue utilisée pour ses effets nutritionnels et thérapeutiques. Cependant son innocuité et ses éventuelles interactions avec les médicaments semblent peu étudiées. Le présent travail se propose de résumer les quelques études et les rapports de pharmacovigilance de la spiruline chez l'homme. La méthode a consisté à l'interrogation des bases de données PubMed, OMS, Medline, base des données des universités de Grenoble, centre de pharmacovigilance de Grenoble et de Bordeaux. Seules les études effectuées chez l'homme avec la spiruline, publiées et ayant notifiées les effets indésirables ont été retenues. Les critères de jugements ont porté sur les paramètres anthropométriques, biologiques, cliniques et les données des protocoles. Trois essais cliniques, trois études de cas cliniques et trente un rapports de pharmacovigilance dans le monde de 1996 à 2009 ont été retenus pour l'étude. Dans trois études randomisées contrôlées par un placebo, des décès ainsi que des pertes de vue dans le bras de la spiruline ont été notés. Les cas cliniques et les rapports de pharmacovigilance ont notifié des effets indésirables au niveau hépatique, dermatologique, digestif, des troubles hématologiques, rénaux et électrolytiques. Les effets indésirables liés au foie ont occupé la première place.

© 2013 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés : Notification, Effets indésirables, Spiruline.

INTRODUCTION

La spiruline ou *spirulina platensis* est une cyanobactérie. Elle est riche en protéines, en lipides totaux, en glucides, en vitamines, en minéraux, en oligoéléments, et en pigments. Elle est consommée depuis l'antiquité. Plusieurs études ont démontré que

la spiruline peut être utilisée pour lutter contre la famine et la malnutrition dans le monde (Karkos, 2011 ; Sall et al., 1999 ; Kulshreshtha et al., 2008). Les études chez l'homme ont confirmé certains de ces effets thérapeutiques tels que les effets dans les maladies cardiovasculaires (Park et al., 2003),

immun modulateurs, anti-inflammatoires (Deng et al., 2010), antianémiques (Selmi et al., 2011), et dans la récupération nutritionnelle (Branger et al., 2003; Simporé et al., 2006; Sall et al., 1999; Yamani et al., 2009; Marcel et al., 2011). Si la majorité des études ont eu pour objectif de mettre en évidence les effets bénéfiques de la spiruline, une minorité a notifié les effets indésirables rencontrés (Mazokopakis et al., 2008; Kraigher et al., 2008; Iwasa et al., 2002; Marles et al., 2011). Ces quelques études ont notifié des effets indésirables au niveau hépatique, dermatologique, digestif, des troubles hématologiques, rénaux et électrolytiques. La présente étude se propose de faire le point sur ces notifications des effets indésirables de la spiruline chez homme.

MATERIALS AND METHODS

La méthode a consisté à l'interrogation des bases de données Pubmed, OMS, Medline, base des données des universités de Grenoble, centre de pharmacovigilance de Grenoble et de Bordeaux. Seules les études effectuées chez l'homme avec la spiruline, publiées et ayant notifiées les effets indésirables ont été retenues. Les critères de jugements ont porté sur les paramètres anthropométriques, biologiques, les données cliniques et les données des protocoles.

Les variables de l'étude

Les signes cliniques, le nombre de décès, les perdus de vue ont été retenues pour apprécier les effets indésirables au cours des essais cliniques. Les déviations des paramètres biologiques par rapport aux valeurs normales, ont été retenues pour apprécier la toxicité dans les études de cas cliniques. Les manifestations cliniques ont été retenues pour les notifications dans les rapports de pharmacovigilance.

Période

Les études sur la spiruline chez l'homme, conduites jusqu'à juin 2012, publiées et retrouvées ont été retenues pour l'étude.

RESULTATS

Notification des Effets Indésirables dans les trois études cliniques randomisées, contrôlées par un placebo

Trois études cliniques randomisées, contrôlées par un placebo ont notifié les perdus de vue.

Dans le bras spiruline, Branger et al. (2003) dans son étude a enregistré 2,45% de perdus de vue, Yamani et al. (2009) en a enregistré 7,6% et Marcel et al. (2011) 35%. Ce dernier seul sur les trois a notifié les effets indésirables à types de tuberculose pulmonaire (Tableau 1). Un auteur (Yamani, et al., 2009) sur les trois a notifié les décès (10% dont 3,75% étaient issus du bras spiruline) (Tableau 1).

Notification des effets indésirables de la spiruline dans les études cas cliniques

Les trois cas cliniques, ont notifié des effets indésirables de la spiruline à type de rhabdomyolyse (un cas), de dermatoses (un cas) et hepatotoxicité (un cas) (Tableau 2).

Effets indésirables de la spiruline dans les rapports des centres de pharmacovigilance

La pharmacopée des Etats Unis d'Amérique (Marles et al., 2011), afin d'enregistrer la spiruline comme monographie, a rassemblé les déclarations des effets indésirables de la spiruline depuis 10 ans dans le monde entier à travers les centres de pharmacovigilance. Au total trente un (31) rapports ont été examinés (Tableaux 3 et 4). Le rapport MedWatch des USA a rapporté 11 cas d'effets indésirables, celui du Canada (The Canada Vigilance Program (CVP) 8; celui d'Australie 2 cas. Le centre de pharmacovigilance de l'OMS (l'Observatoire d'Uppsala (UMC) en a rapporté 10 cas. La *Spiruline* spp a été retenue avoir causé ses effets indésirables.

En résumant les effets indésirables par pathologie, ceux en rapport avec le foie viennent en première position et ceux dermatologiques occupent une deuxième place très importante (Tableau 5).

Tableau 1 : Notification des perdus de vue, des décès et effets Indésirables des trois études cliniques.

Auteurs	Traitement	Ethique	Randomisation	Echantillon		Perdus de vues	Décédés	Effets Indésirables
				Echantillon départ	Echantillon Arrivée			
Branger et al., 2003	Non précisé	NP	G 1 : aucun	60	54	3	NP	NP
			G 2 : SP	61	56	2	NP	NP
			G 3 : SP + P	61	55	1	NP	NP
			Total	182	165	6	11	
Yamani et al., 2009	Non précisé	Ministère de la santé et l'approbation du comité scientifique de la faculté des sciences	G1 : Spiruline	79	67	6	6	NP
			G2 : Placebo	81	61	10	10	NP
			Total	160	128	16	16	
Marcel et al., 2011	ZDV, D4T et 3TC	Comité national d'éthique du Cameroun	G1 : Spiruline	17	11	6	NP	Tuberculose
			G2 : Soja	16	16	0	NP	pulmonaire,
			Total	33	27	6	NP	
NP = Non précisé		SP = Spiruline	SP + P = Spiruline Poisson	G = Groupe				

Tableau 2 : Effets indésirables de la spiruline des cas cliniques.

Auteurs	Type de l'étude	Méthode	Résultats	Age/sexe	Posologie
Mazokopakis et al., 2008	Cas Clinique	Evaluation des taux sériques de créatine kinase (CK), myoglobine sérique, aldolase, transaminases (ALAT / SGPT, AST / SGOT) et de lactate déshydrogénase (LDH)	Rhabdomyolyse - CK (9000 U / l (N= 40 - 226 U / l), - myoglobine (2243 mg / l (N= 0-70 mg / l), - ALT (180 U / l (N = 0-45 U / l), - AST (288 U / l (N= 0-45 U / l), - LDH (1265 U / l (N= 120-450U / l), - l'aldolase (53 U / l (N= 0 - 8U / l). - Urine brun foncé - analyse des urines : myoglobinurie. - radiographie du thorax et un électrocardiogramme (ECG), étaient normaux. - troponine et est de oombs direct = négatifs. - du glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6PD) et lactique étaient normaux. - Tests sérologiques et immunologiques, tels que des tests pour virus hépatotropes = négatifs.	28 ans sexe M	3 g par jour)
Kraigher et al., 2008	Cas clinique	Clinique et biologiques	Dermatoses - signe de Nikolsky est positif - bulle sous-épidermique - Biopsie : une dermatite vésiculaire intra-et sous-cornéenne avec acantholyse superficielle légère - IgG positifs - split test présence d' IgG, IgM, sur la face supérieure de la bulle - anticorps desmogléines 1 et 3 = négatifs - anticorps antinucléaires (ANA) = négatifs - Amélioration après arrêt de la spiruline et traitement par la néomycine et pommade à base de sulfadiazine d'argent	82 ans/ F	NP

Iwassa et al., 2002	Clinique et biologiques	<p>Hépatotoxicité Bilan biologique après 14j de prise de spiruline - AST=135 UI / L (N= 10-40 UI / L), - ALT =136 UI / L (N= 5- 45 UI / L) - Bilirubine = 2,2 mg / dl (N= 0,2 à 1.2 mg / dl). Bilan biologique (aggravation) au 45^{ème} jour de la prise de spiruline - AST 1176 UI / L, - ALT 1726 UI / L, - ALP 281 UI / l (N = 100 à 340 UI) - Glutamyltranspeptidase (301 UI / L N= 50 UI / L) - Tests négatifs aux : l'hépatite A l'hépatite B, l'hépatite C, le cytomégalo virus, et le virus d'Epstein-Barr Après arrêt des médicaments et de la spiruline : retour à la normale</p>	52 an/H	NP
<p>NP = non précisé M = masculin F = féminin j : jour</p>				

Tableau 3: Rapports des événements indésirables de la spiruline de 1996 à 2003.

Années	Continent	âge et sexe	Effets indésirables	Résultats	Produits en cause	Commentaires
1996	Canada	30 / F	Anomalies des tests hépatiques et des malaises		Algues bleu-vert	
2000	Canada		cirrhose hépatique		Algues bleu-vert	
	Afrique	62, F	Eruption	Récupéré	spiruline	Effet disparu sur le retrait du médicament; pas la reprise du traitement
2001	USA		Élévation des valeurs des tests de la fonction hépatique		spiruline	
	USA		Accident ischémique transitoire		spiruline	
	USA		la diarrhée, des vomissements, tonico-cloniques convulsions, le coma		spiruline	
2002	USA		Élévation des valeurs des tests de la fonction hépatique		spiruline	
	Canada	36 / F	L'œdème, éruption cutanée		Produit à base de spiruline	
	Canada	37 / F	Difficultés de dormir	Récupéré sans complications	Produits contenant de la spiruline	Utilisation de plus de 6 mois.
	Australie	37 / F	Hémorragie		Spiruline	

2003	USA		Hypercalcémie sévère, déshydratation, la mort		Spiruline	
	USA		Sévère syndrome parkinsonien		Spiruline	Fabricant inconnu
	Australie	51 / F	Malaise, douleurs abdominales, douleurs à la poitrine, fièvre, tachycardie, tachypnée, et des vomissements		spiruline	pendant 4 semaines
	Afrique	47, F	Diarrhée, des Crampes	Récupère	Spiruline + Eugynon	Effet disparu après le Retrait du médicament, réaction réapparues Apres la ré administration

Tableau 4 : Rapports des événements indésirables de la spiruline de 2004 à 2008.

Années	Continent	Posologie	(âge et sexe)	Effets indésirable (s)	Résultats	Produits en cause	Commentaires
2004	USA			Élévation des enzymes hépatiques,	mort des L'hépatite toxique	Plusieurs Produits dont la spiruline	ATCD : Hépatite A, B, C, d'alcool, la jaunisse, et le diabète
	Canada	25 mg pendant 3 jours	40 / F	L'insomnie, nausées, vomissements; hypervigilance			Utilisation d'un produit contenant la spiruline
2005	Australie		38 / F	Réaction de photosensibilité, bouche sèche, douleurs oculaires, des maux de tête		Multivitaminé contenant de la spiruline	
	Suisse	Per Os 12cp/j	48, F	Malaise et la fatigue Prothrombine élevée	récupéré	Spiruline + cenocoumarol	apparition de la réaction à partir de 6 jours
	Malaisie	Per os 500 mg /j (11j)	15, M	Éruption Morbiliform; pityriasis	Pas amélioration	Spiruline	
2007	USA			L'hépatite toxique		Multivitaminé contenant de la spiruline	

	Canada		Nausées, fatigue, engourdissement	Produit contenant environ 1400 mg spiruline pendant 4 jours
2008	USA		Rougeur de la partie haute du corps, enflure de la gorge	
	USA		Une réaction anaphylactique	
	USA		réaction allergique	
	Suisse	Pers os	Douleurs abdominales	
2009	USA		Elévation des enzymes hépatiques	multivitaminés contenant de la spiruline
	Canada	68 / M	Néphrotoxicité, l'insuffisance rénale	multivitaminés contenant de la spiruline
	Canada	34 / M	Des taux d'enzymes hépatiques ont été augmentés	multivitaminés contenant de la spiruline
ATCD = Antécédent		M = masculin	F = féminin	

Tableau 5: Synthèse des effets indésirables de la spiruline rapportés en fonction des pathologies dans les centres de pharmacovigilance.

Problèmes	Nombres de déclarations	%
Hépatiques	12	34.30
Dermatologiques	7	20
digestifs	6	17.14
SNC ?	3	8.57
Hématologiques	3	8.57
Néphrologiques	1	2.85
Electrolytiques	3	8.57
Total	35	100

SNC : Système Nerveux Central

DISCUSSION

Il n'ya pas eu une étude chez l'homme avec la spiruline dans le but d'étudier les effets indésirables. Aussi les études antérieures avec la spiruline chez l'homme n'ont pas notifié ces effets indésirables. Cependant, trois cas cliniques et des rapports de pharmacovigilance ont rapporté des effets indésirables de la spiruline surtout des effets hépatiques. Ces études ont montrée que la spiruline peut donner des effets indésirables ce qui nécessite une attention particulière pour son utilisation. Toute fois des études randomisées avec la spiruline chez l'homme seraient recommandé pour confirmer ou infirmer ces effets indésirables.

La tuberculose pulmonaire notée par Marcel et al. (2011) serait causée par l'état d'immunodépression des patients de son étude, infectés par le VIH. Cependant les perdus de vue des trois études, susciteraient des interrogations sur l'absence des effets indésirables notifié. Les décès notifiés par Yamani et al. (2009) ne peuvent incriminer la spiruline car les décès du groupe du placebo (10 décès) étaient supérieurs à ceux de la spiruline (6 décès).

La relation dose de spiruline et perdus de vu ou de décès dans les trois essais cliniques semble établie car Marcel et al. (2011) qui a administré 19 g par jour de spiruline a noté plus de perdus de vu (18,18%) par rapport au 10% noté par Yamani et al.

(2009) qui a utilisé 10 g par jour de spiruline, et 3,29% de et Branger (2003) qui a utilisé 5 g par jour de spiruline.

Les transaminases élevées tant dans les cas cliniques que dans les rapports de pharmacovigilance, nécessiterait un suivi de ces paramètres lors de la prise de la spiruline et surtout dans l'association spiruline et les produits à métabolisme hépatique. Aussi l'étude du métabolisme de la spiruline ou des ses métabolites serait nécessaire pour les adaptations posologiques lors de son association avec les médicaments.

Conclusion

Les études cas cliniques ainsi que les rapports de pharmacovigilance notent des effets indésirables causés par la spiruline. Parmi ces effets indésirables, ceux hépatiques sont plus notés. La relation dose et perdus de vu est établie. Ces études ne sont qu'isolées à un cas ou à des rapports. Ce qui est difficile de généraliser que la spiruline donne des effets indésirables cependant une attention doit être observée lors de son utilisation. Une étude clinique randomisée de la spiruline et contrôlée par un placebo avec pour objectif la notification des effets indésirables, serait recommandée pour confirmer ou infirmer l'innocuité de la spiruline.

REMERCIEMENTS

Nous remercions la Coopération Universitaire Franco – Burkinabé à travers sont projet RESEAU qui a soutenu ce travail en nous octroyant une bourse. Nous remercions le l'Université Joseph Fourier de Grenoble en particulier le personnel du service de la pharmacie clinique, du centre de pharmacovigilance et de la bibliothèque.

REFERENCES

- Branger B, Cadudal JL, Delobel M, Ouoba H, Yameogo P, Ouedraogo D. 2003. Spirulina as a food supplement in case of infant malnutrition in Burkina-Faso. *Arch. Pediatr.*, **10**(5): 424-431.
- Deng R, Chow TJ. 2010. Hypolipidemic, antioxidant, and antiinflammatory activities of microalgae Spirulina. *Cardiovasc Ther.*, **28**(4): e33-e45.
- Iwasa M, Yamamoto M, Tanaka Y, Kaito M, Adachi Y. 2002. Spirulina-associated hepatotoxicity. *Am. J. Gastroenterol.*, **97**(12): 3212-3213.
- Karkos PD, Leong SC, Karkos CD, Sivaji N, Assimakopoulos DA. 2011. Spirulina in clinical practice: evidence-based human applications. *Evid Based Complement Alternat Med.* doi: 10.1093/ecam/nen058., 531053.
- Kraigher O, Wohl Y, Gat A, Brenner S. 2008. A mixed immunoblistering disorder exhibiting features of bullous pemphigoid and pemphigus foliaceus associated with Spirulina algae intake. *Int. J. Dermatol.*, **47**(1): 61-63.
- Kulshreshtha A, Zacharia AJ, Jarouliya U, Bhadauriya P, Prasad GB, Bisen PS. 2008. Spirulina in health care management. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **9**(5): 400-405.
- Marcel AK, Ekali LG, Eugene S, Arnold OE, Sandrine ED, vonder W D. 2011. The Effect of Spirulina platensis versus Soybean on Insulin Resistance in HIV-Infected Patients: A Randomized Pilot Study. *Nutrients* **18**, **3**(7): 712-724.
- Marles RJ, Barrett ML, Barnes J, Chavez ML, Gardiner P, Ko R. 2011. United States pharmacopeia safety evaluation of spirulina. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, **51**(7): 593-604.
- Mazokopakis EE, Karefilakis CM, Tsartsalis AN, Milkas AN, Ganotakis ES. 2008. Acute rhabdomyolysis caused by Spirulina (Arthrospira platensis). *Phytomedicine*, **15**(6-7): 525-527.
- Park J., Kim WY. 2003. The effect of Spirulina on lipid metabolism, antioxidant capacity and immune function in Korean elderly. *Korean J Nutr.*, **36**: 287-297.
- Sall M, Dankoko B, Badiane M. 1999. Results of a nutritional rehabilitation with spirulina in Dakar. *Médecine d'Afrique Noire*, **46**(3) : 143-146.
- Sall MG. 1999. la spiruline: une source alimentaire à promouvoir. *Médecine d'Afrique Noire*, **46**(3): 140-142.
- Selmi C, Leung PS, Fischer L, German B, Yang C-Y, Kenny TP. 2011. The effects of Spirulina on anemia and immune function in senior citizens. *Cell. Mol. Immunol.*, **8**(3): 248-254.
- Simpore J, Kabore F, Zongo F, Dansou D, Bere A, Pignatelli S. 2006. Nutrition rehabilitation of undernourished children utilizing Spirulina and Misola. *Nutr J.*, **5**: 3.
- Yamani E, Kaba-Mebri J, Mouala C, Gresenguet G, Rey JL. 2009. Use of spirulina supplement for nutritional management of HIV-infected patients: study in Bangui, Central African Republic. *Med. Trop.*, **69**(1): 66-70.