

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 4 août 2017

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif aux « risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 11 avril 2014 pour la réalisation de l'expertise suivante : risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance et jusqu'en février 2017, l'Anses a reçu 49 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline. Parmi celles-ci, 10 sont suffisamment complètes pour pouvoir faire l'objet d'une analyse d'imputabilité. Par ailleurs, en 2014, l'Anses avait rendu public un cas de réaction allergique (angio-œdème facial allergique) survenue après la prise de spiruline. Dans ce contexte, l'Anses s'est autosaisie afin d'analyser plus en détail les différents effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de spiruline.

L'objectif de cet avis est d'évaluer les risques sanitaires et non l'éventuelle efficacité ou l'intérêt nutritionnel des compléments alimentaires contenant de la spiruline.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise à des rapporteurs externes et au groupe de travail (GT)

« Nutrivigilance ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 27 avril 2017. Ils ont été adoptés par le CES réuni le 6 juillet 2017.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Les 49 signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline ont été collectés dans le cadre de la nutrivigilance. Ces signalements ont été transmis par des professionnels de santé, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et ses centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), ainsi que par des fabricants de compléments alimentaires contenant de la spiruline. Dix signalements ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité, réalisée à partir de la méthode élaborée par l'Anses (2011), les autres ayant été considérés comme incomplets (en raison par exemple de dates de consommation inconnues ou d'une mauvaise identification du produit).

L'Anses a interrogé les centres antipoison (CAP) et le réseau national de toxicovigilance sur les effets indésirables impliquant de la spiruline portés à leur connaissance. Les résultats de cette requête ont été transmis sous la forme d'un rapport, synthétisé dans le paragraphe 3.2.1.

Les agences sanitaires de pays européens, du Canada et des Etats-Unis ont été sollicitées par l'Anses pour apporter des éléments d'éclairage issus de leur surveillance et expertise éventuelles sur la sécurité des compléments alimentaires contenant de la spiruline. Les réponses transmises ont été synthétisées dans le paragraphe 3.2.2.

Enfin, la Fédération des Spiruliniers de France (FSF) a été consultée par l'Anses dans le cadre de cette auto-saisine. La Fédération a été invitée à répondre aux questions posées par l'Anses et à porter à la connaissance de celle-ci tout élément jugé utile dans le cadre de l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline. Le compte rendu de cette audition figure en annexe.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

3.1. La spiruline dans les compléments alimentaires

3.1.1. Caractérisation de l'ingrédient

La spiruline est le nom commun donné aux cyanobactéries du genre *Arthrospira* (anciennement *Spirulina*). Elle se développe en formant des efflorescences à la surface des plans d'eau, par photo-autotrophie (c.-à-d. par l'utilisation de la lumière solaire grâce à ses pigments). Elle croît de façon naturelle dans des eaux douces et chaudes (25 °C), alcalines (pH 8-11,5), riches en carbonates et bicarbonates mais également en nitrates, phosphates et fer, dans des lacs ou mares temporaires. Cette cyanobactérie s'organise en une succession de cellules formant des filaments spiralés (Komárek *et al.* 2014, Turpin 1827).

Le genre *Arthrospira* est naturellement présent dans les zones intertropicales : les lacs alcalins en Afrique (Tchad, Ethiopie, Tunisie), en Amérique latine (Mexique, Pérou) et en Asie du Sud (Inde, Sri Lanka, Thaïlande). L'espèce *Arthrospira fusiformis* (syn. *Spirulina platensis*) est la plus répandue, avec une distribution large (Afrique, Asie, Amérique du Sud) alors qu'*Arthrospira maxima* (syn. *Spirulina maxima*) est localisée en Amérique centrale (Mexique, Californie).

La spiruline est employée à des fins alimentaires, notamment sous la forme de compléments, en raison de son potentiel nutritif, ou comme colorant. Elle est également employée dans l'alimentation animale.

3.1.1.1. Classification

Le genre *Arthrospira* présente à la fois des caractéristiques de bactérie (absence de noyau et présence d'une paroi cellulaire de type Gram négatif) et des caractéristiques de micro-algue eucaryote (présence de chlorophylle et capacité de photosynthèse *via* des phycobiliprotéines). Elle est actuellement considérée comme une cyanobactérie, donc rattachée au règne des Eubactéries.

La taxonomie de la spiruline a été souvent remaniée. Actuellement, le nom de genre *Spirulina* n'est plus utilisé et le terme « spiruline » regroupe plusieurs espèces, de morphologie et de composition proches, rattachées au genre *Arthrospira* dans l'ordre des Oscillatoriales, famille des Microcoleaceae (Sili, Torzillo, et Vonshak 2012, Komárek *et al.* 2014).

Les souches commerciales sont rattachées aux espèces suivantes :

- *Arthrospira maxima* Setchell & N.L.Gardner (syn. *Spirulina maxima* (Setchell & N.L.Gardner) Geitler) ;
- *Arthrospira fusiformis* (Voronikhin) Komarek & J.W.G.Lund (syn. *Arthrospira platensis* (Nordstedt) Gomont, *Spirulina fusiformis* Voronikhin) ;
- *Arthrospira indica* Desikachary & N.Jeeji Bai (syn. *Spirulina fusiformis sensu* Jeeji Bai & Seshadra, *Arthrospira platensis* f. *granulata* Desikachary).

Dans le présent avis, en l'absence de précision dans les données bibliographiques ou pour des raisons pratiques, le terme « spiruline » sera utilisé.

3.1.1.2. Statut réglementaire

La spiruline est considérée comme une denrée alimentaire faisant l'objet de règles relatives à ce type de produits dans l'Union européenne. Les espèces *A. maxima* et *A. platensis* sont répertoriées sous le nom de genre *Spirulina* (règlement (CE) N° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale).

Trois espèces de spiruline sont inscrites dans l'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi (JORF n°0163 du 17 juillet 2014). Aucune substance à surveiller ou restriction n'est mentionnée pour la spiruline (Tableau 1). L'espèce *Spirulina major* Kützinger ex Gomont fait référence à une espèce européenne (Finistère, Allemagne) qui n'est pas référencée dans les classifications actuellement en vigueur (Gomont 1893).

Tableau 1 : Extrait de l'arrêté du 24 juin 2014, concernant la spiruline.

NOM scientifique	FAMILLE	NOM vernaculaire	PARTIES utilisées	SUBSTANCES à surveiller	RESTRICTIONS
<i>Spirulina major</i> Kützing ex Gomont	Pseudanabaenaceae	Spiruline	toutes parties		
<i>Spirulina maxima</i> (Setchell & N.L.Gardner) Geitler	Pseudanabaenaceae	Spiruline	toutes parties		
<i>Spirulina platensis</i> (Gomont) Geitler	Pseudanabaenaceae	Spiruline	toutes parties		

La liste des plantes éligibles à l'article 15 du décret 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires répertorie en plus « *Spirulina* P.J.F.Turpin ex M.Gomont ». Les 4 entrées « spiruline » sur cette liste ne comportent pas non plus de restrictions (Tableau 2).

Tableau 2 : Extrait de la liste des plantes éligibles à l'article 15 du décret 2006-352¹

DENOMINATION SCIENTIFIQUE	RESTRICTIONS D'EMPLOI & RECOMMANDATIONS DE SUBSTANCES A SURVEILLER	PARTIE POUVANT ETRE EMPLOYEE
<i>Spirulina major</i> Kützing ex Gomont		Plante entière
<i>Spirulina maxima</i> (Setchell & N.L.Gardner) Geitler		Plante entière
<i>Spirulina platensis</i> (Gomont) Geitler		Plante entière
<i>Spirulina</i> P.F.J.Turpin ex M.Gomont		Plante entière

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

La spiruline est une denrée alimentaire en France et reconnue comme un aliment par l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO, *Food and Agriculture Organization of the United Nations*) (Piccolo 2011).

Le *Codex alimentarius* répertorie les extraits de spiruline comme des additifs alimentaires, en tant que colorants. Les extraits de spiruline sont également des additifs alimentaires approuvés pour leur emploi en tant que colorant alimentaire aux Etats-Unis, en Chine, au Japon et en Corée. Les extraits ou concentrés de spiruline font l'objet de spécifications et de limitations de leur

¹ Consultée le 13 juin 2017.

concentration maximale dans les aliments (de l'ordre de 0,5 à 2 % m/m), répertoriées dans l'annexe 1 du *Codex alimentarius* 2016. La composition chimique de tels extraits n'est pas décrite.

L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, *Food and Drug Administration*) accorde à la spiruline le statut GRAS (*Generally Recognized as Safe*), aux doses de 3 à 6 g/j (FDA 2003). Suite à une évaluation de cet ingrédient par le groupe de travail « *United States Pharmacopoeia Safety Evaluation* » (Marles *et al.* 2011), une monographie est disponible dans l'*USP Dietary Supplements Compendium* pour *Arthrospira platensis* (USP 2015).

3.1.1.3. Production de la spiruline

La spiruline est un aliment traditionnel ancien, connu notamment pour ses emplois alimentaires en Amérique du Sud et au Tchad (forme séchée sur paille, appelée *dihé*). Elle est dans ce cadre récoltée à l'état sauvage ou cultivée de manière traditionnelle. Dès les années 1980, des productions industrielles de spiruline à visée alimentaire ont émergé au Mexique, à Taiwan, aux Etats-Unis, en Thaïlande, au Japon, en Israël... (Ciferri et Tiboni 1985, Vonshak *et al.* 1983, Vonshak et Richmond 1988). Elles se sont développées parallèlement à celles de certaines micro-algues (*Chlorella*, *Dunaliella*, *Aphanizomenon* spp.), utilisant les mêmes types d'installation. La production en réacteur équipés de système d'éclairage (photobioréacteurs) permettant le développement autotrophe de la spiruline a émergé au début des années 2000 (Muller-Feuga, Pulz, et Brault 2004).

La production mondiale est élevée. La FAO relevait par exemple les tonnages suivants en 2010, pour les principaux producteurs : 62300 tonnes en Chine et 6000 tonnes au Chili (FAO 2010). La Fédération des Spiruliniers de France rapporte une production française de l'ordre de 30 tonnes/an (annexe 2).

3.1.1.4. Mode de consommation de la spiruline

La consommation alimentaire traditionnelle de spiruline est bien documentée dans certains pays comme le Tchad et le Mexique. Les apports peuvent atteindre ou dépasser les 50 g par semaine (masse sèche) dans les aires de consommation traditionnelle (Ciferri et Tiboni 1985, Delpeuch, Joseph, et Cavelier 1976). Une étude menée au Tchad rapporte la consommation de spiruline sous forme de sauce accompagnant le millet dans 1 à 6 collations sur les 10 prises alimentaires quotidiennes, à raison de 9 à 13 g par repas (masse sèche) (Delpeuch, Joseph, et Cavelier 1976). Dans les études de supplémentation portant sur la prise en charge d'une malnutrition, les doses reçues étaient généralement de 5 à 10 g/j (Gershwin et Belay 2008, Ngo-Matip *et al.* 2015, Simpure *et al.* 2006, Winter *et al.* 2014, Yamani *et al.* 2009).

En France, la spiruline est commercialisée comme une denrée alimentaire en vrac, sous forme de poudre ou de compléments alimentaires, sous forme de gélules ou de comprimés pouvant apporter 0,25 à 5 g de spiruline par jour environ (Cornillier, Korsia-Meffre, et Senart 2008).

3.1.1.5. Composition

La composition de la spiruline a été décrite dans la littérature scientifique (Ciferri et Tiboni 1985, Gershwin et Belay 2008, Holman et Malau-Aduli 2013, Santillan 1982, Falquet et Hurni 2006). Les auteurs ne distinguent pas les espèces *A. maxima* et *A. platensis*. La spiruline contient les éléments suivants, pour lesquels les teneurs sont exprimées par rapport à la matière sèche :

➤ glucides

La teneur en glucides de la spiruline varie de 14 à 19 % (Gershwin et Belay 2008, Holman et Malau-Aduli 2013). Une étude rapporte une teneur de 15 % de la matière sèche en glucides dont 12 % de polysaccharides représentés par 2 % de glucosanes et 10 % de rhamnosanes (Quillet 1975). Les autres glucides décrits sont des mono- ou disaccharides (glucose, fructose, saccharose) et des cyclitols phosphatés. Des traces de glycogène sont décrites. La présence d'inositol (350 à 850 mg/kg) et de méso-inositol-phosphate est mentionnée (Santillan 1982, Falquet et Hurni 2006).

➤ protéines

La teneur en protéines varie de 60 à 70 % de la matière sèche de spiruline avec une forte proportion d'acides aminés indispensables (47 %), les acides aminés soufrés étant légèrement sous-représentés (Gershwin et Belay 2008, Holman et Malau-Aduli 2013). La spiruline contient notamment de la phénylalanine pour laquelle Gershwin et Belay (2008) rapportent une concentration moyenne de 2,75 g/100g de poudre sèche.

La spiruline contient des phycobiliprotéines, principalement la phycocyanine-C. Les teneurs rapportées dans la littérature sont variables (5 à 15 %) (Boussiba et Richmond 1979, Holman et Malau-Aduli 2013, Niu *et al.* 2007, Sarada, Pillai, et Ravishankar 1999). Dans une étude rapportant la présence d'environ 14 % de phycocyanine-C, une teneur de 4,7 % en phycocyanobiline a été mesurée (McCarty 2007).

La monographie consacrée à *Arthrospira platensis* dans l'*USP Dietary Supplements Compendium* retient un taux minimal de 52% pour les protéines et de 5 % pour la phycocyanine-C en particulier (USP 2015).

➤ lipides

La teneur en lipides totaux de la spiruline (principalement sous forme de di- et triglycérides) est généralement inférieure à 10 %. La composition en acides gras de la spiruline est très variable. Les acides palmitique (25-60 %), γ -linoléique (4-40 %), linoléique (5-30 %) et oléique (5-17,5 %) sont majoritaires (Diraman, Koru, et Dibeklioglu 2009, Holman et Malau-Aduli 2013, Hudson et Karis 1974, Habib *et al.* 2008). La présence d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne est inconstante (acides docosahexaénoïque et eicosapentaénoïque ; généralement < 5 %) (Diraman, Koru, et Dibeklioglu 2009). La littérature rapporte la présence de lipides soufrés (esters d'acides gras, de glycérol et de sucres sulfatés), minoritaires (Kwei *et al.* 2011). La fraction lipidique insaponifiable (environ 13 % de la fraction lipidique totale) contient des stérols, des triterpènes pentacycliques, des hydrocarbures et des pigments (Falquet et Hurni 2006).

La monographie de l'*USP Dietary Supplements Compendium* pour *Arthrospira platensis* préconise de déterminer le profil chromatographique des acides gras par CLHP-UV (USP 2015).

➤ vitamines

○ vitamines hydrosolubles

La spiruline contient des vitamines du groupe B (Santillan 1982, Clement, Giddey, et Menzi 1967) : B1 (environ 40-50 mg/kg), B2 (30-45 mg/kg), B3 (130-150 mg/kg), B5 (4,5-25 mg/kg), B6 (1-8 mg/kg) et B12 (0,1-2 mg/kg) (Gershwin et Belay 2008, Holman et Malau-Aduli 2013). La vitamine B12 de la spiruline est constituée d'au moins deux analogues dont le majoritaire (80%) est de la pseudo-vitamine B12 qui ne se fixe pas sur le facteur intrinsèque et est donc inactive (Watanabe *et al.* 1999, Watanabe 2007, Herbert et Drivas 1982). La supplémentation par de la spiruline

d'enfants déficitaires en vitamine B12 s'est avérée inefficace pour la correction de l'anémie macrocytaire (Dagnelie, Van Staveren, et Van den Berg 1991).

L'académie américaine de nutrition et de diététique considère que la spiruline ne constitue pas une source fiable de vitamine B12 pour les populations végétarienne et végétalienne (Melina, Craig, et Levin 2016).

- vitamines liposolubles
 - caroténoïdes

Parmi les caroténoïdes présents, le β -carotène (provitaminique A) est majoritaire (50 à 80 %). Les concentrations en β -carotène mesurées dans la spiruline sont de l'ordre de 1,4 à 1,7 mg/g (Gershwin et Belay 2008, Holman et Malau-Aduli 2013). Une consommation de 5g/j de spiruline (quantité maximale préconisée par certains compléments alimentaires), apporte donc de 7 à 8,5 mg de bêta-carotène. Or la limite d'apport quotidienne en bêta-carotène par les compléments alimentaires a été estimée à 7 mg/j (Afssa 2009).

Seule une Référence nutritionnelle de population (RNP) pour la vitamine A, en équivalent rétinol, a été fixée. Dans leur étude Wang *et al.* (2008) ont rapporté que consommé avec 22g de lipides, 4,5 mg de bêta-carotène apporté par la spiruline permet un apport de 1 mg de vitamine A. Ainsi les quantités de bêta-carotène contenues dans 5 g de spiruline, exprimées en équivalent rétinol (1600 à 1900 μ g ER), dépasseraient les RNP, qui sont de 750 μ g ER/j chez l'homme et 650 μ g ER/j chez la femme (Anses 2016) sans dépasser à elles seules la limite supérieure de sécurité fixée à 3 mg/j pour la vitamine A pour des considérations d'effets hépatotoxiques et tératogènes (Efsa 2015).

Les autres caroténoïdes sont provitaminiques A (β -cryptoxanthine) ou non provitaminiques A (zéaxanthine, myxoxanthophylle, canthaxanthine, diatoxanthine et oscillaxanthine et échinénone) (Palla et Busson 1969, Marles *et al.* 2011, Habib *et al.* 2008, Wang *et al.* 2008). Les teneurs décrites sont de l'ordre de 0,4 % en caroténoïdes totaux (Santillan 1982, Clement, Giddey, et Menzi 1967).

La monographie consacrée à *Arthrospira platensis* dans l'*USP Dietary Supplements Compendium* retient des teneurs minimales de 0,12 % en β -carotène et 0,38 % en caroténoïdes totaux (USP 2015).

- vitamine E

La spiruline a une teneur en vitamine E de 100-190 mg/kg (Holman et Malau-Aduli 2013, Koru 2012, Santillan 1982).

➤ minéraux

La teneur en minéraux de la spiruline varie fortement en fonction du mode de production et de la zone de collecte pour la spiruline sauvage. La spiruline contient du potassium, du calcium, du chrome, du cuivre, du fer, du magnésium, du manganèse, du phosphore, du sélénium, du sodium, du zinc et du fluor (Diraman, Koru, et Dibeklioglu 2009, Holman et Malau-Aduli 2013, Ötleş et Pire 2001, Santillan 1982, Vicat, Doumnang Mbaigane, et Bellion 2014, Boudène, Collas, et Jenkins 1975).

➤ autres

- chlorophylle a

La chlorophylle a est la seule chlorophylle présente chez les cyanobactéries. Le rapport phycobiliprotéines/chlorophylle a varie de 2,5 à 4,5 en fonction de la salinité du milieu et des conditions de culture (Leema *et al.* 2010). La teneur en chlorophylle a est d'environ 1,1-1,5 %

(Koru 2012). La monographie consacrée à *Arthrospira platensis* dans l'*USP Dietary Supplements Compendium* retient une teneur minimale en chlorophylle de 0,7 % (USP 2015).

- acides nucléiques

La composition en acides nucléiques (ADN et ARN) de *S. platensis* et *S. maxima* est rapportée, avec des teneurs de 4,29 et 4,25 g/100 g de matière sèche respectivement (dont 3,56 g et 3,66 g d'ARN) (Jassey, Berlot, et Baron 1971), ce qui peut représenter un apport de bases puriques non négligeable.

3.1.2. Risque de contamination

La spiruline est susceptible de contenir divers contaminants. D'une part, des cyanobactéries d'autres genres et leurs toxines ont été mises en évidence dans des lots de spiruline. D'autre part, la présence d'éléments traces métalliques a été mentionnée dans de la spiruline sauvage ou de culture. La présence d'autres espèces bactériennes est également possible.

3.1.2.1. Contaminations par des cyanobactéries et toxines associées

➤ Cyanotoxines

Les cyanotoxines sont produites par plusieurs genres de cyanobactéries. Il est à noter que la production de cyanotoxines par le genre *Arthrospira* n'est pas décrite dans la littérature, à l'exception des travaux de Ballot *et al.* qui rapportent la présence de microcystines et d'anatoxine-A dans deux échantillons de *A. fusiformis* isolés de certains lacs au Kenya (Ballot *et al.* 2004, Ballot *et al.* 2005, Krienitz *et al.* 2003).

Des gènes de biosynthèse des cyanotoxines ont pu être identifiés dans des lots de spiruline, témoignant d'une contamination (Heussner *et al.* 2012, Marles *et al.* 2011).

Les cyanotoxines peuvent être classées en trois catégories en fonction de leur toxicité : les hépatotoxines, les neurotoxines et les dermatotoxines (Afssa et Afsset 2006, Bernard 2014).

- hépatotoxines : microcystines

Les microcystines sont des heptapeptides cycliques produits essentiellement par les genres *Microcystis*, *Aphanizomenon*, *Planktothrix* et *Dolichospermum* (ex. *Anabaena*). Une centaine de molécules ont été décrites. Elles provoquent une lyse hépatocytaire, des signes digestifs généraux et une insuffisance hépatique en exposition aiguë, ainsi que des hépatocarcinomes en exposition chronique. Elles sont également responsables d'insuffisance rénale et de troubles neurologiques. L'OMS a défini une dose journalière tolérable (DJT) de 0,04 µg/kg/j pour une exposition chronique (OMS 2003).

Les méthodes mises en œuvre pour la recherche de microcystines peuvent être la chromatographie liquide haute performance couplée à un spectromètre de masse en tandem (LC-MS/MS), l'immunofluorescence à l'aide d'anticorps ciblant les microcystines (ELISA) ou la mesure d'inhibition enzymatique (Protéine Phosphatases 1). Certains auteurs ont rapporté des résultats similaires pour ces trois méthodes (Heussner *et al.* 2012, Lawrence *et al.* 2001), ces résultats ne peuvent cependant pas être généralisés en raison de la spécificité de ces méthodes dont le principe de détection est différent et des effets matrices. L'évaluation de la cytotoxicité d'extraits sur certains microorganismes (*Vibrio fischeri*) et la recherche par PCR de gènes codant les enzymes de biosynthèse des microcystines (gène *mcyE*) ont également été utilisées dans certaines études.

Si la majorité des études concluent à une absence de microcystines dans la spiruline (Rzymiski *et al.* 2015, Heussner *et al.* 2012, Manali *et al.* 2016, Vichi *et al.* 2012), celles-ci ont cependant été détectées dans des lots de spiruline avec des teneurs généralement de l'ordre de 0,1 µg/g (pour les lots présentés comme contenant de la spiruline uniquement ; Tableau 3). En comparaison, les compléments alimentaires contenant la cyanobactérie *Aphanizomenon flos-aquae* (appelée algue Klamath) montrent des niveaux de contamination supérieurs et préoccupants (jusqu'à 18µg/g) (Vichi *et al.* 2012, Gilroy *et al.* 2000, Heussner *et al.* 2012).

La monographie consacrée à *Arthrospira platensis* dans l'*USP Dietary Supplements Compendium* retient une teneur maximale en microcystines de 0,5 mg/kg par ELISA (USP 2015). En revanche, l'arrêté du 24 juin 2014 ne précise pas que les microcystines sont des substances à contrôler dans les compléments alimentaires contenant de la spiruline. Il le précise néanmoins pour les produits contenant de l'algue Klamath (*Aphanizomenon flos-aquae*) qui doit contenir moins de 1 µg/g de microcystines. Cependant cette limite n'est pas scientifiquement étayée. Compte tenu de la dose journalière tolérable fixée par l'OMS, il est nécessaire de réévaluer cette limite. Les méthodes d'identification et de dosages ne sont en revanche pas détaillées et il incombe au fabricant d'utiliser les méthodes adaptées.

- neurotoxines

Les anatoxines, de structure alcaloïdique, sont des neurotoxines produites par de nombreux genres de cyanobactéries : *Dolichospermum* (ex. *Anabaena*), *Aphanizomenon* ou *Phormidium*, mais également *Microcystis*, *Planktothrix* ou *Raphidiopsis*. Elles peuvent être mortelles (paralysie des muscles striés squelettiques dont les muscles respiratoires), notamment à haute dose (DL₅₀ >5000 µg/kg par voie orale chez la souris) (Afssa et Afsset 2006).

Elles sont représentées par l'anatoxine-A et l'homoanatoxine-A, induisant une dépolarisation de la membrane post-synaptique et inhibant l'acétylcholinestérase. Les anatoxines se dégradent en époxy- et dihydro-anatoxine-A et homoanatoxine-A, non toxiques.

L'anatoxine A et des dérivés de cette molécule ont été détectées, en concentrations faibles, dans des lots de spiruline (Tableau 3). Dans une étude réalisée sur des échantillons de spiruline commercialisés en Italie, la présence d'anatoxines n'a pas été mise en évidence ; en revanche, des produits de dégradation non toxiques des anatoxines ont été détectés pour 3 des 5 échantillons analysés par LC-MS/MS : dihydrohomoanatoxine-A (9 à 10 µg/g) et un isomère de l'époxyanatoxine A (18 et 19 µg/g) (Draisci *et al.* 2001). Les autres études concluent à une absence d'anatoxines (Rawn *et al.* 2007, Rzymiski *et al.* 2015) ou à une teneur extrêmement faible, en-deçà des limites de quantification (10 ng/g) (Rellán *et al.* 2009).

Les saxitoxines et la BMAA (β-N-méthylamino-L-alanine), deux autres neurotoxines, n'ont pas été détectées dans des lots de spiruline commercialisés ou dans des spirulines à l'état naturel. (Dittmann et Wiegand 2006, Marles *et al.* 2011, McCarron *et al.* 2014, Svrcek et Smith 2004).

Ces trois neurotoxines sont néanmoins réputées difficiles à analyser et à quantifier.

- dermatotoxines

Ces alcaloïdes sont produits par des souches de cyanobactéries se développant en milieu marin (lyngbiatoxines, aplysiatoxine, débromoaplysiatoxine) (Bernard 2014). Elles n'ont pas été recherchées dans des lots de spiruline.

Tableau 3 : Recherche de cyanotoxines dans des compléments alimentaires et des aliments contenant de la spiruline

Compléments alimentaires (CA) et aliments testés	Cyanotoxines détectées (concentrations exprimées en poids sec)	Référence
Microcystines		
17 CA : 9 destinés à l'alimentation humaine, 8 destinés à l'alimentation animale (Inde, Japon, Thaïlande, Allemagne).	Microcystines détectées (multiplex HRM qPCR) uniquement dans les produits destinés à une alimentation animale (pas de teneur rapportée).	Manali <i>et al.</i> (2016)
26 CA dont 6 contenant de la spiruline et 11 composés d' <i>A. flos-aquae</i> (Italie).	Microcystines non détectées dans les CA contenant de la spiruline mais détectées dans les CA contenant <i>A. flos-aquae</i> (jusqu'à 5,2 µg/g) par LC-MS/MS. La PCR montre qu'il y a contamination par <i>Microcystis</i> dans les échantillons positifs.	Vichi <i>et al.</i> (2012)
18 CA dont 5 contenant de la spiruline (Allemagne).	Microcystines détectées dans un seul CA contenant de la spiruline (0,1 µg/g par PPA ; 0,2 µg/g par adda-ELISA et <LD par LC-MS/MS) mais dans tous les CA contenant <i>A. flos-aquae</i> . Gène <i>mcyE</i> présent dans presque tous les CA produisant des microcystines.	Heussner <i>et al.</i> (2012)
36 CA contenant de la spiruline (Chine).	Microcystines détectées (LC-MS/MS) dans 94 % des CA contenant de la spiruline (ND-163 ng/g)	Jiang <i>et al.</i> (2008)
19 CA dont 10 contenant de la spiruline et 9 composés d' <i>A. flos-aquae</i> (Suisse)	Microcystines non détectées dans les CA contenant de la spiruline mais détectées dans 6 des CA contenant <i>A. flos-aquae</i> (jusqu'à 4 µg/g) par UPLC-TOF.	Ortelli <i>et al.</i> (2008)
40 CA contenant des cyanobactéries non spécifiées (Italie).	Microcystines détectées par 2 méthodes : ND-3,3 µg/g (ELISA) vs 0,3-4,6 µg/g (LC-MS/MS) ; 0,10-1,30 µg/g (ELISA) vs ND -1,42 µg/g (LC-MS/MS)	Bruno <i>et al.</i> (2006)
11 CA dont 3 contenant de la spiruline, 6 composés de <i>Chlorella</i> et 2 contenant une algue « bleu-vert » non identifiée (Taiwan)	Microcystines détectées (ELISA) dans les 3 CA contenant de la spiruline (28 - 78 ng/g), dans 3 CA contenant de la <i>Chlorella</i> (<20 - 36 ng/g) et dans les CA composés d'algue « bleu-vert » (48- 51 ng/g)	Yu <i>et al.</i> (2002)
15 CA contenant de la spiruline (USA)	Microcystines détectées (ELISA) : 0,15 et 0,52 µg/g en concentrations moyennes (min <LD et max = 2,12 µg/g)	Gilroy <i>et al.</i> (2000)
Anatoxines		
5 CA du commerce (comprimés, gélules) (Italie).	Dihydrohomoanatoxine A (n = 3/5) : 9-10 µg/g Epoxyanatoxine-A (n = 2/5) : 18-19 µg/g	Draisci <i>et al.</i> (2001)

Compléments alimentaires (CA) et aliments testés	Cyanotoxines détectées (concentrations exprimées en poids sec)	Référence
90 CA du commerce contenant aussi d'autres algues (Australie, Portugal).	Traces détectées par LC-UV mais pas par LC-MS/MS. Les auteurs concluent à une absence de contamination.	Rawn <i>et al.</i> (2007)
39 produits : 2 aliments pour animaux et 37 CA, dont 34 contenant de la spiruline (différentes origines géographiques).	Anatoxine-A détectée : - dans les 2 lots d'aliments pour animaux (poissons, oiseaux) : 2,5 et 33 µg/g. - dans 3 CA à base de spiruline, à des teneurs inférieures à la limite de quantification.	Rellán <i>et al.</i> (2009)

➤ cyanobactéries productrices de cyanotoxines

Les cyanobactéries productrices de cyanotoxines sont rattachées à plusieurs genres. Leur développement dans certains lacs d'eau douce ont été à l'origine d'intoxications animales et humaines (Bernard 2014).

- cyanobactéries identifiées dans les milieux naturels de développement de la spiruline

Plusieurs publications rapportent la présence de cyanobactéries toxiques dans des lacs alcalins. La présence massive de plusieurs cyanobactéries toxiques (*Anabaena* sp., *Anabaenopsis* sp., *Phormidium* sp., *Oscillatoria* sp., *Synechococcus* sp.), associées à la présence de cyanotoxines (anatoxine-A, microcystines) a été mise en évidence dans deux lacs kenyans (Krienitz *et al.* 2003).

- cyanobactéries identifiées en condition de culture

Les conditions de culture de spiruline ne peuvent pas exclure le développement d'autres cyanobactéries pouvant se développer dans les mêmes conditions (pH > 9,5). Il existe un risque de présence de cyanobactéries autres qu'*Arthrospira*, en particulier des genres *Anabaena*, *Anabaenopsis*, *Microcystis*, *Oscillatoria* ou *Phormidium* (Jourdan 2011).

- cyanobactéries identifiées dans des échantillons commerciaux

Les analyses de Draisci *et al.* (2001) citées plus haut ont révélé une contamination par une cyanobactérie productrice d'anatoxines dans des échantillons de spiruline commercialisés en Italie.

➤ moyens de maîtrise de la contamination par des cyanobactéries ou des cyanotoxines

La présence d'autres cyanobactéries dans le milieu de culture peut être liée à une contamination par l'eau utilisée ou à un inoculum de mauvaise qualité.

Les souches utilisées pour l'inoculum peuvent être des souches sauvages (issues de lacs à proximité) ou des souches commerciales plus ou moins pures. La qualité de l'inoculum conditionne les contaminations par d'autres microorganismes, potentiellement toxiques. De bonnes pratiques d'échantillonnage et d'isolement de la souche employée pour l'ensemencement des bassins de culture et le contrôle des conditions de culture peuvent limiter le risque de présence d'autres cyanobactéries. Ainsi, des méthodes de contrôle de la production assurant une concentration de bicarbonate élevé permettent de limiter le développement de *Chlorella* par exemple (Vonshak *et al.* 1983, Vonshak et Richmond 1988).

Une analyse microscopique est préconisée pour *Arthrospira platensis* dans la monographie de l'*USP Dietary Supplements Compendium* (USP 2015).

Un guide francophone de production artisanale de spiruline, utilisé et cité par les producteurs, propose une grille d'identification microscopique des cyanobactéries toxiques à surveiller (Jourdan 2011).

La Fédération des Spiruliniers de France propose également à ses adhérents un guide de bonnes pratiques d'hygiène, comprenant un contrôle des souches mises en production et des contrôles réguliers de la spiruline produite, notamment par la recherche de microcystines.

Néanmoins, en cas de production artisanale dans des infrastructures non équipées pour le contrôle microbiologique, ou en cas de personnel non formé à la gestion du contrôle qualité de la spiruline produite, une contamination reste possible.

La majorité des produits contenant exclusivement de la spiruline (*Arthrospira* spp.) et ayant fait l'objet d'études de contamination ne présente pas de niveau préoccupant de cyanotoxines. Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de conclure sur le potentiel de production de microcystines par *Arthrospira* spp. Par ailleurs, une contamination par d'autres cyanobactéries productrices de cyanotoxines est possible en milieu artisanal ou industriel.

Par conséquent :

- l'absence de contamination par d'autres cyanobactéries devrait être systématiquement vérifiée lors de la sélection de l'inoculum et lors des différentes étapes de la production ;
- Concernant les microcystines, l'OMS a fixé une DJT à 0,04 µg/Kg/j. Il est nécessaire d'établir un seuil en microcystines pour les compléments alimentaires contenant de la spiruline en tenant compte des autres apports alimentaires de microcystines.

3.1.2.2. Contamination par d'autres bactéries (hors cyanobactéries)

Les conditions fortement basiques de la production de spiruline (pH de l'ordre de 10) limitent le développement de la plupart des microorganismes pathogènes (*Listeria*, salmonelles, coliformes...). Néanmoins, une contamination peut se produire lors des manipulations ultérieures (c.-à-d. lors de la récolte, du lavage, du séchage, du stockage, ou encore du conditionnement...) en fonction des pratiques d'hygiène et l'eau utilisée, notamment.

Une étude a porté sur les bactéries associées à de la spiruline de différentes origines : spiruline séchée sur paille (dihé) issue du lac Tchad, échantillons issus du lac Texcoco (Mexique), d'un bassin algérien et d'une production expérimentale française à Rueil-Malmaison (Jacquet 1975). Les micro-organismes recherchés ont été les suivants : flore mésophile aérobie, flore anaérobie, levures et moisissures, coliformes, streptocoques fécaux, staphylocoques, germes anaérobies sulfite-réducteurs et amibes. L'échantillon tchadien s'est montré le plus contaminé, majoritairement par des bacilles et quelques streptocoques fécaux. La présence d'autres germes est rapportée : streptocoques du groupe D, entérobactéries (*Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*). Les levures et moisissures sont très rares (*Rhodotorula*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*). Des diatomées sont détectées (*Navicula*, *Aristerionella*) ainsi que des protistes des genres *Stylonichia* et *Spiromonas*. Les contaminations sont issues du milieu naturel ou bien apportées lors de manipulations (entérobactéries).

Des bactéries du genre *Clostridium* ont été identifiées dans des compléments alimentaires vendus en Europe et contenant de la spiruline : les trois lots testés, issus d'un même fabricant, excédaient

les normes admises dans l'alimentation, deux présentant des teneurs supérieures à 10^7 UFC/g (Hoekstra *et al.* 2011).

Une étude menée sur 31 échantillons commerciaux de spiruline vendus sur le marché grec a mis en évidence des contaminations bactériennes (Vardaka *et al.* 2016) : 469 espèces bactériennes hétérotrophes ont été mises en évidence, dont certaines peuvent être pathogènes parmi les genres identifiés *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Fusobacterium*, *Enterococcus*. La viabilité de ces espèces n'a pas été évaluée. Les lieux de production des échantillons étaient très variés.

Une contamination bactérienne de spiruline peut se produire lors des manipulations (récolte, lavage, séchage, stockage, conditionnement...). Néanmoins, les contaminations à des teneurs excédant les normes alimentaires usuelles semblent rares pour les produits finis. En outre, la présence de contaminants bactériens dans des lots de spiruline commerciale ne paraît pas avoir été associée de manière formelle à des effets indésirables.

3.1.2.3. Contaminations par des éléments traces métalliques

Les phycobiliprotéines de la spiruline sont dotées d'un fort pouvoir chélatant (Chen et Pan 2005) et la teneur en éléments traces métalliques (ETM) de la spiruline est directement corrélée à la qualité des eaux. La présence d'ETM a été mentionnée dans de la spiruline sauvage ou commerciale.

➤ Spirulines sauvages

Une forte teneur en arsenic (As) d'échantillons sauvages collectés au Tchad a été mise en évidence, ainsi qu'une teneur très élevée en plomb (Pb) d'un échantillon cultivé au Burkina-Faso. Ces pollutions seraient liées au mode de récolte incorporant les boues des berges à la biomasse de spiruline (Vicat, Doumnang Mbaigane, et Bellion 2014). Par ailleurs, des teneurs élevées en plomb ont été détectées dans les échantillons commerciaux cubains. Ceci serait lié à une contamination du site de production (Campanella, Crescentini, et Avino 1999).

➤ Spirulines commerciales (aliments et compléments alimentaires)

De nombreuses études ont été consacrées à la teneur en ETM de spirulines commerciales (chrome, cadmium, arsenic, plomb, mercure, nickel). Les travaux accessibles sont résumés dans le Tableau 4.

Le règlement (CE) No 629/2008 fixe pour les compléments alimentaires en Europe, les teneurs limites tolérables en plomb (3 mg/kg), cadmium (1 mg/kg pour les compléments alimentaires en général et 3 mg/kg pour les compléments alimentaires contenant des algues marines) et mercure (0,1 mg/kg). Par ailleurs la monographie proposée dans l'*USP Dietary Supplements Compendium* pour *Arthrospira platensis* donne des spécifications pour le plomb (≤ 1 mg/kg), le cadmium ($\leq 0,5$ mg/kg), le mercure ($\leq 0,5$ mg/kg) et l'arsenic (≤ 1 mg/kg) (USP 2015).

Certaines des études présentées dans le Tableau 4 montrent des teneurs en un ou plusieurs de ces ETM supérieures à ces limites.

Tableau 4 : Détection d'éléments traces métalliques dans des compléments alimentaires et des aliments contenant de la spiruline

Produits, origine	Concentrations en ETM exprimées en mg/kg de poids sec	Référence
2 compléments alimentaires	As total : 3,2 et 3,3 Cd, Cr, Hg, Ni, Pb et Zn : quantifiés mais valeurs non détaillées	Rzymski <i>et al.</i> (2015)
25 compléments alimentaires	Hg : 0,002 - 0,028	Al-Dhabi (2013)
25 compléments alimentaires	Cr : 0,003 - 0,018 Cd : 0,003 - 0,069 As : 0,006 - 0,578 Pb : 0,100 - 1,206	Al-Harbi (2012)
5 lots de spiruline commerciale (Cuba, Italie, Mexique, USA)	Cd : non détecté Cr : 9,02 – 26 Hg : 0,069 – 0,096 Ni : 0,08 - 0,1 Pb : 6,95 – 12,1	Campanella, Crescentini, et Avino (1999)
3 lots de spiruline commerciale d'une même marque (USA)	Cd : 0,2 - 0,6 Ni : 1,6 - 2,7 Hg : 9,8 - 17,2 Pb : 2,5 - 4,4	Johnson et Shubert (1986)
8 lots de spiruline commerciale (Thaïlande, Mexique, USA, Taïwan, Israël)	Cd : 0,3-0,7 Cr : 2,2-6,5 Ni : 4,2-15,0 (2 éch. > 10) Hg : 9-1-24,4 Pb : 1,3-6,7	Sandau, Sandau, et Pulz (1996)
Spiruline commerciale (Inde)	As : 0,97 Pb : 3,95 Hg : 0,07 Cd : 0,62	Voir pour revue Gershwin et Belay (2008)
1 lot de spiruline commerciale (Mexique)	As : 2,9 Pb : 5,1 Hg : 0,5 Cd : 0,5	Voir pour revue Gershwin et Belay (2008)
Spiruline commerciale (Tchad)	As : 1,8 Pb : 3,7 Hg : 0,5 Cd : non détecté	Voir pour revue Gershwin et Belay (2008)
1 lot de spiruline de culture expérimentale à visée commerciale (Arabie Saoudite)	As : 0,002 Pb : 0,109 Hg : 0,008 Cd : 0,031	Al-Homaidan (2006)
Spiruline commerciale (USA)	As : < 1,0 Pb : < 1,0 Hg : < 0,05 Cd : < 0,05	Al-Homaidan (2006)

Produits, origine	Concentrations en ETM exprimées en mg/kg de poids sec	Référence
Spiruline commerciale (Inde)	As : 1,1 Pb : 2,5 Hg : 0,1 Cd : 1,0	Al-Homaidan (2006)

As : arsenic, Cd : cadmium, Cr : chrome, Hg : mercure, Ni : nickel, Pb : plomb

En gras : valeurs supérieures aux limites maximales tolérables définies dans le règlement (CE) No 629/2008 (Pb, Cd, Hg), ou dans la monographie de l'*USP Dietary Supplements Compendium* (As).

Si la majorité des études semble montrer des concentrations en ETM tolérables, certaines analyses montrent des teneurs en un ou plusieurs ETM (Arsenic, plomb, mercure) excessives par rapport aux teneurs limites en vigueur dans l'Union européenne ou aux spécifications de l'*USP dietary supplements compendium*. Un risque d'exposition à des concentrations supérieures aux recommandations internationales est donc possible, notamment pour des productions de spiruline mal contrôlées.

3.2. Effets indésirables

3.2.1. Cas de nutrivigilance

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance et jusqu'au mois de février 2017, l'Anses a reçu 49 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline. Parmi celles-ci, 10 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité (Tableau 5), les autres n'étant pas suffisamment documentées pour être analysées (en raison par exemple de dates de consommation inconnues ou d'une mauvaise identification du produit). Afin de permettre d'identifier le rôle de ces compléments alimentaires dans les signalements reçus, l'Anses a analysé, avec le groupe de travail « Nutrivigilance », l'imputabilité des 10 cas suffisamment documentés à partir de la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 (Anses 2011).

Le cas 2011-112 a fait l'objet d'une publication en 2014 du fait de la forte sévérité de l'effet indésirable (angio-œdème facial allergique) et de l'imputabilité très vraisemblable (Anses 2014).

Pour le cas 2013-203, il s'agit d'une femme de 48 ans, sans antécédent particulier, ayant pris 3 comprimés d'un complément alimentaire contenant de la spiruline. Quatre heures après la prise, des crampes d'estomac, des nausées, des vomissements et des selles liquides sont apparus. L'état de la consommatrice s'est amélioré en 3 à 4 h sans traitement symptomatique. Par la suite, la consommatrice a repris deux fois des comprimés du même complément alimentaire ; le même tableau clinique est réapparu à chaque fois. Le groupe de travail de nutrivigilance a conclu à une imputabilité très vraisemblable du complément alimentaire dans l'apparition des troubles digestifs.

Le cas 2013-107 implique plusieurs produits relevant de la nutrivigilance. Il s'agit d'un homme de 35 ans ayant consommé pendant 6 mois des boissons de l'effort destinées aux sportifs pendant des séances d'entraînement sportif (réalisées 4 à 6 fois par semaine) et après les séances intensives (pas plus de 2 fois par semaine). Le 15 avril 2013, il a débuté la consommation de complément alimentaire contenant de la spiruline avec des doses croissantes d'un puis deux comprimés par jour, jusqu'à dix comprimés par jour. Le 8 mai 2013, de violentes douleurs musculaires au niveau des cuisses sont apparues. Deux jours plus tard, un malaise vagal a conduit le consommateur à

consulter aux urgences, le complément alimentaire est arrêté. A l'arrivée aux urgences, le périmètre de marche était limitée à 300 mètres en raison des douleurs, non soulagées par les antalgiques de palier 1 et 2. La CPK était à 68 000 UI/L. La plupart des examens pratiqués étaient négatifs (bilan infectieux, sérologies virales, bilan auto-immun, EMG) sauf l'IRM musculaire qui retrouvait des lésions de type inflammatoire (myosite). Une récupération sur le plan musculaire a été observée. Néanmoins, une thrombose d'une des deux veines péronières est survenue le 24 mai 2013, nécessitant la prescription d'un traitement anticoagulant. Le groupe de travail de nutrivigilance a conclu à une imputabilité vraisemblable du complément alimentaire contenant de la spiruline dans l'apparition des myalgies. Cet effet indésirable pourrait procéder par un mécanisme impliquant le caractère pro-oxydant de fortes doses de bêta-carotène apportées par ces doses de spiruline dans une situation d'hyperoxie et d'ischémie-reperfusion, telle qu'induite par l'exercice physique (Rutkowski et Grzegorzczak 2012).

Le cas 2016-030 concerne une femme de 51 ans, sans antécédent particulier, ayant consommé deux compléments alimentaires, le premier à partir du 15 septembre 2015 puis celui contenant de la spiruline à partir du 1^{er} octobre 2015 dans un contexte de chute de cheveux. Le 16 novembre 2015, à l'occasion d'un bilan systématique réalisé après une éruption au visage (antérieure aux prises de compléments alimentaires), une insuffisance rénale était diagnostiquée avec une créatininémie à 135,3 µmol/L, associée à une discrète polyuropolydipsie. On note que la précédente créatininémie était normale à 81,4 µmol/L le 1^{er} octobre 2013. Les examens complémentaires n'ont pas trouvé de protéinurie, ni de micro-albuminurie ni d'anomalie du système du complément. L'échographie de l'appareil urinaire était normale. Le 21 novembre 2015, les compléments alimentaires étaient arrêtés et une amélioration a été observée les 15 jours suivants (créatininémie à 80 µmol/L). Le groupe de travail de nutrivigilance a conclu à une imputabilité vraisemblable du complément alimentaire contenant de la spiruline dans l'apparition des anomalies de la créatininémie.

Dans les autres cas suffisamment documentées rapportés en nutrivigilance, le groupe de travail a conclu à une imputabilité faible du complément alimentaire dans l'apparition des troubles observés (trois cas possibles, deux cas douteux et un cas exclu).

Dix des déclarations reçues en nutrivigilance étaient suffisamment documentées pour être analysées. Parmi ces déclarations, quatre présentent une imputabilité élevée (vraisemblable ou très vraisemblable) avec un type d'effets rapportés de nature hétérogène (allergique, gastro-entérique, rhumatologique, uro-néphrologique). D'autres types d'effets (dermatologique, hépatique, endocrinien ou métabolique) ont également été rapportés mais les imputabilités établies pour ces cas sont faibles.

Tableau 5 : Cas suffisamment documentés reçus en nutrivigilance entre 2009 et février 2017

Numéro d'enregistrement	Espèce utilisée	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s)	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Sévérité du tableau clinique	Score chronologique¹	Score sémiologique²	Imputabilité intrinsèque³
2011-112	<i>Spirulina platensis</i>	H, 35 ans	œdème de Quincke	allergologie	niveau 3	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S3 (étiologie confirmée par un test allergologique)	très vraisemblable
2013-203	<i>Spirulina platensis</i>	F, 48 ans	troubles digestifs	gastro-entérologie	niveau 1	C4 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction positive)	S2 (autre étiologie hypothétique)	très vraisemblable
2013-107*	non connue	H, 35 ans	myosite	rhumatologie	niveau 3	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	vraisemblable
2016-030*	<i>Spirulina maxima</i>	F, 51 ans	insuffisance rénale	uro-néphrologie	niveau 1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable
2012-147	<i>Spirulina platensis</i>	F, 56 ans	érythème polymorphe et cytolyse hépatique	dermatologie et hépatologie	niveau 2	C2 (délai compatible, évolution non concluante)	S1 (autre étiologie possible)	possible
2013-007	<i>Spirulina maxima</i>	H, 9 ans	érythème	dermatologie	niveau 1	C2 (délai compatible, évolution non interprétable)	S1 (aucune étiologie recherchée)	possible

Avis de l'Anses
Saisine n° 2014-SA-0096

Numéro d'enregistrement	Espèce utilisée	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s)	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Sévérité du tableau clinique	Score chronologique ¹	Score sémiologique ²	Imputabilité intrinsèque ³
2015-343	non connue	H, 43 ans	hépatite	hépatologie	niveau 2	C2 (délai compatible, évolution non interprétable)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	possible
2012-071*	non connue	F enceinte, 34 ans	hypercalcémie congénitale de l'enfant	endocrinologie	niveau 2	C2 (délai inconnu, évolution suggestive)	S0 (autre étiologie très probable)	douteux
2015-269	non connue	F, 40 ans	hypokaliémie	métabolisme	niveau 3	C1 (délai inconnu, évolution non interprétable)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	douteux
2015-124*	non connue	H, 55 ans	pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	dermatologie	niveau 3	C0 (délai incompatible)	-	exclu

¹Le score chronologique s'échelonne de C0 à C4.

²Le score sémiologique s'échelonne de S0 à S3.

³Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable)

*Cas impliquant d'autres produits relevant de la nutrivigilance et pour lequel l'imputabilité indiquée se rapporte au complément alimentaire contenant de la spiruline.

Aux cas identifiés par le dispositif spécifique de nutrivigilance viennent s'ajouter 29 cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de spiruline enregistrés par les centres antipoison entre 2010 et 2016. Parmi ces cas, 18 sont survenus après la prise uniquement de produits à base de spiruline. Ceux-ci concernent 10 individus de sexe féminin et 8 individus de sexe masculin (âge médian de 31 ans), dont 13 adultes et 5 enfants de moins de 9 ans. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) mais également des atteintes hépatiques (cytolyse ou cholestase) et des manifestations cutanées (érythème). Les 11 autres cas rapportés impliquent d'autres produits associés à la prise de spiruline. Les effets indésirables rapportés sont également de type hépato-gastro-entérologique.

En outre, trois tentatives de suicide impliquant notamment de la spiruline ont fait l'objet de signalements auprès des centres antipoison. Aucun décès n'a été observé.

3.2.2. Cas recueillis à l'étranger

3.2.2.1. En Europe

En novembre 2016, l'Anses a sollicité ses homologues européens afin d'obtenir davantage de données sur des effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline. Plusieurs pays ont répondu ne pas avoir d'effets indésirables portés à leur connaissance avec ce type de produits (Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Grèce, Lettonie, Lituanie, Pologne, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède et Suisse). La plupart d'entre eux ne disposant pas d'un dispositif de nutrivigilance, les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline ne sont pas recueillis de façon systématique.

En Allemagne, six signalements d'effets indésirables (douleurs abdominales, diarrhées, œdèmes, prurit, éruption cutanée, arthralgies) susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline ont été rapportés entre 1998 et 2016.

En Finlande, un cas de vomissements et diarrhées a été rapporté en 2013.

En Italie, huit cas d'effets indésirables ont été recueillis entre 2007 et 2015. Les consommateurs impliqués dans ces cas ont présenté des arythmies, des céphalées, des paresthésies, une hépatite, une éruption cutanée et une hyperthyroïdie.

En République Tchèque, un cas de sang dans les selles rapporté en 2015 après la consommation d'un produit contenant de la spiruline et de la chlorelle a conduit le *National Institute of Public Health* à attirer l'attention des consommateurs sur les effets indésirables potentiels de ces deux ingrédients.

3.2.2.2. Aux Etats-Unis et au Canada

L'Anses a également sollicité la FDA (*Food and Drug Administration*) et Santé Canada. La FDA n'a pas transmis de données. En revanche, Santé Canada a transmis deux cas d'effets indésirables, enregistrés en 2010 :

- une femme de 78 ans ayant consommé six produits de façon concomitante, dont un contenant de la spiruline, a présenté des douleurs abdominales, des nausées et une augmentation de l'amylase. Elle s'est rétablie dans un délai inconnu ;
- un individu (âge et sexe inconnus) ayant consommé de la spiruline et un autre produit de façon concomitante a également présenté des douleurs abdominales et des vomissements. L'évolution est inconnue.

3.2.3. Cas rapportés dans la littérature

Plusieurs cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline sont rapportés dans la littérature. Il s'agit de troubles hépatiques, d'une rhabdomyolyse, de deux cas d'anaphylaxie, de deux cas de dermatite atopique et d'une dermatomyosite.

3.2.3.1. Rhabdomyolyse

Un cas de rhabdomyolyse aiguë a été rapporté en Grèce (Mazokopakis *et al.* 2008), chez un homme de 28 ans souffrant de myalgie et de faiblesse musculaire suite à la consommation d'un complément alimentaire contenant uniquement de la spiruline (*A. platensis* en provenance d'Hawaï, de la marque Solgar), à raison de 3 g/j, depuis 1 mois. Le consommateur a déclaré être non-fumeur, ne prenait pas de médicaments ni d'autres compléments alimentaires et ne consommait ni alcool ni drogues. Sa créatine kinase (CPK) était de 9000 UI/L (N : 40-226 UI/L) ; sa myoglobine plasmatique était de 2243 µg/L (N : 0-70 µg/L) ; ses transaminases ALAT et ASAT étaient également élevées (180 UI/L et 288 UI/L, respectivement ; N : 0-45), ainsi que la LDH (1265 UI/L, N : 120-450 UI/L) et d'aldolase (53 UI/L, N : 0-8 UI/L) sériques. Après arrêt du complément alimentaire, le patient a bénéficié d'une hydratation et d'une surveillance en milieu hospitalier pendant 4 jours. Ses symptômes ont régressé et ses constantes biologiques sont revenues à la normale. Il n'avait pas de facteurs prédisposants ni d'antécédents familiaux et les autres causes de rhabdomyolyse ont été écartées. Il n'y a pas eu de réintroduction du complément alimentaire. Le mécanisme potentiel n'est pas élucidé. Les auteurs évoquent une contamination éventuelle par la β-N-méthylamino-L-alanine (BMAA), mais cet acide aminé potentiellement toxique n'est pas connu pour entraîner des troubles de ce type.

3.2.3.2. Hépatite

Un cas d'hépatite potentiellement associée à la spiruline a été publié au Japon (Iwasa *et al.* 2002). Un homme de 52 ans, diabétique de type 2, hyperlipidémique, hypertendu, traité par de la simvastatine, de l'amlodipine et de l'acarbose depuis 7 mois, a été hospitalisé pour une hépatite. Il n'avait pas d'autres antécédents particuliers (il n'avait pas d'antécédent d'hépatite infectieuse et déclarait ne pas consommer d'alcool ou de stupéfiants...). Il consommait de la spiruline depuis 5 semaines (la marque, l'origine et la dose de spiruline sont inconnues). Ses concentrations en ASAT (135 UI/L, N : 10-40 UI/L) et ALAT (136 UI/L, N : 5-45 UI/L) étaient déjà élevées après 2 semaines de consommation de spiruline et ont progressées jusqu'à son admission à l'hôpital, où elles étaient les suivantes : ASAT 1176 UI/L, ALAT 1726 UI/L, PAL 281 UI/L (N : 100-340 UI/L), γ-GT (301 UI/L, N : 50 UI/L). Une cholestase a été observée, mais pas de fibrose ou de stéatose. Le cas clinique ne mentionne pas de signes cutanés. La recherche d'autres étiologies s'est avérée négative : pas d'infection virale à HVA, HVB, HVC, CMV, EBV, pas de maladie auto-immune (recherche d'anticorps anti-muscles lisses, anti-mitochondries). Un test de stimulation lymphocytaire à la spiruline afin de rechercher une hypersensibilité retardée s'est avéré positif. Les symptômes ont régressé à l'arrêt des médicaments et du complément alimentaire. Il n'y a pas de réintroduction mentionnée pour la spiruline ou les médicaments. Il convient de rappeler que la simvastatine est susceptible d'entraîner des troubles hépatiques. La spiruline n'est pas connue pour inhiber le métabolisme de phase I de cette molécule assuré par le CYP3A4. Par ailleurs, un test *in vitro* de stimulation lymphocytaire ne peut être retenu comme preuve de la responsabilité d'un produit (ou d'un médicament) à l'origine d'effets indésirables observés.

3.2.3.3. Allergie/anaphylaxie

Un cas d'anaphylaxie associée à la spiruline a été publié aux Pays-Bas (Le, Knulst, et Röckmann 2014), concernant un jeune homme de 17 ans avec des antécédents de dermatite atopique, d'asthme, de rhinite allergique (nombreux allergènes connus, respiratoires : herbacées, acariens, chats, chiens et alimentaires : tomate, concombre). Après l'ingestion d'un comprimé de spiruline (300 mg), il a développé un angio-œdème de la face, une urticaire de la face et du tronc, ainsi que des nausées. Cette réaction de type anaphylactique a été prise en charge en service d'urgence. Un prick-test cutané avec la spiruline incriminée (dilution à 30 mg/mL dans l'eau, marque Marcus Rohrer) a donné une réaction positive. Les tests utilisant les ingrédients isolés du comprimé ont montré une réaction positive à *Arthrospira platensis* (0,03 mg/mL) mais pas aux excipients (dioxyde de silicium, inuline, stéarate de magnésium). Les réactions croisées entre la spiruline et d'autres allergènes ne sont pas connues. Plusieurs hypothèses de réactions croisées potentielles sont évoquées, le patient n'ayant jamais consommé de spiruline auparavant.

Un autre cas d'allergie à la spiruline a été décrit, chez un enfant de 13 ans ayant pour antécédents un asthme associé à une allergie respiratoire aux phanères d'animaux ainsi qu'une allergie médicamenteuse prouvée à l'érythromycine et à la sulfadiazine-cotrimoxazole (Petrus, Assih, *et al.* 2010, Petrus, Culerrier, *et al.* 2010). Le 22 janvier 2009, six heures après avoir consommé cinq comprimés de spiruline (teneur en spiruline inconnue), le sujet a présenté une crise d'urticaire avec asthme. Il a alors reçu en milieu hospitalier de la dexchlorphéniramine, de la méthylprednisolone et une nébulisation de terbutaline. Devant la persistance de quelques plaques d'urticaire sous le bras droit et d'œdèmes au niveau des paupières supérieures, le patient a été traité par prednisolone et ébastine. Les symptômes ont régressé. Le 5 mars 2009, l'examen clinique et la spirométrie étaient normaux. Le prick-test cutané était positif à la spiruline, de même que le test labial. Trois mois plus tard, le prick-test cutané était de nouveau positif à la spiruline, ainsi que le test de provocation orale. N'ayant plus consommé de spiruline l'enfant n'a pas récidivé. L'allergène identifié est la phycocyanine C.

3.2.3.4. Dermatite atopique

Deux cas de dermatite atopique associée à des nausées, malaises, maux de tête et fatigue ont été observés en Pologne. L'analyse des produits incriminés (mélanges de spiruline et de chlorella) a montré des concentrations en aluminium, cadmium, plomb et mercure élevées (Rzymiski *et al.* 2015).

3.2.3.5. Dermatomyosite

Une dermatomyosite chez une femme de 45 ans avec des antécédents de fibromyalgie a été rapportée (Lee et Werth 2004). Le produit incriminé contenait de nombreux ingrédients (spiruline ; *Aphanizomenon flos-aquae* ; piment de Cayenne ; méthyl-sulfonyl-méthane). Les auteurs concluent à une réaction idiosyncrasique avec hyperproduction de TNF- α , associée à un génotype spécifique, potentiellement causée par un effet immunostimulant de la spiruline. La causalité n'a pas pu être clairement établie.

3.2.4. Cas issus de bases de données

Dans le cadre de l'évaluation de la sécurité de la spiruline menée par le groupe de travail « *United States Pharmacopoeia Safety Evaluation* » (Marles *et al.* 2011), des signalements d'effets indésirables associés à des produits contenant la spiruline ont été identifiés dans diverses bases de données. Ils sont résumés ci-dessous :

- Cas FDA-Medwatch : cinq cas d'anomalies hépatiques, une réaction anaphylactique, une réaction allergique d'un autre type, un syndrome parkinsonien, un coma convulsif, une hypercalcémie avec décès et une ischémie transitoire. Pour ces cas, soit il n'y a pas de documentation, soit les produits contenaient de multiples ingrédients. Le cas d'allergie est survenu chez un consommateur régulier de spiruline qui n'avait jamais eu de problèmes auparavant.
- Cas du *Canada Vigilance Program*, entre 1965 et 2009 : trois cas de troubles hépatiques, un cas de néphropathie et un cas d'allergie cutanée. Pour ces cas, la causalité n'a pu être établie (non documentés ou non recevables, ou encore médicaments associés potentiellement responsables).
- Cas enregistrés en Australie : un cas d'hémorragie, un cas de décoloration du lait maternel, un cas de phototoxicité, un cas de faiblesse musculaire et un cas de malaise avec réintroduction positive. Là encore, les cas sont trop peu documentés.
- Cas enregistrés en Afrique du Sud : un rash et une diarrhée, en Suisse : une diminution d'activité d'anti-vitamine K et un cas de douleurs abdominales et en Malaisie : un *pityriasis rosea*. L'imputabilité n'a pas été établie pour ces signalements.

Les recherches menées sur ToxNet et le site de l'OMS n'ont pas conduit à l'identification d'autres signalements d'effets indésirables associés à la consommation de spiruline.

3.2.5. Analyse des données bibliographiques susceptibles d'expliquer les effets indésirables observés en nutrivigilance

3.2.5.1. Données précliniques

➤ Spiruline

La spiruline n'est ni mutagène, ni génotoxique (Gershwin et Belay 2008, Marles *et al.* 2011). Elle a fait l'objet de très nombreuses études précliniques, essentiellement chez le rongeur (souris, rat), avec des traitements par voie orale, à des doses élevées (de 250 mg/kg/j à 10 g/kg/j, voire 30 g/kg/j de spiruline sèche ou alimentation supplémentée jusqu'à 30 % *ad libitum*), sur une durée de 5 jours à 6 mois. Plusieurs études ont utilisé des modèles pathologiques ou toxicologiques et comparé deux groupes : un groupe recevant de la spiruline et un groupe témoin. Ces travaux ne montrent ni d'effet délétère de la spiruline sur la prise d'aliments ou de boisson, la croissance, l'état de santé des animaux, les fonctions de la reproduction (Pankaj 2015), ni d'effet tératogène (Hutadilok-Towatana *et al.* (2008) et voir pour revues : Gershwin et Belay (2008), Holman et Malau-Aduli (2013), Kay et Barton (1991) et Martinez-Galero *et al.* (2016)). Une revue dédiée à l'emploi de la spiruline comme additif alimentaire chez l'animal de rente ne relève pas non plus de problèmes de toxicité (Holman et Malau-Aduli 2013).

En outre, le groupe de travail « *United States Pharmacopoeia Safety Evaluation* » conclut à une absence de toxicité motivant un statut GRAS (*Generally recognized as safe*) pour la spiruline aux doses de consommation usuelle.

➤ Phycocyanine-C

La dose maximale sans effet nocif observé (NOAEL en anglais pour *No Observed Adverse Effect Level*) de la phycocyanine-C a été évaluée à 5 g/kg par voie orale et à 70 mg/kg par voie intra-péritonéale.

Chez le rat, la phycocyanine-C administrée *per os* jusqu'à la dose de 5 g/kg n'induit ni signe clinique ni mortalité. L'administration de 0,5 à 4 g/kg/j dans l'alimentation pendant 14 semaines

n'altère ni la prise alimentaire ni la masse corporelle, ni les paramètres sériques, ni les paramètres hématologiques par rapport aux animaux non traités (Akhilender Naidu *et al.* 1999).

3.2.5.2. Données cliniques

Quarante et une études cliniques évaluant les effets de la spiruline, notamment en complément de l'alimentation, dans des populations diverses (africaines sub-sahariennes, asiatiques, caucasiennes ; hommes et femmes) ont été identifiées (voir pour revue Gershwin et Belay (2008), Marles *et al.* (2011), Kay (1991)). La « spiruline », ou « *S. platensis* » quand spécifié, était consommée soit directement, soit mélangée à des aliments, soit sous forme de compléments alimentaires. Ces études cliniques portaient sur 15 à 500 patients. Les populations cibles étaient constituées d'individus sains ou malades, généralement adultes. Elles étaient en général menées contre placebo. Toutes n'étaient pas réparties au hasard. Les études ne donnaient pas de spécifications particulières pour ces produits. Ces travaux s'intéressaient principalement à l'efficacité de la spiruline et les effets indésirables n'étaient pas relevés de manière spécifique. La spiruline apparaît bien tolérée, les quelques comparaisons d'effets indésirables (troubles digestifs et céphalées principalement) avec les groupes placebo ne montrant pas de différences significatives quant à la gravité ou l'incidence.

La spiruline (2 à 10g/j et jusqu'à 19 g/j de spiruline sèche) sur de longues périodes (jusqu'à 12 mois), chez des individus sains (enfants, adultes, personnes âgées) et malades (hépatite chronique, VIH/SIDA, syndrome néphrotique), n'a pas d'effets susceptibles d'être corrélés avec les cas de nutrivigilance (Cingi *et al.* 2008, Johnson *et al.* 2016, Kalafati *et al.* 2010, Marcel *et al.* 2011, Mazokopakis *et al.* 2014, Miczke *et al.* 2016, Misbahuddin *et al.* 2006, Nakaya, Homma, et Goto 1988, Ngo-Matip *et al.* 2015, Park *et al.* 2008, Samuels *et al.* 2002, Selmi *et al.* 2011, Simpure *et al.* 2006, Torres-Duran, Ferreira-Hermosillo, et Juarez-Oropeza 2007, Torres-Durán *et al.* 2012, Winter *et al.* 2014, Yakoot et Salem 2012, Yamani *et al.* 2009, Marles *et al.* 2011). L'étude des effets d'un extrait de spiruline riche en phycocyanine sur les paramètres de la coagulation et l'agrégation plaquettaire n'a pas mis d'anomalie en évidence (Jensen *et al.* 2016).

Dans les études menées sur des cohortes de patients séropositifs au VIH (de 17 à 170 sujets par étude), il n'y a pas d'interaction observée entre la spiruline et les antirétroviraux (Marcel *et al.* 2011, Ngo-Matip *et al.* 2015, Simpure *et al.* 2006, Winter *et al.* 2014, Yamani *et al.* 2009). Une méta-analyse Cochrane relative aux interventions nutritionnelles chez des patients séropositifs au VIH conclut à une absence de différence significative des relevés cliniques, anthropométriques et immunologiques entre les groupes recevant de la spiruline et les groupes témoins (placebo), chez l'adulte et l'enfant, ainsi qu'à une absence d'effets indésirables (Grobler *et al.* 2013).

Les données cliniques disponibles ne sont pas suffisantes pour fixer une dose de spiruline à ne pas dépasser. La prise de 10 g/j de spiruline sèche ne semble pas provoquer d'effets indésirables significatifs chez l'adulte.

A l'instar des déclarations analysées en nutrivigilance, les cas rapportés dans la littérature montrent également des effets principalement de type allergique, rhumatologique ou hépatique.

Des études cliniques ont rapporté quelques effets indésirables liés à la consommation de spiruline de type troubles digestifs et céphalées. Cependant, de nombreuses études n'ont pas mis en évidence de tels effets. Une susceptibilité/hypersensibilité individuelle (vraisemblablement d'origine immunologique) particulière à cette cyanobactérie est *a priori* rare, ce qui expliquerait probablement qu'elle ne soit pas détectée au cours des études cliniques qui impliquent des effectifs trop faibles pour cela.

Une contamination lors de la production et/ou le conditionnement ne peut être exclue comme étiologie pour les cas d'effets indésirables rapportés après consommation de spiruline. Cela souligne l'intérêt de l'observance des bonnes pratiques d'hygiène évoquées dans le chapitre 3.1.2.

3.3. Populations sensibles et situations à risque

Deux études réalisées chez des nourrissons et enfants dénutris/malnutris (l'une incluant 23 enfants de 2 à 13 ans et l'autre 550 enfants de moins de 5 ans) à des doses de 5 g/j n'ont montré aucun effet indésirable (Samuels *et al.* 2002, Simapore *et al.* 2006). Les cas d'anaphylaxie rapportés dans la partie 3.2 ont été observés chez deux adolescents ayant un terrain allergique.

La spiruline contenant des acides aminés et notamment de la phénylalanine, sa consommation est déconseillée chez les individus atteints de phénylcétonurie.

En raison des cas d'allergies rapportés à la suite de la prise de spiruline, cette dernière est déconseillée chez les individus présentant un terrain allergique.

3.4. Conclusion et recommandations du CES et du GT

La spiruline est un aliment traditionnel ancien dans plusieurs pays. En France, elle est présente sur le marché sous forme d'aliment courant (seul ou comme ingrédient) ou sous forme de complément alimentaire.

Plusieurs cas d'effets indésirables survenus à la suite de la prise de compléments alimentaires contenant de la spiruline ont été portés à la connaissance de la nutrivigilance, de la toxicovigilance et de systèmes de vigilance de quelques Etats membres de l'Union européenne et du Canada. Les doses consommées dans ces cas ne sont pas connues avec précision. Certains ont également fait l'objet de publications dans des revues scientifiques. Ces effets sont très variés ; les troubles digestifs sont les plus fréquemment rapportés.

La spiruline a fait l'objet d'études précliniques et cliniques. Les données précliniques n'ont pas montré de toxicité de la spiruline à de fortes doses (pour des doses administrées allant jusqu'à 30 g/Kg/j, voir *ad libitum* chez la souris). Parmi les nombreuses études cliniques réalisées à des doses allant jusqu'à 19g/j de spiruline sèche, seuls quelques effets indésirables de type troubles digestifs et céphalées liés à la consommation de spiruline ont été rapportés. Néanmoins, les effectifs de ces études sont trop faibles pour mettre en évidence des effets rares tels qu'une susceptibilité/hypersensibilité individuelle.

Les produits contenant de la spiruline peuvent être contaminés par des cyanotoxines, par des bactéries ou par des éléments traces métalliques.

La majorité des produits contenant exclusivement de la spiruline (*Arthrospira* spp.) et ayant fait l'objet d'études de contamination ne présente pas de niveau préoccupant de cyanotoxines, contrairement à d'autres cyanobactéries (*Aphanizomenon flos-aquae*). Néanmoins :

- les données disponibles dans la littérature ne permettent pas d'exclure la potentielle production de certaines cyanotoxines (microcystines hépatotoxiques) par *Arthrospira* spp ;
- une contamination par d'autres cyanobactéries productrices de cyanotoxines est possible en milieu artisanal ou industriel.

Les contaminations bactériennes à des teneurs excédant les normes alimentaires usuelles semblent rares pour les produits finis. Néanmoins, une contamination peut se produire lors des manipulations (notamment lors de la récolte, du lavage, du séchage, du stockage ou du conditionnement).

La présence d'éléments traces métalliques (plomb, mercure, arsenic) à des concentrations dépassant les limites fixées par l'Union européenne ou les spécifications de l'*USP dietary supplements compendium* a été rapportée dans des échantillons commerciaux de spiruline.

En conclusion, le CES souligne que :

- En dehors du risque de contamination, la spiruline ne semble pas présenter de risque sanitaire à de faibles doses (jusqu'à plusieurs grammes par jour).
- Les données cliniques n'ont pas mis en évidence de populations sensibles ou de situations à risque, à l'exception des individus atteints de phénylcétonurie ou présentant un terrain allergique. Le CES souligne l'existence de cas rapportés d'atteintes musculaires ou hépatiques suite à la consommation de spiruline sous forme de complément alimentaire, sans qu'il soit possible de caractériser la relation à la dose et à la durée de consommation.
- La consommation de 5g/j de spiruline (quantité maximale préconisée par certains compléments alimentaires) apporte de 7 à 8,5 mg de bêta-carotène alors que la limite d'apport quotidienne en bêta-carotène par les compléments alimentaires a été estimée à 7 mg/j.

Au regard du risque de contamination notamment par les ETM et les cyanobactéries, le CES insiste sur l'importance de la qualité des eaux de production, de la sélection de l'inoculum et de la maîtrise des différentes étapes de la production.

Pour ce qui concerne les microcystines, l'OMS a fixé une DJT à 0,04 µg/Kg/j. Le CES estime donc qu'il est nécessaire d'établir un seuil en microcystines pour les compléments alimentaires contenant de la spiruline en tenant compte des autres apports alimentaires de microcystines.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les recommandations du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Agence souligne que les produits contenant de la spiruline peuvent être contaminés par des cyanotoxines, par des bactéries ou par des éléments traces métalliques. Dans ce contexte, l'Agence recommande aux consommateurs de privilégier les circuits d'approvisionnement les mieux contrôlés par les pouvoirs publics (conformité à la réglementation française, traçabilité, identification du fabricant).

En outre, l'Anses estime nécessaire de mener une expertise afin d'établir un seuil en microcystines pour les compléments alimentaires contenant de la spiruline en tenant compte des autres apports alimentaires de microcystines et de réévaluer la limite fixée pour les compléments alimentaires contenant de l'algue Klamath.

En dehors du risque de contamination, la spiruline ne semble pas présenter de risque sanitaire à de faibles doses (jusqu'à plusieurs grammes par jour chez l'adulte). Néanmoins, l'Anses estime utile que soient engagées des études cliniques afin de fixer une dose journalière maximale avec des effectifs suffisant pour détecter des effets rares tels qu'une susceptibilité/hypersensibilité individuelle particulière à cette cyanobactérie.

Au regard des caractéristiques de la spiruline et des effets indésirables rapportés, l'Anses déconseille la consommation de ces compléments alimentaires aux individus atteints de phénylcétonurie ou présentant un terrain allergique ou une vulnérabilité musculaire ou hépatique.

Par ailleurs, l'Agence souligne que la spiruline ne constitue pas une source fiable de vitamine B12 pour les populations excluant les produits d'origine animale, celle-ci étant majoritairement sous forme d'analogue inactif.

L'Anses rappelle aux professionnels de santé la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient connaissance.

Enfin, l'Anses souligne l'intérêt de la mise en œuvre d'une coopération internationale sur la surveillance des effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires.

Dr Roget GENET

MOTS-CLES

Nutrivigilance, effets indésirables, compléments alimentaires, spiruline, *Arthrospira* spp., cyanobactéries, microcystines

Nutrivigilance, adverse effects, dietary supplements, spirulina, *Arthrospira* spp., cyanobactéria, microcystins

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2009. "Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse." Maisons-Alfort, Fr: Afssa, 38 p.
- Afssa, et Afsset. 2006. "Evaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et leurs toxines dans les eaux destinées à l'alimentation, à la baignade et autres activités récréatives." Maisons-Alfort: Afssa, Afsset, 236 p.
- Akhilender Naidu, K., R. Sarada, G. Manoj, M. Y. Khan, M. Mahadeva Swamy, S. Viswanatha, K. Narasimha Murthy, G. A. Ravishankar, et L. Srinivas. 1999. "Toxicity assessment of phycocyanin: A blue colorant from blue green alga *Spirulina platensis*." *Food Biotechnology* 13 (1):51-66.
- Al-Dhabi, N. A. 2013. "Heavy metal analysis in commercial spirulina products for human consumption." *Saudi Journal of Biological Sciences* 20 (4):383-388. doi: 10.1016/j.sjbs.2013.04.006.
- Al-Harbi, N. A. 2012. "Heavy metals concentration in commercially available spirulina products." *Biosciences Biotechnology Research Asia* 9 (1):43-51.
- Al-Homaidan, A. A. 2006. "Heavy metal levels in Saudi Arabian spirulina." *Pakistan Journal of Biological Sciences* 9 (14):2693-2695. doi: 10.3923/pjbs.2006.2693.2695.
- Anses. 2011. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. (saisine 2010-SA-0195)." Maisons-Alfort, Fr: Anses, 8 p.
- Anses. 2014. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'allergie à un complément alimentaire contenant de la spiruline. (saisine 2014-SA-0059)." Maisons-Alfort, Fr: Anses, 4 p.
- Anses. 2016. "Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles." Maisons-Alfort: Anses.
- Ballot, A., L. Krienitz, K. Kotut, C. Wiegand, J. S. Metcalf, G. A. Codd, et S. Pflugmacher. 2004. "Cyanobacteria and cyanobacterial toxins in three alkaline Rift Valley lakes of Kenya - Lakes Bogoria, Nakuru and Elmenteita." *Journal of Plankton Research* 26 (8):925-935. doi: 10.1093/plankt/fbh084.
- Ballot, A., L. Krienitz, K. Kotut, C. Wiegand, et S. Pflugmacher. 2005. "Cyanobacteria and cyanobacterial toxins in the alkaline crater lakes Sonachi and Simbi, Kenya." *Harmful Algae* 4 (1):139-150. doi: 10.1016/j.hal.2004.01.001.
- Bernard, C. 2014. "Cyanobacteria and cyanotoxins." *Revue Francophone des Laboratoires* 2014 (460):53-68. doi: 10.1016/S1773-035X(14)72405-0.
- Boudène, C., E. Collas, et C. Jenkins. 1975. "Determination of various toxic minerals in spiruline algae of different origins, and evaluation of long-term toxicity in the rat of a lot of spiruline algae of Mexican origin." *Annales de la nutrition et de l'alimentation* 29 (6):577-588.

- Boussiba, S., et A. E. Richmond. 1979. "Isolation and characterization of phycocyanins from the blue-green alga *Spirulina platensis*." *Archives of Microbiology* 120 (2):155-159. doi: 10.1007/BF00409102.
- Bruno, M., M. Fiori, D. Mattei, S. Melchiorre, V. Messineo, F. Volpi, S. Bogialli, et M. Nazzari. 2006. "ELISA and LC-MS/MS methods for determining cyanobacterial toxins in blue-green algae food supplements." *Natural Product Research* 20 (9):827-834. doi: 10.1080/14786410500410859.
- Campanella, L., G. Crescentini, et P. Avino. 1999. "Chemical composition and nutritional evaluation of some natural and commercial food products based on *Spirulina*." *Analusis* 27 (6):533-540.
- Chen, H., et S. S. Pan. 2005. "Bioremediation potential of spirulina: Toxicity and biosorption studies of lead." *Journal of Zhejiang University: Science B* 6 (3):171-174. doi: 10.1631/jzus.2005.B0171.
- Ciferri, O., et O. Tiboni. 1985. "The biochemistry and industrial potential of spirulina." *Annual Review of Microbiology* 39:503-526.
- Cingi, C., M. Conk-Dalay, H. Cakli, et C. Bal. 2008. "The effects of spirulina on allergic rhinitis." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 265 (10):1219-1223. doi: 10.1007/s00405-008-0642-8.
- Clement, G., C. Giddey, et R. Menzi. 1967. "Amino acid composition and nutritive value of the alga *Spirulina maxima*." *Journal of the Science of Food and Agriculture* 18 (11):497-501.
- Cornillier, Y., S. Korsia-Meffre, et S. Senart. 2008. "Les ingrédients de A à Z - Spiruline." Dans *Le guide des compléments alimentaires*, édité par Vidal.
- Dagnelie, P. C., W. A. Van Staveren, et H. Van den Berg. 1991. "Vitamin B-12 from algae appears not to be bioavailable." *American Journal of Clinical Nutrition* 53 (3):695-697.
- Delpeuch, F., A. Joseph, et C. Cavelier. 1976. "Consommation alimentaire et apport nutritionnel des algues bleues (*Oscillatoria platensis*) chez quelques populations du Kanem (Tchad)." *Annales de la Nutrition et de l'Alimentation* 29:497-516.
- Diraman, H., E. Koru, et H. Dibeklioglu. 2009. "Fatty acid profile of *Spirulina platensis* used as a food supplement." *Israeli Journal of Aquaculture - Bamidgeh* 61 (2):134-142.
- Dittmann, E., et C. Wiegand. 2006. "Cyanobacterial toxins - Occurrence, biosynthesis and impact on human affairs." *Molecular Nutrition and Food Research* 50 (1):7-17. doi: 10.1002/mnfr.200500162.
- Draisci, R., E. Ferretti, L. Palleschi, et C. Marchiafava. 2001. "Identification of anatoxins in blue-green algae food supplements using liquid chromatography-tandem mass spectrometry." *Food Additives and Contaminants* 18 (6):525-531.
- Efsa. 2015. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on dietary Reference Values for vitamin A." *The EFSA journal* 13 (3):4028.
- Falquet, J., et J.P. Hurni. 2006. "Spiruline - Aspects nutritionnels." : Antenna Technologies.
- FAO. 2010. "The state of world fisheries and aquaculture 2010." Rome:197 p.
- FDA. 2003. "Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000127." ; .
- Gershwin, M. E., et A. Belay. 2008. "Spirulina in human nutrition and health." *CRC Press*:328 p.
- Gilroy, D. J., K. W. Kauffman, R. A. Hall, X. Huang, et F. S. Chu. 2000. "Assessing potential health risks from microcystin toxins in blue-green algae dietary supplements." *Environmental Health Perspectives* 108 (5):435-439.
- Gomont, M.A. 1893. "Nostacacées homocystées." Dans *Monographie des oscillariées*, édité par Masson.
- Grobler, L., N. Siegfried, M. E. Visser, S. S. Mahlangu, et J. Volmink. 2013. "Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV." *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2.

- Habib, M.A.B., M. Parvin, T.C. Huntington, et M. R. Hasan. 2008. "A review on culture, production and use of spirulina as food for humans and feeds for domestic animals." Rome: FAO Fisheries and Aquaculture Circular. No. 1034.
- Herbert, V., et G. Drivas. 1982. "Spirulina and Vitamin B12." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 248 (23):3096-3097. doi: 10.1001/jama.1982.03330230018017.
- Heussner, A. H., L. Mazija, J. Fastner, et D. R. Dietrich. 2012. "Toxin content and cytotoxicity of algal dietary supplements." *Toxicology and Applied Pharmacology* 265 (2):263-271. doi: 10.1016/j.taap.2012.10.005.
- Hoekstra, D. T., H. Volschenk, M. Collins, et L. D. McMaster. 2011. "An investigation of Clostridium species present in nutraceutical preparations of *Arthrospira platensis* (Spirulina) for human consumption." *Journal of Applied Phycology* 23 (4):777-787. doi: 10.1007/s10811-010-9630-7.
- Holman, B. W. B., et A. E. O. Malau-Aduli. 2013. "Spirulina as a livestock supplement and animal feed." *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 97 (4):615-623. doi: 10.1111/j.1439-0396.2012.01328.x.
- Hudson, B. J., et I. G. Karis. 1974. "The lipids of the alga *Spirulina*." *Journal of the Science of Food and Agriculture* 25 (7):759-63.
- Hutadilok-Towatana, N., W. Reanmongkol, S. Satitit, P. Panichayupakaranant, et P. Ritthisunthorn. 2008. "A subchronic toxicity study of *Spirulina platensis*." *Food Science and Technology Research* 14 (4):351-358. doi: 10.3136/fstr.14.351.
- Iwasa, M., M. Yamamoto, Y. Tanaka, M. Kaito, et Y. Adachi. 2002. "Spirulina-associated hepatotoxicity [9]." *American Journal of Gastroenterology* 97 (12):3212-3213. doi: 10.1016/S0002-9270(02)05564-8.
- Jacquet, J. 1975. "[Microflora of spiruline preparations]." *Annales de la nutrition et de l'alimentation* 29 (6):589-601.
- Jassey, Y., J. P. Berlot, et C. Baron. 1971. "[Comparative study of the nucleic acids of 2 species of Spirulina: *Spirulina platensis* Geitler and *Spirulina maxima* Geitler]." *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des sciences. Serie D: Sciences naturelles* 273 (23):2365-8.
- Jensen, G. S., C. Drapeau, M. Lenninger, et K. F. Benson. 2016. "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." *Journal of Medicinal Food* 19 (7):645-653. doi: 10.1089/jmf.2015.0143.
- Jiang, Y., P. Xie, J. Chen, et G. Liang. 2008. "Detection of the hepatotoxic microcystins in 36 kinds of cyanobacteria *Spirulina* food products in China." *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* 25 (7):885-894. doi: 10.1080/02652030701822045.
- Johnson, M., L. Hassinger, J. Davis, S. T. Devor, et R. A. DiSilvestro. 2016. "A randomized, double blind, placebo controlled study of spirulina supplementation on indices of mental and physical fatigue in men." *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 67 (2):203-206. doi: 10.3109/09637486.2016.1144719.
- Johnson, P.E., et L.E. Shubert. 1986. "Accumulation of mercury and other elements by *Spirulina* (Cyanophyceae)." *Nutrition reports international* 34 (6):1063-1070.
- Jourdan, J.P. 2011. "Cultivez votre spiruline, manuel de culture artisanale de la spiruline." *Édité : Antenna technologie*.
- Kalafati, M., A. Z. Jamurtas, M. G. Nikolaidis, V. Paschalis, A. A. Theodorou, G. K. Sakellariou, Y. Koutedakis, et D. Kouretas. 2010. "Ergogenic and antioxidant effects of spirulina supplementation in humans." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 42 (1):142-151. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181ac7a45.

- Kay, R. A. 1991. "Microalgae as food and supplement." *Critical reviews in food science and nutrition* 30 (6):555-573.
- Kay, R.A., et L.L. Barton. 1991. "Microalgae as food and supplement." *Critical reviews in food science and nutrition* 30 (6):555-573.
- Komárek, J., J. Kaštovský, J. Mareš, et J.R. Johansen. 2014. "Taxonomic classification of cyanoprokaryotes (cyanobacterial genera) 2014, using a polyphasic approach." *Preslia* 86:295-335.
- Koru, E. 2012. "Earth food *Spirulina* (*Arthrospira*): Production and quality standarts." Dans *Food additive*, édité par Yehia El-Samragy. : InTech, p.191-202.
- Krienitz, L., A. Ballot, K. Kotut, C. Wiegand, S. Pütz, J. S. Metcalf, G. A. Codd, et S. Pflugmacher. 2003. "Contribution of hot spring cyanobacteria to the mysterious deaths of Lesser Flamingos at Lake Bogoria, Kenya." *FEMS Microbiology Ecology* 43 (2):141-148. doi: 10.1016/S0168-6496(02)00387-2.
- Kwei, C. K., D. Lewis, K. King, W. Donohue, et B. A. Neilan. 2011. "Molecular classification of commercial *Spirulina* strains and identification of their sulfolipid biosynthesis genes." *Journal of Microbiology and Biotechnology* 21 (4):359-365. doi: 10.4014/jmb.1008.08016.
- Lawrence, J. F., B. Niedzwiadek, C. Menard, B. P. Lau, D. Lewis, T. Kuper-Goodman, S. Carbone, et C. Holmes. 2001. "Comparison of liquid chromatography/mass spectrometry, ELISA, and phosphatase assay for the determination of microcystins in blue-green algae products." *Journal of AOAC International* 84 (4):1035-1044.
- Le, T. M., A. C. Knulst, et H. Röckmann. 2014. "Anaphylaxis to *Spirulina* confirmed by skin prick test with ingredients of spirulina tablets." *Food and Chemical Toxicology* 74:309-310. doi: 10.1016/j.fct.2014.10.024.
- Lee, A. N., et V. P. Werth. 2004. "Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements." *Archives of Dermatology* 140 (6):723-727. doi: 10.1001/archderm.140.6.723.
- Leema, J. T., R. Kirubakaran, N. V. Vinithkumar, P. S. Dheenani, et S. Karthikayulu. 2010. "High value pigment production from *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* cultured in seawater." *Bioresource Technology* 101 (23):9221-7. doi: 10.1016/j.biortech.2010.06.120.
- Manali, K. M., R. Arunraj, T. Kumar, et M. Ramya. 2016. "Detection of microcystin producing cyanobacteria in spirulina dietary supplements using multiplex HRM quantitative PCR." *Journal of Applied Phycology*:1-8. doi: 10.1007/s10811-016-1011-4.
- Marcel, A. K., L. G. Ekali, S. Eugene, O. E. Arnold, E. D. Sandrine, D. vor der Weid, E. Gbaguidi, J. Ngogang, et J. C. Mbanya. 2011. "The effect of *Spirulina platensis* versus soybean on insulin resistance in HIV-infected patients: A randomized pilot study." *Nutrients* 3 (7):712-724. doi: 10.3390/nu3070712.
- Marles, R. J., M. L. Barrett, J. Barnes, M. L. Chavez, P. Gardiner, R. Ko, G. B. Mahady, T. L. Dog, N. D. Sarma, G. I. Giancaspro, M. Sharaf, et J. Griffiths. 2011. "United states pharmacopeia safety evaluation of spirulina." *Critical reviews in food science and nutrition* 51 (7):593-604. doi: 10.1080/10408391003721719.
- Martinez-Galero, E., R. Perez-Pasten, A. Perez-Juarez, L. Fabila-Castillo, G. Gutierrez-Salmean, et G. Chamorro. 2016. "Preclinical antitoxic properties of *Spirulina* (*Arthrospira*)."
- Pharm Biol* 54 (8):1345-53. doi: 10.3109/13880209.2015.1077464.
- Mazokopakis, E. E., C. M. Karefilakis, A. N. Tsartsalis, A. N. Milkas, et E. S. Ganotakis. 2008. "Acute rhabdomyolysis caused by spirulina (*Arthrospira platensis*)."
- Phytomedicine* 15 (6-7):525-527. doi: 10.1016/j.phymed.2008.03.003.
- Mazokopakis, E. E., M. G. Papadomanolaki, A. A. Foustieris, D. A. Kotsiris, I. M. Lampadakis, et E. S. Ganotakis. 2014. "The hepatoprotective and hypolipidemic effects of spirulina (*Arthrospira platensis*) supplementation in a Cretan population with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective pilot study." *Annals of Gastroenterology* 27 (4):387-394.

- McCarron, P., A. C. Logan, S. D. Giddings, et M. A. Quilliam. 2014. "Analysis of beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) in spirulina-containing supplements by liquid chromatography-tandem mass spectrometry." *Aquat Biosyst* 10:5. doi: 10.1186/2046-9063-10-5.
- McCarty, M. F. 2007. "Clinical potential of spirulina as a source of phycocyanobilin." *Journal of Medicinal Food* 10 (4):566-570. doi: 10.1089/jmf.2007.621.
- Melina, V., W. Craig, et S. Levin. 2016. "Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets." *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 116 (12):1970-1980. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.025.
- Miczke, A., M. Szulińska, R. Hansdorfer-Korzon, M. Kręgielska-Narozna, J. Suliburska, J. Walkowiak, et P. Bogdański. 2016. "Effects of spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: A doubleblind, placebo-controlled, randomized trial." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 20 (1):150-156.
- Misbahuddin, M., A. Maidul Islam, S. Khandker, Mahmud Ifthaker Al, N. Islam, et Anjumanara. 2006. "Efficacy of spirulina extract plus zinc in patients of chronic arsenic poisoning: A randomized placebo-controlled study." *Clinical Toxicology* 44 (2):135-141. doi: 10.1080/15563650500514400.
- Muller-Feuga, A., O. Pulz, et D. Brault. 2004. "La production de microalgues en conditions contrôlées." *Algorythme* 66 (2):4-6.
- Nakaya, N., Y. Homma, et Y. Goto. 1988. "Cholesterol lowering effect of spirulina." *Nutrition reports international* 37:1329-1337.
- Ngo-Matip, M. E., C. A. Pieme, M. Azabji-Kenfack, B. M. Moukette, E. Korosky, P. Stefanini, J. Y. Ngogang, et C. M. Mbofung. 2015. "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." *Nutrition Journal* 14 (1). doi: 10.1186/s12937-015-0058-4.
- Niu, J. F., G. C. Wang, X. Z. Lin, et B. C. Zhou. 2007. "Large-scale recovery of C-phycocyanin from *Spirulina platensis* using expanded bed adsorption chromatography." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 850 (1-2):267-76. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.11.043.
- OMS. 2003. "Cyanobacterial toxins: Microcystin-LR in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality." *WHO/SDE/WSH/03.04/57*.
- Ortelli, D., P. Edder, E. Cognard, et P. Jan. 2008. "Fast screening and quantitation of microcystins in microalgae dietary supplement products and water by liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry." *Analytica Chimica Acta* 617 (1-2):230-237. doi: 10.1016/j.aca.2008.03.033.
- Ötleş, S., et R. Pire. 2001. "Fatty acid composition of *Chlorella* and *Spirulina* microalgae species." *Journal of AOAC International* 84 (6):1708-1714.
- Palla, J. C., et F. Busson. 1969. "Carotenoids of *Spirulina platensis* (Gom.) Geitler (Cyanophyceae)." *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Académie des Sciences. Serie D: Sciences naturelles* 269 (17):1704-1707.
- Pankaj, P. P. 2015. "Efficacy of *Spirulina platensis* in improvement of the reproductive performance and easing teratogenicity in hyperglycemic albino mice." *Indian J Pharmacol* 47 (4):430-5. doi: 10.4103/0253-7613.161271.
- Park, H. J., Y. J. Lee, H. K. Ryu, M. H. Kim, H. W. Chung, et W. Y. Kim. 2008. "A randomized double-blind, placebo-controlled study to establish the effects of spirulina in elderly Koreans." *Annals of Nutrition and Metabolism* 52 (4):322-328. doi: 10.1159/000151486.
- Petrus, M., L. Assih, B. Horen, P. Lapebie, A. Trigatti, R. Culerrier, A. Barre, P. Rouge, et G. Dutau. 2010. "First case of allergy to spiruline in a 13-year-old child." *Revue Francaise d'Allergologie* 50 (5):470-472. doi: 10.1016/j.reval.2010.06.011.
- Petrus, M., R. Culerrier, M. Campistron, A. Barre, et P. Rougé. 2010. "First case report of anaphylaxis to spirulin: Identification of phycocyanin as responsible allergen." *Allergy*:

- European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 65 (7):924-925. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02257.x.
- Piccolo, A. 2011. "Spirulina, a livelihood and a business venture - Report SF/2011/16 " *Indian Ocean Commission - SmartFish Program*.
- Quillet, M. 1975. "Carbohydrates synthesized by the spirulines." *Annales de la nutrition et de l'alimentation* 29 (6):553-561.
- Rawn, D. F. K., B. Niedzwiadek, B. P. Y. Lau, et M. Saker. 2007. "Anatoxin-a and its metabolites in blue-green algae food supplements from Canada and Portugal." *Journal of Food Protection* 70 (3):776-779.
- Rellán, S., J. Osswald, M. Saker, A. Gago-Martinez, et V. Vasconcelos. 2009. "First detection of anatoxin-a in human and animal dietary supplements containing cyanobacteria." *Food and Chemical Toxicology* 47 (9):2189-2195. doi: 10.1016/j.fct.2009.06.004.
- Rutkowski, M., et K. Grzegorzczak. 2012. "Adverse effects of antioxidative vitamins." *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 25 (2):105-121. doi: 10.2478/S13382-012-0022-x.
- Rzyski, P., P. Niedzielski, N. Kaczmarek, T. Jurczak, et P. Klimaszyk. 2015. "The multidisciplinary approach to safety and toxicity assessment of microalgae-based food supplements following clinical cases of poisoning." *Harmful Algae* 46:34-42. doi: 10.1016/j.hal.2015.05.003.
- Samuels, R., U. V. Mani, U. M. Iyer, et U. S. Nayak. 2002. "Hypocholesterolemic effect of spirulina in patients with hyperlipidemic nephrotic syndrome." *Journal of Medicinal Food* 5 (2):91-96.
- Sandau, E., P. Sandau, et O. Pulz. 1996. "Heavy metal sorption by microalgae." *Acta Biotechnologica* 16 (4):227-235. doi: 10.1002/abio.370160402.
- Santillan, C. 1982. "Mass production of spirulina." *Experientia* 38 (1):40-43. doi: 10.1007/BF01944524.
- Sarada, R., M. G. Pillai, et G. A. Ravishankar. 1999. "Phycocyanin from *Spirulina* sp: Influence of processing of biomass on phycocyanin yield, analysis of efficacy of extraction methods and stability studies on phycocyanin." *Process Biochemistry* 34 (8):795-801. doi: 10.1016/S0032-9592(98)00153-8.
- Selmi, C., P. S. C. Leung, L. Fischer, B. German, C. Y. Yang, T. P. Kenny, G. R. Cysewski, et M. E. Gershwin. 2011. "The effects of spirulina on anemia and immune function in senior citizens." *Cellular and Molecular Immunology* 8 (3):248-254. doi: 10.1038/cmi.2010.76.
- Sili, C., G. Torzillo, et A. Vonshak. 2012. "*Arthrospira (Spirulina)*." Dans *Ecology of Cyanobacteria II: Their Diversity in Space and Time*, édité par B. A. Whitton, 677-705.
- Simpore, J., F. Kabore, F. Zongo, D. Dansou, A. Bere, S. Pignatelli, D. M. Biondi, G. Ruberto, et S. Musumeci. 2006. "Nutrition rehabilitation of undernourished children utilizing spiruline and misola." *Nutrition Journal* 5. doi: 10.1186/1475-2891-5-3.
- Svrcek, C., et D. W. Smith. 2004. "Cyanobacteria toxins and the current state of knowledge on water treatment options: A review." *Journal of Environmental Engineering and Science* 3 (3):155-185. doi: 10.1139/S04-010.
- Torres-Duran, P. V., A. Ferreira-Hermosillo, et M. A. Juárez-Oropeza. 2007. "Antihyperlipemic and antihypertensive effects of *Spirulina maxima* in an open sample of mexican population: A preliminary report." *Lipids in Health and Disease* 6. doi: 10.1186/1476-511X-6-33.
- Torres-Durán, P. V., A. Ferreira-Hermosillo, A. Ramos-Jiménez, R. P. Hernández-Torres, et M. A. Juárez-Oropeza. 2012. "Effect of *Spirulina maxima* on postprandial lipemia in young runners: A preliminary report." *Journal of Medicinal Food* 15 (8):753-757. doi: 10.1089/jmf.2011.0309.
- Turpin, M.P.J.F. 1827. "Observations sur quelques productions marines, qui avoient été considérées, les unes, comme des Animalcules isolés, les autres, comme des agrégations filamenteuses d'animalcules analogues aux premiers - Spiruline oscillarioïde " Dans *Mémoires du Museum d'Histoire Naturelle*, 309-310. Paris 15.

- USP. 2015. *United States pharmacopeia dietary supplements compendium*. Traduit par. Edité.
- Vardaka, E., K. A. Kormas, M. Katsiapi, S. Genitsaris, et M. Moustaka-Gouni. 2016. "Molecular diversity of bacteria in commercially available "Spirulina" food supplements." *PeerJ* 2016 (1). doi: 10.7717/peerj.1610.
- Vicat, J. P., J. C. Doumnang Mbaigane, et Y. Bellion. 2014. "Contents of macromineral and trace elements in spirulina (*Arthrospira platensis*) from France, Chad, Togo, Niger, Mali, Burkina-Faso and Central African Republic." *Comptes Rendus - Biologies* 337 (1):44-52. doi: 10.1016/j.crv.2013.11.004.
- Vichi, S., P. Lavorini, E. Funari, S. Scardala, et E. Testai. 2012. "Contamination by Microcystis and microcystins of blue-green algae food supplements (BGAS) on the italian market and possible risk for the exposed population." *Food and Chemical Toxicology* 50 (12):4493-4499. doi: 10.1016/j.fct.2012.09.029.
- Vonshak, A., S. Boussiba, A. Abeliovich, et A. Richmond. 1983. "Production of spirulina biomass: Maintenance of monoalgal culture outdoors." *Biotechnology and Bioengineering* 25 (2):341-349. doi: 10.1002/bit.260250204.
- Vonshak, A., et A. Richmond. 1988. "Mass production of the blue-green alga spirulina: An overview." *Biomass* 15 (4):233-247. doi: 10.1016/0144-4565(88)90059-5.
- Wang, J., Y. Wang, Z. Wang, L. Li, J. Qin, W. Lai, Y. Fu, P. M. Suter, R. M. Russell, M. A. Grusak, G. Tang, et S. Yin. 2008. "Vitamin A equivalence of spirulina β -carotene in Chinese adults as assessed by using a stable-isotope reference method." *American Journal of Clinical Nutrition* 87 (6):1730-1737.
- Watanabe, F. 2007. "Vitamin B12 sources and bioavailability." *Experimental Biology and Medicine* 232 (10):1266-1274. doi: 10.3181/0703-MR-67.
- Watanabe, F., H. Katsura, S. Takenaka, T. Fujita, K. Abe, Y. Tamura, T. Nakatsuka, et Y. Nakano. 1999. "Pseudovitamin B12 is the predominant cobamide of an algal health food, spirulina tablets." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 47 (11):4736-4741. doi: 10.1021/jf990541b.
- Winter, F. S., F. Emakam, A. Kfutwah, J. Hermann, M. Azabji-Kenfack, et M. B. Krawinkel. 2014. "The Effect of *Arthrospira platensis* capsules on CD4 T-Cells and antioxidative capacity in a randomized pilot study of adult women infected with human immunodeficiency virus not under HAART in Yaoundé, Cameroon." *Nutrients* 6 (7):2973-2986. doi: 10.3390/nu6072973.
- Yakoot, M., et A. Salem. 2012. "Spirulina platensis versus silymarin in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. A pilot randomized, comparative clinical trial." *BMC Gastroenterology* 12. doi: 10.1186/1471-230X-12-32.
- Yamani, E., J. Kaba-Mebri, C. Mouala, G. Gresenguet, et J. L. Rey. 2009. "Use of spirulina supplement for nutritional management of HIV-infected patients: Study in Bangui, Central African Republic." *Medecine Tropicale* 69 (1):66-70.
- Yu, F. Y., B. H. Liu, H. N. Chou, et F. S. Chu. 2002. "Development of a sensitive ELISA for the determination of microcystins in algae." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50 (15):4176-4182. doi: 10.1021/jf0202483.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL NUTRIVIGILANCE

Président

M. Alexandre MACIUK – MCU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine générale

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Raphaële LE GARREC – MCU (Université de Bretagne occidentale) – Spécialité : toxicologie

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Dominique Angèle VUITTON – Retraîtée, PU-PH (Université de Franche Comté) – Spécialités : allergologie, hépato-gastro-entérologie

M. Bernard WENIGER – Retraité, MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

M. Jean-Fabien ZAZZO – PH (Hôpital Antoine Bécère) – Spécialités : médecine générale, nutrition

RAPPORTEURS

M. Xavier BIGARD – PR honoraire – (Service de santé des armées) – Spécialités : physiologie de l'exercice, biologie musculaire et nutrition

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent avis ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES « Nutrition humaine » – 2015-2018

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

Mme Catherine ATLAN – Médecin (Centre Hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : endocrinologie, maladies métaboliques

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Marie-Christine BOUTRON-ROUULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH (AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique 0901) – Spécialités : épidémiologie, immunologie, nutrition infantile, femmes enceintes et protéines

M. Olivier BRUYERE – PU (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, ostéoporose

Mme Blandine DE LAUZON-GUILLAIN – CR (Inserm, CRESS, Villejuif) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Anne GALINIER – MCU-PH (Université Paul Sabatier - CHU de Toulouse) – Spécialités : métabolisme du tissu adipeux/obésité, physiopathologie

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – MCU (Université d'Auvergne) – Spécialité : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Catherine MICHEL – CR (Inra, UMR Inra / Université, Nantes) – Spécialités : nutrition infantile, microbiote intestinal, fermentations coliques, probiotiques.

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique

Mme Jara PEREZ-JIMENEZ – Chercheur contractuel (ICTAN – CSIC, Madrid) – Spécialités : micro-constituants, nutrition et pathologies, biodisponibilité

M. Sergio POLAKOF – CR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, métabolisme énergétique

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emilie Durkheim) – Spécialités : allergologie

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Luc TAPPY – PU-PH (Université de Lausanne) – Spécialités : endocrinologie, métabolisme des glucides

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Charlotte LEGER – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Mme Nathalie ARNICH – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des risques liés aux aliments – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADE – DER

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Fédération des Spiruliniers de France (FSF)

Mme Nathalie DE POIX – Présidente de la FSF

M. Emmanuel GORODETZKY – Administrateur et membre fondateur de la FSF

M. Vincent RIOUX – Administrateur et membre fondateur de la FSF

ANNEXE 2

Compte rendu de l'audition de la Fédération des Spiruliniers de France (FSF)

L'Anses remercie les participants de s'être rendus disponibles et rappelle le contexte de cette audition. L'Agence s'est autosaisie suite à la réception de signalements d'effets indésirables de différents types suspectés d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline. L'expertise en cours consiste en une analyse des signalements parvenus à l'agence, ainsi qu'en une analyse de la bibliographie existante. Afin de recueillir des informations sur les modes de production en France, l'Anses a souhaité rencontrer la Fédération des Spiruliniers de France (ci-après désignée « la Fédération »).

En vue de la préparation des échanges, plusieurs questions lui ont été adressées. La Fédération est invitée à ajouter tout autre élément qu'elle juge utile de porter à la connaissance de l'Agence.

L'Anses souhaite connaître le nombre d'adhérents à la Fédération et le nombre de producteurs non adhérents le cas échéant, ainsi que le tonnage annuel de spiruline en France.

La Fédération compte 160 adhérents, tous installés en métropole ; il n'y a pas d'adhésion formulée en Outre-Mer. Elle estime le nombre de producteurs non adhérents à une cinquantaine. Les producteurs adhérents à la Fédération produisent au total 30 à 35 tonnes de spiruline par an. Cette offre ne couvre pas la demande.

L'Anses demande quelles sont les conditions de production et s'il existe un cahier des charges ou une charte.

La Fédération possède une charte qui fait référence au guide de bonnes pratiques d'hygiène (GBPH). Ce dernier indique que la production doit se faire dans des bassins sous serre. Actuellement, il existe plusieurs types d'implantation. Les opérations de récolte, pressage, mise en forme et séchage de la spiruline sont effectuées soit dans la serre de production soit dans un local séparé. La Fédération n'utilise pas de réacteur pour la production.

Elle attend la validation du GBPH. Elle propose une formation aux bonnes pratiques d'hygiène pour les nouveaux producteurs et un programme de formation continue composée de modules technique et de traçabilité. Trente producteurs ont déjà suivi une formation de ce type.

L'Anses souhaite savoir s'il y a des renouvellements complets des bassins ou si la culture se fait en continu.

La Fédération prévoit des renouvellements complets ou partiels, en hiver, ainsi que des mesures pour vérifier la qualité des milieux. Lors du renouvellement du milieu de culture, les bassins sont nettoyés et désinfectés.

L'Anses demande quelle est l'origine des souches et quelle est la fréquence des repiquages.

Plusieurs souches de l'espèce *Arthrospira platensis* sont cultivées ; leur dénomination est donnée en fonction de l'origine géographique où la spiruline a été prélevée. En France, sont cultivées des souches provenant du lac Paracas (Pérou), du lac Lonar (Inde) ou encore d'Ethiopie, du Tchad et de Madagascar.

Le laboratoire LIMNOLOGIE (Rennes) pratique l'isolement de souches à la demande du producteur. Il existe des formations de biologie et il est prévu, avec le CEVA (Centre d'Etude et de Valorisation des Algues), la mise en place d'une formation pour apprendre au producteur à isoler et conserver sa souche.

L'Anses demande si des contrôles qualité et des audits sont réalisés, à quelle fréquence et à quel stade de la production.

Les contrôles qualité (analyses microbiologiques, teneur en métaux lourds et en iode dans le produit fini, recherche de microcystines, contrôles pH...) sont effectués par les producteurs à plusieurs étapes de la production. Toutes les analyses sont effectuées dans des laboratoires partenaires de la Fédération (AQMC, LIMNOLOGIE). La fréquence des analyses est fixée par le producteur en fonction du volume de production, des lots identifiés et des résultats obtenus. Tous les ans, la Fédération se réunit pour mutualiser les résultats de ces contrôles avec les laboratoires partenaires.

La Fédération ajoute que le laboratoire LIMNOLOGIE fixe un taux de biomasse de spiruline à 99,6 % et qu'il est possible de retrouver d'autres cyanobactéries lors des contrôles. Le laboratoire LIMNOLOGIE constitue une photothèque des autres cyanobactéries pour les identifier. Si des cyanobactéries potentiellement toxiques sont identifiées, le producteur effectue un contrôle de microcystines. Les résultats des recherches de contaminants sont bons et varient de 10 % (pour les microcystines dans les produits finis : sur 39 analyses en ELISA en 2016, il y a eu 38 % de détections ($< 0,5 \mu\text{g/g}$)). En l'absence de réglementation, le GBPH propose la limite de $1 \mu\text{g/g}$. Cette limite reste à valider par les autorités lors de la lecture du GBPH. Selon les recommandations du GBPH, les lots supérieurs à $1 \mu\text{g/g}$ ne devraient pas être commercialisés.

Par ailleurs, 5 audits volontaires ont déjà été réalisés, pour le contrôle de la mise en application du GBPH.

L'Anses souhaite savoir quelle eau est utilisée, quels sont le traitement d'eau mis en œuvre et l'origine des intrants utilisés.

Les fermes sont approvisionnées en eau propre ou potable. Le GBPH précise les analyses à effectuer. L'eau potable est obligatoire à partir de l'étape de pressage. L'eau hors réseau de distribution est traitée par différents systèmes (ex : filtre à charbon actif, filtres UV...). Le GBPH fait référence à la Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 pour l'eau potable et au règlement (CE) 852/2004 qui définit l'eau propre.

Les intrants actuellement utilisés par la Fédération sont les intrants utilisés en agriculture. La Fédération a mis en tests actuellement de nouveaux intrants d'origine organique.

L'Anses interroge la Fédération sur les moyens de lutte contre les sources potentielles de contamination.

Le GBPH identifie les risques : chimiques, microbiologiques, physiques et allergènes. Le guide détermine plusieurs prérequis opérationnels à surveiller lors de la production (ex : respect de la chaîne du froid, présence de débris de verre...). Les contaminations bactériennes sont recherchées (*Listeria*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, coliformes thermotolérants, flore totale) avec application des seuils proposés dans le GBPH (avis CSHPF, règlement CE N°2073/2005 modifié, plus critères proposés par la FSF). Plusieurs mesures de maîtrises sont proposées par la

Fédération. La production ne nécessite pas de pesticide, ni de médicament, ni aucun autre produit ou traitement ou conservateur.

L'Anses demande quel est le statut des produits issus des producteurs de la Fédération, si la spiruline produite est exportée et quels sont les circuits de distribution.

Les adhérents de la Fédération produisent des brindilles, des paillettes et de la biomasse fraîche qui relèvent du domaine de l'aliment. En revanche, la Fédération n'est pas engagée sur la commercialisation de spiruline sous forme de comprimés, gélules ou poudres à destination de la fabrication de compléments alimentaires. Quelques adhérents cependant font faire à façon des comprimés agglomérés par des laboratoires agréés. Les AMM et la fabrication de comprimés, gélules ou poudre ne sont pas encadrées par la Fédération.

Par ailleurs, la spiruline produite par les membres de la Fédération n'est pas exportée mais peut être vendue par des producteurs transfrontaliers. Les circuits de distribution courts (vente directe) sont privilégiés. Les clients sont surtout des particuliers.

L'Anses souhaite savoir s'il existe une production d'extraits et si, le cas échéant, celle-ci est faite par les spiruliniers.

La Fédération indique qu'il n'existe pas de production d'extraits parmi ses adhérents.

L'Anses demande à la Fédération si elle a connaissance des attentes des consommateurs.

La Fédération ne met pas en œuvre de mesures publicitaires, dans la mesure où les allégations de santé relatives à la spiruline ne sont pas autorisées. Elle communique uniquement sur la composition de la spiruline produite et explique aux consommateurs qu'il s'agit d'un aliment et non d'un médicament, pour relativiser les bénéfices sanitaires mis en avant par la presse.

L'Anses souhaite savoir si la Fédération a des liens avec des organisations professionnelles diverses.

L'interlocuteur principal de la Fédération est la Direction des pêches maritimes et aquaculture. La Fédération a également des contacts avec la Direction générale de l'enseignement et de la recherche, ainsi qu'avec la Direction générale de l'alimentation, notamment pour le GBPH. Un projet de normalisation existe au niveau européen sur les algues en général ; la Fédération pourrait donc être amenée à interagir avec l'AFNOR. La fédération travaille avec la FNAB, dans le cadre du cahier des charges AB, et également dans le cadre du CASDAR avec le CEVA sur l'axe souche, des universités et centre de recherche.