

Cette synthèse bibliographique a été rédigée en anglais, par son auteur Dr Martin Ecker, en 2002.

Elle a été traduite de l'anglais au français par l'équipe rédactionnelle de l'information hospitalière : <http://www.informationhospitaliere.com/>

Cette traduction a été révisée par Muriel Cathaud Docteur es Sciences

Une mise à jour de cette synthèse bibliographique s'impose. Elle sera réalisée d'ici la fin de l'année 2006. En effet depuis 2002 un grand nombre de travaux ont été publiés dans des revues scientifiques.

Actions physiologiques de la microalgue *Chlorella vulgaris* décrites dans la littérature médicale

Introduction

Chlorella vulgaris est une algue eucaryote unicellulaire qui croît à la fois dans des conditions phototrophiques et mixotrophiques principalement en eau douce. Le critère taxinomique pour la détermination du genre *Chlorella* a été établi par Fott et al. [1].

Avec un diamètre cellulaire d'environ 5 µm, cette microalgue sphérique en dimensions est comparable aux globules rouges. Ce qui frappe particulièrement chez la *Chlorella* c'est sa grande vitesse de reproduction. Une cellule mère se divise en 4 cellules filles en 16 à 20 heures, ces cellules filles se divisant à leur tour dans les 16 à 20 heures suivantes de la même façon. Cela signifie que la *Chlorella vulgaris* possède l'un des plus grands potentiels pour la production de biomasse par unité de surface et de temps de toutes les plantes connues. En considérant ses propriétés de santé et ses propriétés nutritives uniques, il est facile de comprendre qu'à la fois les conditions de culture et d'application soient de nos jours également étudiées dans des régions qui ne sont traditionnellement pas connues pour leur consommation de microalgues. La *Chlorella* contient de grandes quantités de chlorophylles, d'acides aminés, d'acides nucléiques, d'enzymes, de lipides, de vitamines, de fibres et de minéraux. Avec jusqu'à 4 % de chlorophylle dans la masse sèche, *Chlorella vulgaris* a la teneur en chlorophylle la plus élevée de tous les nutriments connus. La gamme d'acides aminés (environ 40 à 50 % de masse sèche) couvre les 20 acides aminés protéinogènes et inclut les 8 acides aminés essentiels à l'être humain. Les lipides synthétisés par *Chlorella vulgaris* (10 à 15 % de masse sèche) se composent de plus de 80 % d'acides gras insaturés avec en majorité l'acide alpha-linolénique, jusqu'à plus de 30 %. Parmi les vitamines, la grande quantité de vitamines du groupe B mérite tout particulièrement d'être mentionnée. De plus, des vitamines avec des propriétés anti-oxydantes telles que la vitamine C, la vitamine A et le bêta-carotène en tant que précurseur de cette dernière sont également contenues en grande quantité dans *Chlorella vulgaris*.

L'hypothèse qu'une alimentation suffisante en acides gras insaturés et en antioxydants protège l'être humain des maladies coronariennes est largement acceptée. Mais les effets d'entretien et ceux protecteurs de la santé dus à la *Chlorella*

ne peuvent pas s'expliquer uniquement par la seule teneur en vitamines, lipides et acides aminés car l'apport journalier reste faible en consommation normale (pour les adultes, environ 3 grammes par jour sont recommandés). C'est la raison pour laquelle un grand nombre d'études se sont concentrées ces dernières années sur l'identification des constituants physiologiques efficaces. L'attention a principalement été portée sur un mélange d'acides nucléiques, de peptides et d'enzymes pouvant être obtenu par extraction avec de l'eau chaude ou froide, des cellules de la chlorella. Ce mélange est également désigné comme le "facteur de croissance de la chlorella" dans la littérature de vulgarisation scientifique. L'extrait ainsi que certains des constituants individuels isolés à partir de l'extrait montrent différentes actions stimulantes sur la santé, qui s'expliquent surtout par la stimulation du système immunitaire.

Dans la compilation qui suit, les actions physiologiques de base rapportées dans la littérature médicale sont résumées. Seuls les rapports d'études considérant des effets dépendants de la concentration ont été pris en compte. Les composés et constituants en concentration relativement élevée dans la chlorella ont été évalués séparément. En raison de la composition très complexe de la chlorella, la majeure partie des effets observés ne peut être attribuée aux constituants pris individuellement.

1. Interaction de Chlorella vulgaris avec le système immunitaire

1.1 Stabilisation contre les infections bactériennes

En se basant sur les observations que les personnes consommant des microalgues de façon régulière semblaient être plus résistantes contre les maladies infectieuses, la première recherche systématique a été réalisée sur ce phénomène au milieu des années soixante au Japon. Une étude sur le terrain avec un groupe d'environ 1000 soldats marins japonais sur une période de 95 jours a montré le résultat surprenant que les soldats du groupe d'essai qui recevaient quotidiennement 2 g de Chlorella vulgaris présentaient un risque significativement moindre (25 %) d'attraper un rhume (KASHIWA et al. [2]).

En 1973, KOJIMA et al. ont démontré l'action immunostimulante de la chlorella. Des extraits de chlorella ont été injectés à des rats et 24 heures plus tard des particules de charbon leur ont été injectées. KOJIMA et al. ont observé que la concentration de particules de charbon dans le sang diminue plus rapidement dans le groupe d'essai traité par la chlorella. L'examen des tissus des rats a démontré que les macrophages sont beaucoup plus actifs chez les rats traités par la chlorella que chez les rats du groupe témoin.

TANAKA et al. ont observé en 1986 que la résistance à Escherichia coli inoculé en intra péritonéale à des souris est améliorée par une administration intra péritonéale, intraveineuse ou sous-cutanée d'une fraction de poids moléculaire élevé et soluble dans l'eau extraite de Chlorella vulgaris (CVE). L'élimination de la bactérie de la rate des souris traitées par CVE a été augmentée, et cette élimination accrue a été liée à l'accélération de la génération de peroxyde et à la chimiokinèse dans les leucocytes polymorphonucléaires lors du traitement par CVE. L'effet d'amélioration a été détecté à des doses d'environ 2 mg / kg et lorsque les doses étaient administrées 1, 4 ou 7 jours avant l'infection [4]. L'administration par voie orale de CVE montre des

effets similaires, qui donnent certaines preuves de la stimulation de la défense cellulaire non spécifique. HASEGAWA et al. ont nourri des rats Fisher mâles avec 1000 mg de CVE / kg pendant 14 jours. Il a été inoculé aux rats 2,7.10⁸ d'Escherichia coli en intra péritonéale. Le nombre de bactéries a augmenté durant 1 à 6 h et a atteint son pic après 6 h, à la fois dans le groupe témoin et dans le groupe auquel le CVE avait été administré. Dans les deux groupes, le nombre de bactéries a diminué à un niveau indétectable en moins de 24 heures. Dans le groupe auquel le CVE a été administré, le nombre de bactéries viables dans chaque organe (rate, foie, cavité péritonéale et sang) est très significativement inférieur à celui du groupe témoin, alors que le nombre de leucocytes, en particulier les leucocytes polymorphonucléaires de la cavité péritonéale et du sang périphérique, conservent des niveaux plus élevés dans le groupe auquel le CVE a été administré [5]. Après une administration orale de CVE à des souris (20 mg / souris, 10 jours consécutifs), la résistance contre une infection intra péritonéale par Listeria monocytogènes a été améliorée. Le nombre de bactéries dans le groupe auquel le CVE a été administré est significativement plus bas à la fois dans la cavité péritonéale et dans la rate, que dans le groupe témoin. L'analyse FCM a révélé que les cellules g/d + Thy 1.2+ dans les cellules d'exsudat péritonéal (PEC) non-adhérentes et dans la rate des souris auxquelles le CVE a été administré ont augmenté de façon plus visible en nombre dans le premier stade au 3e ou 5e jour après l'infection comparées à celles des souris témoins. La proportion de cellules TCR a/b + Thy1.2+ T dans les PEC non-adhérentes du groupe témoin a augmenté de 13 % au jour 0 à 49 % dans le stade avancé au 10e jour après l'infection, tandis que la proportion chez les souris traitées par CVE a augmenté à 64 % à ce stade et est associée à une augmentation de la réponse DTH à la Listeria.

Les résultats suggèrent que **l'administration d'extrait de Chlorella vulgaris (CVE) augmente significativement l'immunité** produite par l'intermédiaire des cellules contre Listeria par l'augmentation des cellules g/d + T dans la première phase et l'augmentation des cellules a/b + T dans la phase avancée de l'infection par Listéria (HASEGAWA et al. [6]).

De plus, l'administration orale préventive de biomasse de Chlorella vulgaris (CVB) montre des effets sur l'immunité. DANTAS et al. ont démontré ces actions sur l'activité des cellules tueuses naturelles (cellules NK) de souris infectées avec une dose sub létale de Listeria monocytogènes viable. Le traitement par Chlorella vulgaris a produit une augmentation significative de l'activité des cellules NK à la fois chez des animaux non infectés et infectés par rapport aux animaux qui n'ont reçu que le placebo (eau). Lorsque la CVB a été administrée à des souris infectées, il y a eu une augmentation supplémentaire de l'activité des cellules NK qui est considérablement plus élevée que celle trouvée dans le groupe uniquement infecté. De plus, le traitement par CVB (50 et 500 mg/kg) des souris infectées avec une dose de 3.10⁵ bactéries / animal qui est létale pour tous les témoins non traités, a produit une protection en réponse à la dose qui a entraîné un taux de survie de respectivement 20 % et 55 % [7]. En outre, DANTAS et al. ont découvert que cette protection est due, au moins en partie, à une augmentation des unités formant colonie de granulocytes et de macrophages dans la moelle osseuse et à une augmentation de l'activité sérique stimulant les colonies par rapport au groupe témoin [8].

Les organismes qui ont un système immunitaire faible par exemple par l'application d'immunosuppresseurs peuvent également être protégés par l'administration de *Chlorella vulgaris* ou de CVE. Dans le cas de l'administration de CVE, KONISHI et al. [9] et HASEGAWA et al. [10] ont observé une accélération du rétablissement des leucocytes nucléaires polymorphes dans le sang périphérique de souris et de rats rendus neutropéniques par du cyclophosphamide. Le nombre de cellules génératrices de granulocytes / monocytes a augmenté rapidement dans la rate. Contrairement aux souris non traitées par CVE, les animaux traités par CVE ont montré une résistance accrue contre l'infection intra péritonéale par *E. coli*. Il paraît probable que le CVE active à la fois les leucocytes matures et les cellules génératrices hématopoïétiques dans la moelle osseuse. D'autres études de KONISHI et al. [11] soutiennent cette hypothèse. " L'administration sous-cutanée d'une glycoprotéine acide préparée à partir de CVE dans du 5-fluoro-uracile (5-FU) à des souris traitées a montré des effets protecteurs contre la myélosuppression et les infections indigènes.

L'administration de la glycoprotéine a fortement réduit la mortalité de souris sans tumeur auxquelles a été donnée une forte dose de 5-FU et a pu augmenter la valeur de la DL50 du 5-FU pour ces souris. Normalement, après un traitement avec du 5-FU, une infection indigène se développe en fonction de la déficience du système de défense de l'hôte. La glycoprotéine a réduit l'incidence des infections indigènes et cet effet est attribuable à l'accélération du rétablissement à partir d'une myélosuppression causée par le 5-FU. Un rétablissement précoce des cellules génératrices hématopoïétiques ou de cellules réagissant à l'interleukine 3 ou au facteur stimulant les colonies de granulocytes / macrophages, a été observé dans la moelle osseuse des souris traitées par la glycoprotéine. Lorsque la glycoprotéine a été administrée à des souris ayant une tumeur pendant le traitement par 5-FU, la glycoprotéine a prolongé la survie des souris sans affecter l'activité anti-tumorale du 5-FU. Il a de plus été montré que la **glycoprotéine elle-même exerce une action anti-tumorale**. Ces résultats suggèrent que la **glycoprotéine peut être bénéfique pour l'atténuation des effets secondaires de la chimiothérapie du cancer sans affecter l'activité anti-tumorale de l'agent chimiothérapeutique**. En termes d'actions, il est logique d'examiner les effets de la *Chlorella* sur des hôtes immunodéprimés.

HASEGAWA et al. ont proposé que l'administration préventive d'extrait de *Chlorella vulgaris* (CVE) peut être efficace dans le traitement d'infections opportunistes chez des patients immunodéficients en raison d'un rétrovirus. Il a montré que l'administration orale de la CVE rétablit la capacité de la souris ayant un syndrome murin d'immunodéficiences acquises (lors d'une infection par le virus murin de la leucémie LP-BM5) à éliminer *Listeria monocytogènes* en association avec une amélioration de la réponse immunitaire diminuée à *Listeria monocytogènes*. La réponse DTH à *Listeria monocytogènes* chez des souris traitées par CVE est considérablement plus élevée que dans le groupe témoin [12].

Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'à travers l'augmentation des réponses des cellules T auxiliaires de type 1 produisant l'interféron γ , ce dernier active les macrophages à produire de l'interleukine 12 et augmente de cette façon la défense de l'hôte contre *Listeria*. La sécrétion plus élevée d'interféron γ et les titres plus élevés de cytokine sont tous deux détectables (HASEGAWA et al. [13, 14].)

1.2 Protection contre les infections virales

IBUSHUKI et al. ont évalué l'action antivirale de l'extrait de *Chlorella vulgaris* (CVE), produite par l'intermédiaire de l'hôte, contre l'infection par le cytomégalovirus murin (MCMV) chez des souris ICR. Les souris traitées par 10 mg de CVE 3 jours et 1 jour avant l'épreuve du virus ont survécu à l'infection. L'action protectrice du CVE a été démontrée par une diminution des virus infectieux répliqués dans les organes cibles des souris traitées par CVE. Le CVE a également protégé les souris de lésions histopathologiques des organes cibles dues à l'infection par MCMV. Le niveau sérique de l'interféron et l'activité de la 2'5'-oligo-adénylate (2-5) synthétase ont tous deux été augmentés et sont supérieurs à ceux des souris témoins. L'activité naturelle tueuse des cellules de la rate, qui autrement est diminuée par une infection par MCMV létale, a été remarquablement augmentée chez les souris traitées par CVE. Ce qui est particulièrement remarquable est le fait que ni l'activité virulicide ni l'activité virostatique du CVE sur la MCMV n'ont été observées in vitro. La résistance induite par l'extrait de *Chlorella vulgaris* (CVE) semble être produite par l'intermédiaire de l'hôte [15].

1.3 Effets anti-tumoraux

La littérature précédemment citée montre que via l'administration de *Chlorella vulgaris*, à la fois sous forme d'algue (CVB) et d'extrait d'algue (CVE), une série d'actions immunostimulantes positives sont provoquées. Il semble que via l'activation de l'hématopoïèse et via l'accélération de la différenciation des cellules génératrices, l'immunité due aux cellules est augmentée, s'accompagnant d'une activité macrophage croissante. C'est la raison pour laquelle **les effets anti-tumoraux observés se produisent principalement via la stimulation des défenses propres du corps**. Mais des études récentes ont montré que *Chlorella vulgaris* produit également des substances comme les stérols [16] et les glycéroglycolipides [17] avec une **activité anti-tumorale directe**. Sous forme à la fois d'administration orale de CVB (TANAKA et al. [18, 19]) et d'injection intrapéritonéale de CVE (KONISHI et al. [20]) chez des souris auxquelles des cellules tumorales Meth-A ont été inoculées, la durée de survie est prolongée de façon frappante. Les souris traitées par CVB et CVE montrent une immunité concomitante spécifique de l'antigène produite par l'intermédiaire des cellules T cytotatiques, mais non pas par les cellules T cytotoxiques. Les cellules tueuses naturelles ne semblent pas contribuer à la résistance anti-tumorale dans ce système. NODA et al. ont réussi à montrer qu'une glycoprotéine de haut poids moléculaire qui peut être isolée en grande quantité à partir d'extrait de *Chlorella vulgaris* (CVE), produit l'effet anti-tumoral précédemment décrit.

Pour les expériences de criblage, 5.10⁶ cellules de fibrosarcome Meth A induit par le méthylcholanthrène d'origine BALB / c ont été inoculées par voie sous-cutanée dans les flancs droit et gauche de souris âgées de 8 à 12 semaines. Chaque fraction de glycoprotéine (2 / 10 / 50 mg / kg) a été injectée dans la tumeur du flanc droit 5 fois tous les deux jours à partir du 2^e jour pour évaluer l'activité anti-tumorale par rapport aux deux tumeurs, 8, 10 et 12 jours après l'inoculation de la tumeur. L'activité anti-

tumorale a été déterminée comme étant le produit du plus long et du plus court diamètre de tumeur en croissance ellipsoïde sur la peau. Il a été possible d'identifier la fraction de glycoprotéine qui inhibe totalement la croissance de la tumeur. (dose de 10 mg /kg par injection). La substance la plus active s'est trouvée être une glycoprotéine avec un poids moléculaire de 63 000 amu. Elle contient 65 % de glucides, principalement du D-galactose, et 35 % de protéines. La partie protéique a été déterminée et contenait 15 acides aminés. Il a été montré que la partie protéique était responsable de l'activité anti-tumorale [21]. L'activité anti-tumorale était stable après le passage en autoclave à 121° C pendant 30 min et même après un traitement à l'HCl 1 M à 80 °C durant 1 h, l'activité anti-tumorale n'a pas diminué. L'action anti-tumorale observée était comparable aux effets de certains autres modificateurs de réponses biologiques déjà déterminés tels que l'OK - 432 (OKAMOTO et al., préparé à partir de *Streptococcus pyogenes* [22]) et le PSK (TSUKAGOSHI et al., préparé à partir de *Coriolus versicolor* [23]) et parfois plus forte que celle de la dose standard d'OK - 432 (NODA et al.[24]). Les modificateurs de réponses biologiques isolés à partir de tissus végétaux et de produits bactériens montrent des actions anti-tumorales non spécifiques et produites par l'intermédiaire des cellules T. L'action induite par les fractions de glycoprotéine extraite à partir de *Chlorella vulgaris* pourrait dépendre d'un mécanisme produit par l'intermédiaire des cellules T d'une manière spécifique de l'antigène [24, 19].

TANAKA et al. ont montré que la glycoprotéine décrite présentait une action anti-tumorale contre à la fois des métastases spontanées et induites expérimentalement chez la souris. La potentialisation immunitaire anti-métastatique a été observée chez des souris euthymiques mais pas chez des souris nues athymiques. Ce fait est également une indication d'un mécanisme produit par l'intermédiaire des cellules T. Il semble que l'extrait de glycoprotéine provoque une activation des cellules T dans les ganglions lymphatiques périphériques des souris ayant une tumeur [25].

1.4. Réparation de lésions d'irradiation

En ce qui concerne l'activation mentionnée plus haut des cellules génératrices hématopoïétiques et les effets observés chez des rats traités au cyclophosphamide, il est logique d'étudier les effets de CVE / CVB sur des organismes ayant subis des lésions par irradiation. ROTKOVSKA et al. ont montré qu'après une injection sous-cutanée, intra péritonéale et intramusculaire de CVE, le nombre de cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse et la rate des souris augmentent, comme elles le fait après une irradiation. Après irradiation avec une dose létale de rayons gamma 24 heures après l'injection de CVE, un plus grand nombre de souris et de rats traités ont survécu par rapport aux non traités. Au premier jour après l'administration, le CVE protège contre l'action brève et prolongée de l'irradiation [26]. La résistance à l'irradiation observée s'accompagne d'un nombre croissant d'unités spléniques formant colonies dans la moelle osseuse et la rate et de leur activité croissante de prolifération. Le nombre de cellules formant des colonies de granulocytes - macrophages dans la moelle osseuse augmente et l'activité stimulant les colonies du sérum sanguin de la souris s'élève très rapidement après injection de la substance. Le rétablissement des pools d'unités formant colonies et des cellules formant les colonies de granulocytes - macrophages dans la moelle osseuse fémorale après irradiation s'effectue à une vitesse supérieure chez les animaux

traités par CVE que dans les groupes témoins (VACEK et al., [27], voir également DANTAS [7]).

Une protection comparable contre les lésions d'irradiation est également possible par administration orale de CVB. L'alimentation en CVB (400 mg / kg) en une, deux ou trois fois dans la journée pendant 28 jours à laquelle s'est ajoutée l'administration d'une dose au plus tard 0,4 h après l'irradiation ont procuré une radioprotection significative (SARMA et al.,[28]).

Des études sur l'effet des doses de CVB et des temps d'administration sur la protection contre l'irradiation ont montré des résultats optimaux lorsque la CVB (500 mg / kg) est administrée 1 h avant ou immédiatement après l'irradiation. Les DL50/30 pour les souris pré et post-traitées par CVB sont respectivement de 8,66 et 9,0 Gy, comparées à la valeur témoin de 7,8 Gy (SINGH et al., [29]).

Les effets ainsi décrits de stabilisation et de protection immunitaire ouvrent d'intéressantes possibilités pour l'application de CVB / CVE en tant que traitement prophylactique et thérapeutique des tumeurs malines.

Dans une étude sur deux ans de 20 patients présentant des gliomes malins, MERCHANT et al. [30] ont ajouté du CVB et du CVE au régime des patients pour observer les effets possibles sur leur système immunitaire, leur qualité de vie et la durée de leur survie. Le CVB / CVE est administré en plus du traitement normal par irradiation, par chimiothérapie et par des médicaments tels que des anti-convulsifs et des corticostéroïdes. Ils ont trouvé que le système immunitaire des patients, réduit par l'irradiation, la chimiothérapie et les médicaments, retrouve presque un niveau normal après l'administration de CVB / CVE.

1.5. Effets non spécifiques

Les articles suivants décrivent certains effets obtenus suite à l'usage de CVB / CVE. L'application topique de CVB (500 mg / kg . jour) durant les stades de péri, post ou péri et post initialisation de la genèse d'un papillome induite par le 7,12-diméthylbenz[a]anthracène, a considérablement modulé la charge tumorale de 5,00, 4,33 et 3,94 (groupe témoin 5,88), le nombre cumulatif de papillomes à 90, 78 et 67 (groupe témoin 106) et l'incidence en pourcentage de souris présentant des papillomes à 94, 90 et 89 (groupe témoin 100). La CVB en traitement seul ou durant les différents stades d'initialisation a considérablement augmenté les niveaux de sulfhydryl- et de glutathione S-transférase dans les tissus hépatiques et cutanés (SINGH et al., [31]). L'augmentation significative des niveaux hépatiques de sulfhydryl- et de la glutathione S-transférase est également détectable dans les systèmes fœtaux et néonataux après 14 jours de traitement par CVB de la souris en gestation ou allaitante. La modulation des niveaux d'enzymes hépatiques métabolisant les substances chimiques suggère un potentiel chimio-préventif de la CVB via le passage périnatal de constituants actifs et/ou de métabolites (SINGH et al., [32]). Pour l'évaluation de ces résultats ; il est également nécessaire de prendre en considération que suite à l'application de CVB, de grandes quantités de chlorophylle sont administrées. La chlorophylle possède des propriétés anti-génotoxiques (NEGISHI et al., [33];[34]) et anti-inflammatoires (SINGH et al., [35]). En raison de la petite taille de particule de la chlorella, l'application de la chlorophylle

se produit d'une manière très active et très disponible. TANAKA et al. [36] ont montré que l'administration orale de CVB provoque des effets prophylactiques nets dans des modèles d'ulcères par immobilisation en immersion dans l'eau, induits par le stress et induits par la cystamine.

MARCHANT et al. [37] ont rapporté dans une pré étude clinique les effets positifs de la complémentation nutritionnelle en CVB pour des patients avec un syndrome de fibromyalgie.

2. Maladies cardiovasculaires

Empiriquement des observations ont montré que la chlorella peut agir à réduire une tension artérielle forte, un taux de cholestérol élevé et prévenir l'artériosclérose. La raison de ces actions pourrait être la grande quantité d'acides gras insaturés associée à des antioxydants comme la chlorophylle, ainsi que l'équilibre unique de nutriments dans la CVB.

OKAMOTO et al. ont rapporté que lorsque des rats hypertendus ont été traités avec du CVE, leur tension artérielle a montré une diminution de 63 mm Hg une heure après l'administration intraveineuse et de 47 mm Hg deux heures après l'administration intra péritonéale. La tension artérielle normale de rats a également montré une chute de 32 mm Hg une heure après l'administration [38].

Les actions anti-lipidémique et anti-athérosclérotique de la CVB ont été étudiées par SANO et al., en utilisant des lapins mâles blancs japonais. Une charge d'un régime riche en cholestérol durant dix semaines a remarquablement augmenté les niveaux de cholestérol sérique total et de cholestérol bêta-lipoprotéique dans le sérum, provoquant une lésion aortique athéromateuse. Dans le groupe recevant la chlorella et auquel un régime riche en cholestérol contenant 1% de *Chlorella vulgaris* en poudre a été administré, l'augmentation des niveaux de cholestérol total et de cholestérol bêta-lipoprotéique a été supprimée. De plus, le développement des lésions aortiques athéromateuses a été considérablement inhibé. Le clofibrat utilisé comme témoin positif dans cette expérience n'a pas montré d'action inhibitrice [39]. Des effets similaires ont été observés après une administration orale de CVE à des rats nourris avec du cholestérol.

Les augmentations de lipides sériques ont été inhibées par l'alimentation en CVE et en CVB, presque au même degré. Les excrétions fécales de stéroïdes (cholestérol, acide désoxycholique et acide lithocholique) ont également été augmentées. Les auteurs ont conclu que l'alimentation en CVB / CVE inhibait l'absorption des stéroïdes exogènes et favorisait le renouvellement des acides biliaires dans le foie pour supprimer l'augmentation du taux de cholestérol sérique provoquée par l'administration d'un régime riche en cholestérol (SANO et al., [40]).

3. Détoxification

Chlorella vulgaris possède une paroi cellulaire à trois couches, principalement composée de cellulose et de chitine. Cette paroi possède de grandes propriétés adsorbantes vis-à-vis des xénobiotiques, par exemple les toxines organiques comme la dioxine ou les métaux lourds comme le mercure, le cadmium ou le plomb. Cela signifie que la chlorella a la capacité de fixer les métaux lourds, les pesticides et les toxines et d'en débarrasser le corps en les éliminant naturellement.

Bien que les articles de vulgarisation scientifique rapportent souvent la capacité de la chlorella à éliminer le **mercure** du corps, il n'y a pas de publication dans des revues médicales spécialisées concernant ce phénomène. En revanche, il est souvent

rapporté l'usage de la chlorella pour la décontamination des eaux usées polluées par des métaux lourds dans les articles de technologie environnementales (par exemple [41]; [42]; [43]). Par conséquent, il est possible de concevoir des processus d'adsorption similaires à la surface de la chlorella dans l'estomac et dans le tractus intestinal de sorte qu'il semble possible d'utiliser le CVB pour extraire le mercure du corps via les excréments fécaux.

Pour le **cadmium**, de tels processus sont documentés. HAGINO et al. ont découvert que la chlorella augmente l'excrétion de cadmium chez l'être humain. Les excréments fécaux et rénaux du cadmium sont toutes deux accélérés de 3 à 7 fois par l'administration de CVB chez des individus souffrant d'un empoisonnement au cadmium (maladie d'itaï-itaï) [44].

MORITA et al. rapportent l'accélération de l'excrétion de la **dioxine** chez des rats nourris à la dioxine par l'administration de CVB (régime à 10 % de chlorella). [45].

PORE et al. ont publié une étude dans laquelle la chlorella administrée à des rats a augmenté la vitesse de détoxification du **chlordécone** [46]. Il a été montré que la chlorella provoquait l'élimination de la toxine du corps plus de deux fois plus vite que dans le groupe témoin.

4. Prévention de maladies liées à des carences

En raison des propriétés nutritionnelles uniques et de la haute valence biologique de *Chlorella vulgaris*, une consommation exclusive de cette microalgue ne peut entraîner de carence.

Une prise quotidienne de 3g est recommandée pour un adulte de taille moyenne mais elle est bien entendu insuffisante pour assurer son alimentation complète. Cette dose n'a de sens qu'en complémentarité dans un but de prévention des carences nutritionnelles.

Un rôle protecteur ou chimio protecteur important dans l'inhibition de la carcinogénèse par une prise continue et régulière de ce type de micronutriments est également largement acceptée (MARCHANT et al.[47]).

La dose recommandée de 3 g par jour de *Chlorella* qui contient près de 2,5 mg / kg de vitamine B12 procure à l'organisme plusieurs fois sa dose journalière nécessaire. La *Chlorella* apparaît donc comme une complémentarité alimentaire indispensable aux personnes anémiques, anorexiques ou aux personnes qui ne consomment jamais de viande.

RAUMA et al. ont montré dans une étude sur deux ans que l'alimentation des végétariens peut être suffisamment suppléée avec de la vitamine B12 biodisponible par administration orale de CVB [48].

MATSUURA et al. ont montré que les rats avec une anémie de carence en fer se rétablissaient par l'administration de CVB [49].

5. Littérature

- [1] Fott, B., Novakova, M.: Studies in Phytology; Academia, Prag 1969, pp 10 - 74
- [2] Kashiwa, Y., Tanaka, Y.: Effect of Chlorella on the changes in the body weight and rate of catching cold of the 1966 training fleet crew; Reported at the Japan Medical Science Meeting, Nagoya, Japan 1966
- [3] Kojima, M., Kasajima, T., Imai, S., Kobayashi, M., Dobashi, M., Uemura, T.: A new Chlorella polysaccharide and its accelerating effect on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system; Recent Adv. R.E.S. Res. 1973, 13, 101
- [4] Tanaka K., Koga, T., Konishi, F., Nakamura, M., Mitsuyama, M., Himeno, K., Nomoto, K.: Augmentation of host defense by a unicellular green alga, Chlorella vulgaris, to Escherichia coli infection; Infect. Immun. 1986, 53 (2), 267
- [5] Hasegawa, T., Tanaka, K., Ueno, K., Ueno, S., Okuda, M., Yoshikai, Y., Nomoto, K.: Augmentation of the resistance against Escherichia coli by oral administration of hot water extract of Chlorella vulgaris in rats; Int. J. Immunopharmacol. 1989, 11(8), 971
- [6] Hasegawa, T., Okuda, M., Nomoto, K., Yoshikai, Y.: Augmentation of the resistance against Listeria monocytogenes by oral administration of a hot water extract of Chlorella vulgaris in mice; Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1994, 16(2), 191
- [7] Dantas, DC., Kaneno, R., Queiroz, ML.: The effect of Chlorella vulgaris in the protection of mice infected with Listeria monocytogenes. Role of natural killer cells. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1999, 21(3), 609
- [8] Dantas, DC., Queiroz, ML.: Effects of chlorella vulgaris on bone marrow pregenitor cells of mice infected with Listeria monocytogenes. Int. J. Immunopharmacol. 1999, 21(8), 499
- [9] Konishi, F., Tanaka, K., Kumamoto, S., Hasegawa, T., Okuda, M., Yano, I., Yoshikai, Y., Nomoto, K.: Enhanced resistance against Escherichia coli infection by subcutaneous administration of the hot-water extract of Chlorella vulgaris in cyclophosphamid -treated mice. Cancer Immunol. Immunother. 1990; 32(11) 1
- [10] Hasegawa, T., Yoshikai, Y., Okuda, M., Nomoto, K.: Accelerated restoration of the leukocyte number and augmented resistance against Escherichia coli in cyclophosphamid - treated rats orally administered with a hot water extract of Chlorella vulgaris; Int. J. Immunopharmacol. 1990, 12(8), 883

- [11] Konishi, F., Mitsuyama, M., Okuda, M., Tanaka, K., Hasegawa, T., Nomoto, K.: Protective effect of an acidic glycoprotein obtained from culture of *Chlorella vulgaris* against myelosuppression by 5-fluorouracil; *Cancer Immunol. Immunother.* 1996, 42, 268
- [12] Hasegawa, T., Okuda, M., Hiromatsu, K., Nomoto, K., Yoshikai, Y.: Hot water extracts of *Chlorella vulgaris* reduce opportunistic infection with *Listeria monocytogenes* in C57BL/6 mice infected with LP-BM% murine leukemia viruses; *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17(6), 505
- [13] Hasegawa, T., Kimura, Y., Hiromatsu, K., Kobayashi, N., Yamada, A., Makino, M., Okuda, M., Sano, T., Nomoto, K., Yoshikai, K.: Effect of hot water extract of *Chlorella vulgaris* on cytokine expression patterns in mice with murine acquired immunodeficiency syndrome after infection with *Listeria monocytogenes*; *Immunopharmacology* 1997, 35(3), 273
- [14] Hasegawa, T., Ito, K., Ueno, S., Kumamoto, S., Ando, Y., Yamada, A., Nomoto, K., Yaunobu Y.: Oral administration of hot water extracts of *Chlorella vulgaris* reduces IgE production against milk casein in mice; *Int. J. Immunopharmacol.* 1999, 21(5), 311
- [15] Ibusuki, K., Minamishima, Y.: Effect of *Chlorella vulgaris* extracts on murine cytomegalovirus infections; *Nat. Immun. Cell Growth. Regul.* 1990, 9(2), 121
- [16] Yasukawa, K., Akihisa, T., Kanno, H., Kaminaga, T., Izumida, M., Sakoh, T., Tamura, T., Takido, M.: Inhibitory effects of sterols isolated from *Chlorella vulgaris* on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate - induced inflammation and tumor promotion in mouse skin; *Biol. Pharm. Bull.* 1996, 19(4), 573
- [17] Morimoto, T., Nagatsu, A., Muratami, N., Sakakibara, J., Tokuda, H., Nishino, H., Iwashima, A.: Anti-tumor-promoting glyceroglycolipids from the green alga, *Chlorella vulgaris*; *Phytochemistry* 1995, 40(5), 1433
- [18] Tanaka, K., Konishi, F., Himeno, K., Taniguchi, K., Nomoto, K.: Augmentation of antitumor resistance by strain of unicellular green algae, *Chlorella vulgaris*; *Cancer Immunol. Immunother.* 1984, 17(2), 90
- [19] Tanaka, K., Tomita, Y., Tsuruta, M., Konishi, F., Okuda, M., Himeno, K., Nomoto, K.: Oral administration of *Chlorella vulgaris* augments concomitant antitumor immunity; *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1990, 12(2), 277
- [20] Konishi, F., Tanaka, K., Himeno, K., Taniguchi, K., Nomoto, K.: Antitumor effect induced by a hot water extract of *Chlorella vulgaris* (CE): resistance to Meth-A tumor growth mediated by CE - induced polymorphonuclear leukocytes; *Cancer Immunol. Immunother.* 1985, 19(2), 73

- [21] Noda, K., Ohno, N., Tanaka, K., Kamiya, N., Okuda, M., Yadomae, T., Nomoto, K., Shoyama, Y.: A water-soluble antitumor glycoprotein from *Chlorella vulgaris*; *Planta Med.* 1996, 62(5), 423
- [22] Okamoto, M., Kaji, R., Kasetani, H., Yoshida, H., Saito, M., Sato, M.: Purification and characterisation of interferon-gamma-inducing molecule of OK-432, a penicillin-killed streptococcal preparation, by monoclonal antibody neutralizing interferon-gamma-inducing activity of OK-432; *J. Immunother* 1993, 13(4) 232
- [23] Tsukagoshi, S., Hashimoto, Y., Fujii, G., Kobayashi, H., Nomoto, K., Orita, K.: Krestin (PSK); *Cancer Treat. Rev.* 1984, 11(2), 131
- [24] Noda, K., Ohno, N., Tanaka, K., Okuda, M., Yadomae, T., Nomoto, K., Shoyama, Y.: A new type of Biological Response Modifier from *Chlorella vulgaris* which needs protein moiety to show an antitumour activity; *Phytotherapy Research* 1998, 12(5) 309
- [25] Tanaka, K., Yamada, A., Noda, K., Hasegawa, T., Okuda, M., Shoyama, Y., Nomoto, K.: A novel glycoprotein obtained from *Chlorella vulgaris* strain CK22 shows antimetastatic immunopotential; *Cancer Immunol. Immunother.* 1998, 45(6), 313
- [26] Rotkowska, D., Vacek, A., Bartonickova, A.: The radioprotective aqueous extract from chlorococcal freshwater algae (*Chlorella kessleri*) in mice and rats; *Strahlenther. Onkol.* 1989, 165(11), 813
- [27] Vacek, A., Rotkowska, D., Bartonickova, A.: Radioprotektion of hemopoiesis conferred by aqueous extract from chlorococcal algae (Ivastimul) administered to mice before irradiation; *Exp. Hematol.* 1990, 18(3), 234
- [28] Sarma, L., Tiku, AB., Kesavan, PC., Ogaki, M.: Evaluation of radioprotective action of mutant (E-25) form of *Chlorella vulgaris* in mice; *J. Radiat. Res.* 1993, 34(4), 277
- [29] Singh, SP., Tiku, AB., Kesavan, PC.: Post-exposure radioprotection by *Chlorella vulgaris* (E-25) in mice; *Indian J. Exp. Boil.* 1995, 33(8), 612
- [30] Merchant, R., Rice, C., Young, H.: Dietary *Chlorella pyrenoidosa* for patients with malignant glioma: effects of immuno-competence, quality of life, and survival; *Phytotherapy Research* 1990, 4(6) 220
- [31] Singh, A., Singh, SP., Bamezai, R.: Inhibitory potential of *Chlorella vulgaris*(E-25) on mouse skin papillomagenesis and xenobiotic detoxikation system; *Anticancer Res.* 1999, 19(3A), 1887

- [32] Singh, A., Singh, SP., Bamezai, R.: Perinatal influence of *Chlorella vulgaris* (E-25) on hepatic drug metabolizing enzymes and lipid peroxidation: *Anticancer Res.* 1998, 18(3A), 1509
- [33] Negishi, T., Arimoto, S., Nishizaki, C., Hayatsu, H.: Inhibitory effect of chlorophyll on the genotoxicity of 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3]indole (Trp-P-2); *Carcinogenesis* 1989, 10(1), 145
- [34] Negishi, T., Rai, H., Hayatsu, H.: Antigenotoxic activity of natural chlorophylls; *Mutat. Res.* 1997, 376(1-2), 97
- [35] Singh, A., Singh, SP., Bamezai, R.: Modulatory influence of Chlorophyllin on the mouse skin papillomagenesis and xenobiotic detoxication system: *Carcinogenesis* 1996, 17(7), 1459
- [36] Tanaka, K., Yamada, A., Noda, K., Shoyama, Y., Kubo, C., Nomoto, K.: Oral administration of a unicellular green algae, *Chlorella vulgaris*, prevents stress-induced ulcer: *Planta Med.* 1997, 63(5), 465
- [37] Merchant, R., Carmback, C. A., Wise, Ch. M.: Nutritional supplementation with *Chlorella pyrenoidosa* for patients with fibromyalgia syndrome: A pilot study; *Phytotherapy Research* 2000, 14, 167
- [38] Okamoto, K., Iizuka, Y., Murakami, T., Miyake, H., Suzuki, T.: Effects of chlorella alkali extract on blood pressure in SHR: *Jpn. Heart J.* 1978, 19(4), 622
- [39] Sano, T., Tanaka, Y.: Effect of dried, powdered *Chlorella vulgaris* on experimental atherosclerosis and alimentary hypercholesterolemia in cholesterol-fed rabbits; *Artery* 1987, 14(2), 76
- [40] Sano, T., Kumamoto, Y., Kamiya, N., Okuda, M., Tanaka, Y.: Effect of lipophilic extract of *chlorella vulgaris* on alimentary hyperlipide cholesterol-fed rats; *Artery* 1988, 15(4), 217
- [41] Travieso, L., Canizares, RO., Borja, R., Dominguez, AR., Dupeyron, R., Valient, R.: Heavy metal removal by microalgae ; *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1999, 62(2), 144
- [42] Chong, AM., Wong, YS., Tam, NF.: Performance of different microalgal species in removing nickel and zinc from industrial wastewater: *Chemosphere* 2000, 41(1-2), 251
- [43] Krihnamurthy, S., Frederick, RM.: Using biopolymers to remove heavy metals from soil and water; *Govt. Reports Announcements & Index (GRA&I)*, 1994, 13

- [44] Hagino, N., Ichimura, S.: Effect of clorella on fecal and urinary cadmium excretion in "Itai - Itai" disease;
Nippon Eiseigaku Zasshi 1975, 30(1)77
- [45] Morita, K., Matsueda, T., Iida, T., Hasegawa, T.: Chlorella accelerates dioxin excretion in rats;
J. Nutr. 1999, 129(9), 1731
- [46] Pore, RS.: Detoxification of Chlordecone poisoned rats with chlorella and chlorella derived sporopollenin;
Drug. Chem. Toxicol. 1984, 7(1), 57
- [47] Marktl, W.: Micronutrients in cancer prevention;
Forsch. Komplementarmed. 1999, 6(5), 248
- [48] Rauma, AL., Torronen, R., Hanninen, O., Mykkanen, H.: Vitamin B12 status of long-term adherents of a strict uncooked vegan diet ("living food diet") is compromised;
J. Nutr. 1995, 125(10), 2511
- [49] Matsuura, E., Nemoto, T., Hozumi, H., Izumi, K., Sait, Y., Ispida, H., Fukimbara, T., Kawahara, H.: Effect of chlorella on rats with iron deficient anemia;
Kitasato Arch. Exp. Med. 1991, 64(4), 193