

THESE DE DOCTORAT

PAR
NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Nutrition et Maladies Métaboliques

Par

Ndeye Lallah Nina KOITE

Etude de l'efficacité antioxydante d'un extrait aqueux de spiruline sur les perturbations métaboliques associées au syndrome métabolique : Etude clinique

Thèse présentée et soutenue à Bamako le 11 juin 2025

Unité de recherche : UMR_A 1280 PHAN

Equipe : Physiopathologie des adaptations nutritionnelles

Cette thèse a été préparée dans le cadre d'une cotutelle avec école doctorale des sciences et des technologies du Mali (EDSTM)

Rapporteurs avant soutenance :

Sasor Odile Purifine AKE Professeur d'université Félix Houphouët Boigny Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire)
Said Bouhallab : Directeur de recherche INRAE, Institut Agro, STLO, F-35042 (Rennes)

Composition du Jury :

Président : **Amadou Hamadou BABANA** Professeur d'université Faculté des sciences et techniques Bamako/Mali

Rapporteurs : **Sasor Odile Purifine AKE** Professeur d'université Félix Houphouët Boigny Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire)
Said Bouhallab : Directeur de recherche INRAE, Institut Agro, STLO, F-35042 (Rennes)

Directrice de thèse : **Khadija Ouguerram** Professeur des universités, Nantes Université (Nantes)

Directeur de thèse : **Akory Ag Iknane** Professeur d'université, Faculté de Pharmacie- USTTB, (Bamako)

Invité(s)

Seydou Doumbia Professeur d'université, FMOS-USTTB (Bamako)

Olivier Lépine Directeur Algosource

Titre : Etude de l'efficacité antioxydante d'un extrait aqueux de spiruline sur les perturbations métaboliques associées au syndrome métabolique : Etude clinique

Mots clés : Syndrome métabolique, composition du microbiote intestinal, cholestérol oxLDL/LDL, isoprostanes, *Arthrospira* extrait liquide

Résumé : Les dyslipidémies sont le reflet d'une perturbation du métabolisme lipidique pouvant être à l'origine de pathologies, comme les maladies cardiovasculaires ou la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Parmi les facteurs incriminés la peroxydation lipidique et donc la formation des LDL oxydées (oxLDL) impliquées dans l'inflammation et le développement de ces maladies. Plusieurs études ont suggéré que le stress oxydant ainsi que le développement du syndrome métabolique pourraient être associés à un déséquilibre du microbiote intestinal. Une alimentation riche en graisses et pauvre en substances bioactives jouent un rôle majeur dans la baisse de l'activité antioxydante pouvant être à l'origine de ces maladies. La réduction du stress oxydant par des antioxydants, tels que la phycocyanine contenue dans la microalgue *Arthrospira*, permet d'améliorer ce déséquilibre redox. Les objectifs de ma thèse sont :1) dans un premier temps, évaluer l'effet de l'extrait liquide d'*Arthrospira* « Spirulysat® » sur les marqueurs oxydatifs en particulier, le LDL oxydé (oxLDL)/cholestérol LDL total et les isoprostanes et sur le métabolisme des lipides et du glucose, 2) Dans un second temps, réaliser une analyse exploratoire des effets du Spirulysat® sur les métabolites du microbiote intestinal chez des patients atteints du syndrome métabolique. Pour cela, une étude contrôlée, randomisée et en double aveugle a été menée sur 40 sujets âgés de 18 à 65 ans souffrant d'un syndrome métabolique après une prise quotidienne de Spirulysat® ou d'un placebo pendant douze semaines. Des échantillons de

sang et d'urine ont été prélevés, les niveaux de métabolites du microbiote intestinal, d'acides biliaires et d'acides gras à chaîne courte ont été déterminés dans des échantillons de selles à trois visites (V1, V2, V3) dans les deux groupes. Le microbiote a été analysé uniquement dans le groupe Spirulysat® aux visites V1 et V3.

Les résultats ont été comparés à l'aide du test de Wilcoxon et d'un modèle linéaire mixte. Une diminution significative du poids a été observée dans le groupe de femmes en utilisant un modèle linéaire mixte.

Le groupe Spirulysat® comparé au placebo a montré une diminution non significative du ratio oxLDL/cholestérol total à toutes les visites.

La concentration urinaire d'isoprostanes dans le groupe Spirulysat® a été réduite ($p = 0,014$) à V3. Les triglycérides plasmatiques ont diminué à V3 ($p = 0,003$). La différence entre les visites (V3-V2) a montré une diminution significative du niveau d'acide désoxycholique et d'acide lithocholique chez les patients supplémentés par rapport au placebo. Par ailleurs aucune modification significative dans la composition du microbiote intestinal n'est observée.

En conclusion, le Spirulysat® a diminué le poids chez les femmes. La supplémentation n'a pas modifié le rapport LDL oxydées (oxLDL)/LDL mais a diminué les isoprostanes urinaires et les triglycérides plasmatiques ainsi que les deux acides biliaires, acide désoxycholique et acide lithocholique entre V2 et V3. Des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour étudier la contribution du Spirulysat® aux effets potentiels sur le microbiote.

Title: Study of the antioxidant efficacy of an aqueous spirulina extract on metabolic disturbances associated with metabolic syndrome: Clinical study

Keywords: Metabolic syndrome, gut microbiota composition, oxLDL/LDL cholesterol, isoprostanes, *Arthrospira* liquid extract

Abstract: Dyslipidemia reflects a disturbance in lipid metabolism and leads to pathologies such as cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver (NASH). Among the factors incriminated is lipid peroxidation, and hence the formation of oxidized LDL (oxLDL), implicated in inflammation and the development of these diseases. Several studies have suggested that oxidative stress and the development of metabolic syndrome may be associated with an imbalance in the gut microbiota. A diet high in fats and low in bioactive substances plays a major role in reducing the antioxidant activity involved in these diseases. Supplementation with antioxidants such as the phycocyanin found in *Arthrospira* microalgae could improve this redox imbalance. The aims of my thesis are: 1) firstly, to evaluate the effect of the *Arthrospira* liquid extract "Spirulysat®" on oxidative markers, in particular oxidized LDL (oxLDL)/total LDL cholesterol and isoprostanes, and on lipid and glucose metabolism, 2) secondly, to carry out an exploratory analysis of the effects of Spirulysat® on the metabolites of the intestinal microbiota in patients with metabolic syndrome.

To this end, a randomized, double-blind, controlled study was carried out on 40 subjects aged 18 to 65 suffering from metabolic syndrome after taking Spirulysat® or a placebo daily for twelve weeks. Blood and urine samples were collected, and levels of gut microbiota

metabolites, bile acids and short-chain fatty acids were determined in stool samples at three visits (V1, V2, V3) in both groups. Microbiota was analyzed only in the Spirulysat® group at visits V1 and V3.

Results were compared using the Wilcoxon test and a linear mixed model. A significant reduction in weight was observed in the women's group using a mixed linear model. The Spirulysat® group compared with placebo showed a non-significant decrease in the oxLDL/total cholesterol ratio at all visits.

Urinary isoprostane concentration in the Spirulysat® group was reduced ($p = 0.014$) at V3. Plasma triglycerides decreased at V3 ($p = 0.003$). The difference between visits (V3-V2) showed a significant decrease in deoxycholic acid and lithocholic acid levels in supplemented patients compared with placebo.

No significant changes in the composition of the intestinal microbiota were observed.

In conclusion, supplementation with Spirulysat® reduced weight in women. This supplementation did not reduce the oxidized LDL (oxLDL)/LDL ratio, but lowered urinary isoprostanes and plasma triglycerides, as well as the two bile acids, deoxycholic acid and lithocholic acid, between V2 and V3.

Further research is still needed to investigate the contribution of Spirulysat® to potential effects on the microbiota.