

Spirulina *Platensis* de Nomayos : un alicament potentiel pour la prise en charge de l'infection au COVID-19

Ngo Matip Marthe Elise¹; Ama Moor Vicky²; Ngogang Marie Paule²; Pieme Constant Anatole ²; Oben Julius^{3,4}; Mbofung Carl^{1,4}; Ngogang Jeanne^{2,4,5} *

¹Université de Ngaoundéré.

²Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé1.

³Faculté des Sciences, Université de Yaoundé 1.

⁴The Food and Nutrition Group of the Academy of Sciences of Cameroon.

⁵Institut Supérieur des Sciences de la Santé de Bangangté.

*Correspondence : jngogang@yahoo.fr

Résumé

Les protéines (37%), **glucides** (24,4%) et les lipides (30,1%) de la *Spiruline platensis* de Nomayos assurent à l'organisme ses besoins structuraux et énergétiques chiffrées à 518,8 Kcal pour 100g de spiruline. Les polyphénols (56,4 **mEq. QE / g ES.**), les flavanols, (13,2 **mEq. QE / g ES.**) des flavonoïdes (21,2 **mEq. QE / g ES.**), les caroténoïdes (**3,8%**) et la phycocyanine (16,15%) lui confèrent ses capacités antioxydantes chiffrées à **7,5 ± 0,33 mg eq. Vit C/g ES et une** diminution significative du malondialdéhyde (MDA) (**<0,001**). Le zinc (25 mG/Kg), le fer (256 mG/Kg) le Sélénium (1,24 mG/Kg), le Manganèse (23mG/Kg) et le Cu (28,95_mG/Kg) renforcent ce pouvoir antioxydant car ils sont les cofacteurs des enzymes (Superoxyde dismutase, Peroxydase, Catalase) qui assurent la lutte contre les radicaux libres. La présence de la phycocyanine est un atout pour l'action anti inflammatoire. La diminution significative des taux d'IL-8 (**p<0,001**) et de la TNF alpha (**p<0,04**) confirme cette propriété. Par contre l'augmentation non significative de l'IL-6 (1,56 à 2,18 pg/m ; **p> 0,05**) serait en partie responsable de l'élévation des taux des CD4 (**p<0,001**) et la réduction de la charge virale chez des immuno déprimés (**p = 0,000**) supplémentés à la spiruline. En conclusion, *S. platensis* de Nomayos par ses propriétés antioxydantes, antiinflammatoire et immuno- stimulatrices serait un bon alicament pour les sujets à risque de développer les formes sévères la COVID- 19.

Mots clés : *S. platensis* ; COVID-19 ; anti oxydant ; anti inflammatoire ; immuno - modulateur.

Received: 03/08/2022

Accepted: 29/09/2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/jcas.v18supplement.6>

© **The Authors. This work is published under the Creative Commons Attribution 4.0 International Licence.**

Abstract

The proteins (37%), carbohydrates (24.4%) and lipids (30.1%) contents of *S. platensis* from Nomayos provide the body with its structural and energy needs for about 518.8 Kcal per 100g of spirulina. Polyphenols (56.4 mEq. QE / g ES.), flavanols (13.2 mEq. QE / g ES.) flavonoids (21.2 mEq. QE / g ES.), carotenoids (3, 8%) and phycocyanin (16.15%) is responsible of its antioxidant capacities (7.5 + 0.33 mg eq. Vit C/g ES) and for a significant decrease in malondialdehyde MDA (<0.001) concentration. Zinc (25 mG/Kg), Iron (256 mG/Kg), Selenium (1.24 mG/Kg), Manganese (23mG/Kg) and Copper (28.95 mG/Kg) reinforce this antioxidant power because they are cofactors of enzymes (Superoxide dismutase, Peroxidase, Catalase) which ensure the fight against free radicals. The presence of phycocyanin is an asset for the anti-inflammatory action. The significant decrease in IL-8 ($p < 0.001$) and TNF alpha ($p < 0.04$) levels confirms this property. On the other hand, the non-significant increase in Il-6 (1.56 to 2.18 pg/m; $p > 0.05$) would be partly responsible for the rise in CD4 levels ($p < 0.001$) and the reduction in viral load in immune deficiency patients ($p = 0.000$) supplemented with spirulina. In conclusion, *S. platensis* from Nomayos by its antioxidant, anti-inflammatory and immuno-stimulatory properties would be a good supplement food for subjects at risk of developing severe forms of COVID-19.

Keywords: *S. platensis*; COVID-19; antioxidant; anti-inflammatory; immune - modulator.

1. Introduction

Les coronavirus (COVID-19) notamment le sous-groupe Béta sont à l'origine d'infections respiratoires plus ou moins sévères qui entraînent une tornade cytokinique et une infiltration pulmonaire des cellules inflammatoires. L'explosion respiratoire qui en découle génère de nombreux radicaux libres qui sont responsables du syndrome inflammatoire décrit par Ye D et al (2020) et Ashour et al (2020). L'excès des radicaux libres non neutralisés par les systèmes anti oxydants endogènes ont une action nécrosante et thrombotique au niveau artériel et tissulaire (Zuily, S. 2020). Le système immunitaire de l'organisme doit par conséquent être à même de neutraliser le virus, maîtriser l'état inflammatoire et détruire l'excès de radicaux libres produits au cours de la réaction inflammatoire. La pharmacopée traditionnelle (Fongzossie E,F et al 2021) ou la médecine alternative propose des thérapeutiques simples, accessibles et inoffensives telle que l'utilisation de la *Spirulina platensis* (Kiran Raj , 2020) pour parier à ces dysfonctionnements physiologiques. La spiruline est une cyanobactérie riche en macro et en micronutriments ; elle est utilisée traditionnellement comme complément alimentaire depuis de centaines d'années par certaines populations dans le monde (Fox RD., 1986). Au Cameroun Ama Moor V et al (2016, 2017, 2021) et Ngo Matip M.E. et al (2015) ont fait une étude approfondie de la spiruline cultivée à Nomayos , proche banlieue de Yaoundé . Nous nous proposons de relever à partir de leurs travaux de recherche les éléments en faveur des effets antioxydants, anti inflammatoires et immuno- modulateurs de cette spiruline afin de justifier son utilisation comme alicament en cas d'infection au COVID-19.

Matériels et Méthodes.

Culture de la *S. platensis*. Nomayos est situé à 12 km de Yaoundé dans une zone chaude et humide favorable à la culture de *S. platensis*. Le matériel végétal est constitué d'une cyanobactérie filamenteuse de souche Paracas, de la famille des *Oscillatoriaceae* du règne à la fois végétal, animal et bactérien. Les bassins de

culture (Figure1) sont riches en bicarbonate de sodium, en carbonate de sodium en sels minéraux et ne contiennent pas de métaux lourds.

Etude de la toxicité. Les toxicités aiguës et sub chroniques ont été étudiées chez des rats de souche wistar selon la Ligne Directive 420 de l'OCDE (OCDE, 2008) et la Ligne Directive 407 (42 jours OCDE, 2008) respectivement. Les dosages des marqueurs de toxicités hépatiques (Albumine, Transaminases, Bilirubines) et rénales (Urée et Créatinine) sont faits par méthodes cinétiques usuelles (Transaminases, Urée) colorimétriques (Albumine et Bilirubines) et la méthode de Jaffé (Créatinine).

Composition chimique. Les taux des polyphénols sont obtenus par la méthode de Singleton et Rossi (1965) et ceux des flavonoïdes totaux par une technique décrite par Ribéreau-Gayon (1972) et modifiée par Nesrine *et al.* (2019).

Propriétés anti oxydantes. La méthode du Ferric Reducing Antioxydant Power (FRAP) décrite par Benzie et Strain en 1996 est utilisée pour évaluer l'activité antioxydante de la spiruline. Les activités de la superoxyde dismutase (Misra et Fridovich 1972), de la catalase (Sinha 1972), des peroxydases (Wever et al. 1980) et le dosage du malondialdéhyde (MDA) décrit par Wilbur et al (1949) sont des techniques bien référencées. La technique de Ellman (1959) est utilisée pour quantifier le glutathion réduit et celle de Galli (2005) pour déterminer les taux totaux du peroxyde plasmatique

Propriétés anti inflammatoire. Les dosages de l'interleukine 6 et 8 et celui du TNF alpha sont réalisés chez les immunodéprimés par la méthode ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay)

Propriétés immunomodulatrices. L'immunophénotypage des lymphocytes T des immunodéprimés par Cytométrie de Flux avec le système FACS Count Becton Dickinson a permis d'énumérer les sous populations des lymphocytes T (CD4+, CD8+, CD3+) . La charge virale est déterminée par Polymérase Chain Reaction (PCR)

Résultats

Etude de la toxicité

L'administration d'une dose unique de 5000 mg/kg de poids corporel chez les rats n'a entraîné ni dermatose, ni diarrhée, ni des cas de décès. La DL_{50} situe la dose létale à plus de 5000 mg/Kg de poids corporel. La toxicité chronique par administration des doses croissantes de spiruline n'a pas modifié les taux des paramètres biochimiques, marqueurs de la toxicité hépatique et rénale. (Tableau I et II.)

Composition chimique et activité anti oxydante.

En dehors des macromolécules habituelles telles que les glucides, les lipides, les protéines, les microéléments et les fibres, cette spiruline contient également des polyphénols, des flavanols, des flavonoïdes, de la phycocyanine et des caroténoïdes (Tableaux III a,b,c). L'estimation de la capacité antioxydante par la méthode du Ferric Reducing Antioxydant Power (FRAP) a donné une valeur appréciable de $7,5 \pm 0,33$ mg eq. Vit C/g ES.

La plupart des microéléments mentionnés dans le tableau III a sont des Co facteurs des peroxydases, de la catalase et du superoxyde dismutase, enzymes marqueurs du stress oxydatif qui détruisent les radicaux libres oxygénés. Leurs activités reflètent par conséquent le degré d'exposition de l'organisme aux radicaux libres. Le taux du marqueur de la peroxydation des lipides (MDA) diminue significativement avec la consommation de la spiruline. (Tableau IV)

Actions anti inflammatoires et immunomodulatrices

Les cytokines pro inflammatoire IL-6 et IL-8, varient de manière significative après 6 mois de consommation de la spiruline. Il en est de même de la diminution des taux de du TNF alpha. (Tableau VI). Une consommation de la spiruline pendant 12 mois par les sujets VIH positifs montre que les taux de CD4 augmentent et ceux de la charge virale diminuent significativement comparativement aux sujets témoins non supplémentés en spiruline (Figure 2 et 3).

Tableau I: Marqueurs hépatiques de toxicité sub -chronique chez les rats après 28 jours d'administration de *Spirulina platensis* (Moyenne \pm écart type)

	DOSES mg/kg pc	Alb (g/l)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)	Bili T (mg/l)	Bili D mg/l
Femelles	Contrôle	34,75 \pm 1,29	295,93 \pm 32,85	64,11 \pm 7,23	1,23 \pm 0,48	0,43 \pm 0,31
	250	35,65 \pm 1,41	324,05 \pm 78,35	71,71 \pm 20,47	1,34 \pm 0,36	0,39 \pm 0,19
	500	33,98 \pm 2,63	288,70 \pm 58,60	68,54 \pm 23,08	0,95 \pm 0,22	0,32 \pm 0,14
	1000	35,01 \pm 0,75	379,43 \pm 126,9	77,17 \pm 19,96	1,48 \pm 0,26	0,55 \pm 0,07
Mâles	Contrôle	34,23 \pm 0,94 ^a	344,75 \pm 136,46	91,58 \pm 37,29	1,07 \pm 0,20	0,42 \pm 0,19
	250	36,31 \pm 0,82 ^{ab}	337,78 \pm 125,44	80,32 \pm 18,59	1,26 \pm 0,38	0,52 \pm 0,42
	500	31,07 \pm 2,42 ^c	291,90 \pm 22,72	112,39 \pm 33,07	1,14 \pm 0,41	0,51 \pm 0,19
	1000	34,58 \pm 0,62 ^a	357,86 \pm 75,02	102,29 \pm 16,56	1,25 \pm 0,26	0,46 \pm 0,15

Sur la même colonne, les valeurs assignées de la même lettre ou sans lettre ne sont pas statistiquement différentes pour $p < 0,05$ Pc = poids corporel; AST = Aspartate Amino Transferase; ALT = Alanine Amino Transferase; Bili T = bilirubine totale; Bili D = bilirubine directe; Alb = albumine

Tableau II: Marqueurs rénaux de toxicité sub-chronique chez les rats après 28 jours d'administration de *Spirulina platensis* (Moyenne \pm écart type)

	DOSES (mg/kg pc)	Urée (g/l)	Creatinine (mg/l)
Femelles	Contrôle	0,59 \pm 0,06	9,94 \pm 1,33
	250	0,53 \pm 0,05	9,04 \pm 0,57
	500	0,62 \pm 0,12	8,65 \pm 1,59
	1000	0,53 \pm 0,10	9,96 \pm 1,08
Mâles	Contrôle	0,62 \pm 0,24	8,97 \pm 1,75
	250	0,56 \pm 0,21	9,30 \pm 0,76
	500	0,62 \pm 0,14	9,24 \pm 0,67
	1000	0,61 \pm 0,07	9,02 \pm 0,33

Tableau IIIa : Composition chimique (Moyenne \pm écart type)

macro-nutriments (%)	Poids sec	Lipides	Proteines	Fibres	Sucres	Energie
	92,76 \pm 0,26	30,12 \pm 1,19	37,55 \pm 0,07	31,32 \pm 7,95	24,39 \pm 0,99	518,84 kcal
micro-nutriments (mg /Kg)	Fer	Manganèse	Cuivre	Zinc	Selenium	Cendres
	256,56 \pm 0,01	23,38 \pm 0,00	28,95 \pm 0,00	25,01 \pm 0,01	1,24 \pm 0,01	07,93 \pm 0,20
Autres (%)	Phycocyanine (16,15)	Caroténoïdes (3,80)				

Tableau III b: Composés phénoliques de *Spirulina platensis* (Moyenne \pm écart type)

Métabolites	Concentration mg Eq. QE / g ES.)
Polyphénols totaux	56,4 \pm 6,47
Flavonols totaux	13,2 \pm 0,6
Flavonoïdes totaux	21,2 \pm 1,18

mg Eq. QE / g Ext : mg de Quercétine par gramme d'extrait.

Tableau III c: Profil des polyphénols de *Spirulina platensis* (HPLC)

Polyphenols	Concentration [mg/l]
Acide gallique	422,87
Acide 3,4-OH benzoïque	41,92
Tyrosol	40,91
OH-Tyrosol	70,15
Catechine	66,84
Acide O-coumarique	140,87
Acide caféique	518,63
Acide P-coumarique	201,68
Apigénine	1,66

Capacité antioxydante (Méthode du Ferric Reducing Antioxydant Power FRAP) : 7,5 \pm 0,33 mg eq. Vit C/g ES.)

Tableau IV : Profil des marqueurs du stress oxydatif chez les patients avant(T0) et après 6 mois (T1) de supplémentation en spiruline (Médiane et intervalle interquartile)

Variables	Avec Spiruline (n=31)			Sans Spiruline (n=31)		
	T0	T1	P value	T0	T1	P value
MDA (µM)	2,12 [1,6 ; 3,01]	1,15 [0,9; 1,41]	0,001	1,67 [0,00 ; 2,56]	2,56 [0,00 ; 4,1]	0,004
Catalase (µM/mn)	17,9 [13,7 ; 21,5]	32,6 [22,1; 53,7]	<0,001	16,4 [0,00 ; 22,9]	24,6 [0,00; 54,2]	0,003
PT (µM)	17,5 [15 ; 26,25]	35 [28,75; 42,5]	<0,001	41,25 [0,00 ; 50]	32,5 [0,00; 41,25]	0,01
SOD (UI/mL)	2,37 [0,9; 5,75]	1,2 [1,13; 1,36]	<0,001	1,29 [0,00; 5,64]	0,82 [0,00 ; 1,13]	0,001
GPx (UI/mL)	0,82 [0,72; 0,97]	1,07 [0,95; 1,17]	<0,001	0,61 [0,0; 1,04]	0,72 [0,00; 0,93]	>0,05
GR (µM)	11,8 [8,8; 14,7]	13,9 [11,2; 14,8]	>0,05	9,9 [0,00; 14,3]	10,2 [0,00; 13,7]	>0,05

GPx: *Glutathione peroxidase*; MDA: *Malondialdehyde*; GR: *Glutathione réduit*; SOD: *Superoxide dismutase*; PT : *Péroxydes totaux*

Tableau V: Marqueurs inflammatoires chez les patients avant(T0) et 6 mois (T1)après la supplémentation. (Médiane et intervalle interquartile)

Variables	Avec Spiruline (n=31)			Sans Spiruline (n=31)		
	T0	T1	P value	T0	T1	P value
Interleukine 6 (pg/mL)	1,56 [0,78 ; 2,66]	2,18 [1,56 ; 2,18]	>0,05	2,5 [2,19 ; 3,13]	2,18 [1,56 ; 2,65]	0,01
Interleukine 8 (pg/mL)	23,44 [20,31 ; 28,13]	12,5 [10,93 ; 15,62]	<0,001	21,88 [20,31 ; 28,13]	15,62 [10,93 ; 21,87]	0,001
TNF alpha (pg/mL)	46,24 [28,72 ; 69,50]	37,5 [31,25; 48,75]	0,04	57,52 [42,52; 78,76]	45 [31,25; 52,50]	<0,001



Figure 1 : Bassin de production de *Spirulina platensis* de Nomayos , Cameroun.

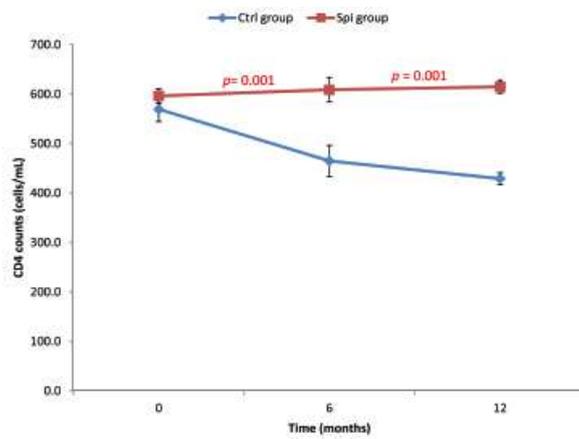


Figure 2 : Variation des taux de CD4 chez les sujets VIH positifs supplémentés et non supplémentés en spiruline.

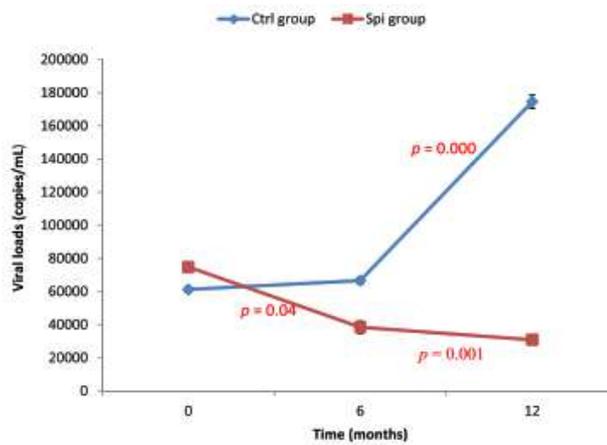


Figure 3 : Variation des taux de la charge virale chez les sujets VIH positifs supplémentés et non supplémentés en spiruline.

Discussion

La première étape dans la valorisation des plantes médicinales ou des aliments consiste à étudier leur toxicité. Cette étape avait été prise en compte dans les travaux de Ama Moor et al (2017) qui a procédé à une étude de la toxicité aiguë et sub chronique de la spiruline chez les rats. Aucun cas de décès ni de modification des concentrations des marqueurs de la toxicité hépatique tels que l'albumine, les bilirubines et les transaminases ; il en est de même des ceux de la toxicité rénale qui sont la créatinine et l'urée. La dose létale du principal composant de la spiruline qui est la phycocyanine est estimé à plus de 5000mg/Kg de poids corporel. Faut-il aussi signaler que les substances ayant une DL₅₀ supérieur à 5g/Kg de poids corporel sont considérées non toxiques. La spiruline de Nomayos contient des macro et des micro-nutriments. Les teneurs en glucides et en lipides justifient son apport énergétique chiffré à plus de 500 Kcal / 100 g de spiruline. Sa richesse en protéines et en fibres alimentaires est un atout pour parier l'insuffisance d'apport protéique, améliorer le transit intestinal et la digestion. La présence des sels minéraux Co -facteurs de la catalase (Fe), de la superoxyde dismutase (Cu, Mn, Zn), de la peroxydase (Fe, Se) renforcerait l'action de ces enzymes reconnues comme des puissants antioxydants endogènes. En effet on constate une diminution significative ($p= 0,001$) de la peroxydation des lipides avec une diminution des taux des MDA alors que sa concentration augmente chez les sujets non supplémentés en spiruline (tableau IV ; $p = 0,004$). La baisse de l'activité de la superoxyde dismutase témoigne d'une diminution du taux du superoxyde dans le milieu. Cependant l'augmentation significative des activités de la catalase et de la glutathion réductase chez les sujets supplémentés en spiruline sont en faveur d'une destruction du peroxyde d'hydrogène généré par le superoxyde. (Tableau IV). En dehors du rôle du fer comme Co facteur de la catalase, il est un élément indispensable dans l'hématopoïèse. La présence du zinc est d'une grande utilité car une supplémentation en zinc avait été envisagée dans des essais cliniques pour réduire la sévérité et même la mortalité dues à la Covid-19. (Frontera JA et al 2020 ;

Vidyasagar, C. et al 2021). La présence des composés phénoliques, des caroténoïdes et même de la phycocyanine justifie l'action antioxydante de la spiruline matérialisée par une capacité antioxydante de $7,5 \pm 0,33$ MeqVit C/g ES. Les travaux de Gonzalez et al en 2010 ont montré que les polyphénols modulent les voies de signalisation de l'inflammation corrélée négativement aux marqueurs de l'inflammation tels que la CRP et notamment IL-6. La phycocyanine serait un puissant anti-inflammatoire puisqu'il inhibe la cyclooxygénase 2 chez les souris (Reddy CM. et al 2000). Des expériences menées chez les hamsters ont montré qu'elle inhibe aussi l'induction de l'expression de la NADPH oxydase, enzyme clé de l'explosion respiratoire qui génère et aggrave l'inflammation. (Riss J et al 2017). Les propriétés anti-inflammatoires de la spiruline devraient réduire la synthèse des cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-8 et même de la TNF alpha comme on l'observe dans le tableau V chez les sujets supplémentés en spiruline et à un moindre degré chez les sujets témoins. On observe cependant une augmentation non significative des taux de l'IL-6 chez les sujets supplémentés ; ce fait ne serait pas anodin car certaines études montrent que cette cytokine joue un rôle important dans la différenciation des lymphocytes T (Dienz, O et al . 2009) ce qui justifierait l'augmentation significative des taux des CD4 que nous avons observé chez les sujets immuno-déprimés supplémentés pendant 12 mois en spiruline (Figure 2). Il avait été aussi démontré qu'en cas de dommages tissulaires et de l'inflammation dus à une infection il y a une induction de la synthèse de l'IL-6 qui stimule les réactions immunitaires de la phase aiguë notamment la production des anticorps. (Toshio T et al 2014) En d'autres termes son action sur les lymphocytes T et B favoriserait un regain d'immuno-compétence de l'organisme, ce qui justifierait en partie la diminution significative de la charge virale observée chez les immunodéprimés supplémentés en spiruline. (Figure 3)

Conclusion.

Spirulina platensis cultivée à Nomayos au Cameroun n'est pas toxique. Elle contient des macro et des micro nutriments, des composés

phénoliques, des caroténoïdes et de la phycocyanine qui lui concèdent des propriétés anti oxydantes, antiinflammatoires et immuno- modulateur. Elle pourrait pour ainsi dire être un alicament potentiel pour les sujets à risque de développer les formes sévères la COVID- 19.

Références.

1. Adekunle S; Chuku O.; [...] and Mosihn, A. (2020) Comorbidity and its impact on Patients with COVID-19 **SN Compr Clin. Med.** **2 (8) 1069-1076** <https://doi.org/10.1007/s423999-020-00363-4>.
2. Ama Moor,V.C.; Pieme,C. A.; Biapa Nya,P. C.; Ngo Matip, M. E. ; Moukette Moukette, B.; Tankeu Nzufo,F.; Nanfack,P.; Ngogang , J.Y.. (2016) Chemical composition of *Spirulina platensis* of Nomayos -Yaounde (Cameroon) **Annals. Food Science and Technology Volume 17, Issue 2 : 524 - 528**
3. Ama Moor,V.C.; Biapa Nya,P. C.; Nono Njinkio, B.L. Moukette Moukette, B.; Sando,Z. Kenfack,C.; Ateba,B.; Ngo Matip, M. E.; Ngogang,Y.J. (2017) Hypolipidemic effect and activation of Lecithine Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) by aqueous extract of *Spirulina platensis* during toxicological investigation **BMC Nutrition 3:25**
4. Ama Moor,V.C.; , J Nkeck,J.R.; Biapa Nya,P. C.; Ikomey Mondinde, G. Amazia, F.; Kouanfack,C.; Okomo Assoumou,M.; C.; Pieme,C. A ; Ngogang,Y.J.. (2021) Effects of *Spirulina platensis* on the Immune Status, Inflammatory and Oxidative Markers of HIV Patients on Antiretroviral Therapy in Cameroon **Acta Scientific Pharmaceutical Sciences 5.3: 50-57**.
5. Ashour H.M.; Elkhatib W.F.; Rahman, M.M.; Elshabrawy, H.A. (2020). Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in light of Past Human Coronavirus Outbreaks. **Pathogens ; 9(3) : 1-15**.
6. Baria ,A. Khalil, Noha M.E. Azzam A. M(2021) Chemokines and chemokine receptors during COVID-19 infection. **Computational and Structural Biotechnology Journal Vol 19 pp 976-988**
7. Benzie ,F. Strain, J.(1996) The ferric Reducing ability of plasma(FRA P) as a measure of antioxydant power: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry* 239: 70-6
8. Dienz ,O; Rincon ,M. (2009) The effects of Il-6 on CD4T cell responses **Clin Immunol 130 (1) 27-33**
9. Fox ,RD (1986) Algoculture : la spiruline , un espoir pour le monde de la faim. **Edisud, Aix-en-Provence, ISBN 2-85744-262-9, 319p**
10. Fongnzossie E,F. Biwole A.B. Nyangono Biyegue C. F. [...] Ngogang Y.J.(2021) A review of Cameroonian medicinal plants with potentials for the management of the COVID-19 pandemic. **Advance in Traditional Medicine** <https://doi.org/10.1007/s13596-021-00567-6> **cohort.**
11. Frontera JA; Rahimian JO; Yaghi S ; et al ; (2020) Treatment with Zinc is associated with reduced in-hospital mortality among COVID-19: a multi -center study **Res Sq. Oct 26 ; rs.3.rs-94509.doi:10.21203/RS.3rs-94509/v1**
12. Huang, C. ; Wang, Y ; LI, X. ; Ren ,L. ; Zhao, J. ; Hu ,Y. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet 395(10223):497-506**.
13. Gonzalez-Gallego J; et al (2010) Fruit polyphenols, immunity and inflammation. **British Journal of Nutrition 104: S 15-27**
14. Mc Gonagle, D.; Sharif, K.; O'Regan ,A.; Bridgewood, C. (2020) Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. **Autoimmun Rev. 102537**
15. Ngo Matip, M. E.; Pieme,C. A.; Azabji-Kenfack , M. ; Moukette Moukette, B.; Korosky,E.; Stefanini,P.; Ngogang,Y.J. ; Mbofung M. C.(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 (2015) 14:70**
16. Reddy CM. et al (2000) "Selective inhibition of cyclooxygenase -2 by C-phycoyanin, a biliprotein from spirulina platensis" **Biochemical Biophysical Research Communication 277- 3: 599-603.**
 17. Ribereau -Gayon,, P. (1972) ; Plant phenolics, University Reviews in Bot. Hafner Press. Edingburg 254
 18. Riss J et al (2017) Phycobiliprotein C-Phycocyanin from spirulina platensis is powerfully responsible for reducing oxidative stress and NADPH oxidase expression induced by an atherogenic diet in Hamsters. **Journal of Agruicultural and Food Chemistry; 55.19: 7962-7967**
 19. Singleton, V. Rossi, J.A. (1965) Colorimetry of total phenolic with phosphomolybdic- phosphotungstic acid (PPA) reagents. **American Journal of enology and Viticulture 16,144-158**
 20. Toshio T, Tadamitsu K, (2014) The biology and medical implications of interleukine 6 **Cancer Immunol Res. 2 (4) 288-294.**
 21. Vidyasagar C, EL-KHOURY J, Perera M , Bellomo R, Darly J, Bolton D, Ischa J, Patel O. (2021) Zinc supplementation as an adjunct therapy for COVID-19: Challenges and opportunities **Br J Clin Pharmacol; 87 (10) 3737-3746**
 22. YE Q, Wang B, Mao J. (2020) 'The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. **J Infect 80:607–613**
 23. Zuily,S. Dufrost,V. Wahl , D.(2020) Arterial and venous thrombosis in patients with COVID-19. **Chest; Doi: 10.1016/j.Chest.2020.05.559.**