



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie

Département de Biologie

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : pharmacotoxicologie

Par

BELHAMITI Marwa

&

ZITOUNI Amel

Thème :

Contribution à l'étude de l'effet antiulcéreux de la Gelée Royale

-Etude in vivo-

Soutenue le 18/06/2023 devant le jury composé de :

Présidente	DOUCHENE Salima	MCA	Université de Mostaganem
Encadrant	DJEBLI Nouredine	Professeur	Université de Mostaganem
Examinatrice	KRIBI Soraya	MCB	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciements

*Nos remerciements s'adressent avant tout à **Allah** le tout puissant le clément et miséricordieux qui nous a aidées à atteindre notre objectif.*

*Nous tenons à remercier **Mme Douichene Salima**, maître de conférences de l'université de Mostaganem pour sa présence à nos côtés en qualité de Jury ; veuillez accepter nos sincères remerciements.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à **Mme Kribi Soraya**, pour son assistance à la réunion en qualité de Jury ; Nous vous sommes reconnaissantes.*

*Nos plus vives reconnaissances vont à l'égard à notre « **Pr M Djebli Noureddine** » professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem pour son professionnalisme, sa disponibilité et son aide valeureuse.*

Dédicace

Je dédie ce travail

A Mes parents Nouredine et Hanane à qui je souhaite longue vie, pour leur soutien et leur disponibilité à mes côtés dans l'accomplissement de ce travail, principalement ma mère dont la longue carrière dans l'enseignement m'a énormément profitée

A Ma sœur Wassila

Pour ses conseils, avis et encouragements

A Mon amie Meriem

Pour sa présence à mes cotés

A Mon Binôme Amel

Pour sa participation et coopération

A Notre cher père et Maître, le professeur Djebli Nouredine

Pour m'avoir inculqué tout ce savoir et d'avoir été patient, indulgent et responsable à mon égard

Au Docteur Bendiab Hadjer

Pour sa gentillesse et son aide si précieuse

Aux Doctorantes Nadjat et Hafida

Pour leur accompagnement durant tout mon parcours et ceci a beaucoup facilité ma tâche

Marwa.

Dédicace

A mes très chers parents

Ma mère Aicha et mon père Sadek qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me tenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs

A mes chères sœurs

Arbia, Sabrina, Fatima Zohra qui m'ont toujours soutenue et encouragée durant ces années d'études

A mes amies Larbi et khaoula

Qui m'ont aidée et supportée dans les moments difficiles et ses conseils précieux tout au long de mes études

A ma chère Grand-mère Arbia

A qui je souhaite une bonne santé

A ma chère binôme Marwa

Pour son entente et sa sympathie

A notre cher encadreur Pr Djebli Nouredine et les doctorantes Nadjat et Hafida

Vous êtes mon modèle

A tous mes professeurs

*Leur générosité et leur soutien m'obligent à leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération en particulier **madame Bendiab Hadjer***

Amel.

Résumé

La Gelée royale est utilisée en médecine traditionnelle depuis l'Antiquité en diverses thérapies. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet gastro protecteurs de la gelée royale chez les rats.

Au total, 30 rats femelles de souche Wistar ont été répartis en 6 groupes de 5 rats pour chaque lot. Lot témoin(T) et lot ulcéreux(U) reçoivent l'eau distillée, les lots ulcéreux sont traités par la solution aqueuse de la Gelée royale a trois doses 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg (U-D1, U-D2, U-D3) respectivement, et lot standard oméprazole à (30mg/kg), par voie intra-gastrique pendant 8 jours.

Pour induire la formation d'un ulcère, Les animaux ont reçu 1 ml de la solution ulcérogène (0.6 M Hcl/80% éthanol) par voie intra gastrique après un jeûne de 24 heures, Sauf le groupe Témoin. Une étude macroscopique (l'index d'ulcère et pourcentage de protection), biochimique (le pH et le volume) et histologique ont été réalisés.

Les résultats ont montré des taux d'index d'ulcère hautement significativement diminués chez les groupes traités avec les solutions de la Gelée royale a 300mg/kg et 500mg/kg comparativement au groupe ulcéreux (U), Cependant le groupe traité avec oméprazole a (30mg/kg) et la gelée royale a 150mg/kg ont donnés des valeurs significatives. Les valeurs de l'acidité d'estomac (pH et volume) obtenus chez les groupes traités avec les différentes doses de la Gelée royale (U-D1, U-D2 et U-D3), et le groupe traité avec le médicament (STD) (oméprazole 30mg/kg), sont relativement proches du groupe témoin (T). L'examen histopathologique a révélé une protection progressive de la muqueuse gastrique représenté par la réduction des lésions induites, des hémorragies, de congestion vasculaire. Cette étude a permis de démontrer le potentiel gastro-protectrices des solutions de la Gelée royale, qui pourrait être exploité dans le développement de nouvelles formulations Api-thérapeutiques contre l'ulcère gastrique.

Mots clés : la gelée royale, l'ulcère gastrique, Estomac, Rat, in vivo.

Abstract

Royal Jelly has been used in traditional medicine since antiquity in various therapies. The objective of this study is to evaluate the gastro protective effect of royal jelly in rats.

A total of 30 female rats of Wistar strain were divided into 6 groups of 5 rats each, Control (T) and Ulcerative (U) batches were given distilled water. Ulcerative batches are treated with the aqueous solution of Royal Jelly at three doses 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg (U-D1, U-D2), U-D3) respectively, and standard batch omeprazole at (30mg/kg), intra-gastrically for 8 days.

To induce ulcer formation, the animals received 1 ml of ulcerate solution (0.6 M Hcl/80% ethanol) intra-gastrically after fasting for 24 hours, except for the Control group. Macroscopic (ulcer index and percentage of protection), biochemical (Ph and volume) and histological study were performed.

The results showed highly significantly decreased rates of ulcer index in the groups treated with Royal Jelly solutions at 300mg/kg and 500mg/kg compared to the ulcer group (U), however the group treated with Omeprazole a (30mg/kg) and Royal Jelly at 150mg/kg gave significant values. The values of stomach acidity (pH and volume) obtained in the groups treated with different doses of Royal Jelly (U-D1, U-D2 and U-D3), and the group treated with the drug (STD) (omeprazole 30mg/kg), are relatively close to the control group (T). Histopathological examination revealed a progressive protection of the gastric mucosa represented by the reduction of induced lesions, bleeding, vascular congestion. This study demonstrated the gastro-protective potential of Royal Jelly solutions, which could be exploited in the development of new Api-therapeutic formulations against gastric ulcer.

Key words: royal jelly, gastric ulcer, Stomach, Rat, in vivo.

ملخص

تم استخدام غذاء ملكة النحل في الطب التقليدي منذ العصور القديمة في العديد من العلاجات. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير الوقائي المعدي لغذاء ملكة النحل على الفئران.

تم تقسيم مجموعة 30 أنثى جرد من سلالة Wistar إلى 6 مجموعات كل مجموعة تحتوي على 5 جردان، أعطيت مجموعات Control (T) و Ulcereux (U) ماء مقطر. يتم معالجة مجموعات القرحة بالمحلول المائي من غذاء ملكة النحل بثلاث جرعات 150 مغ/كغ، 300 مغ / كغ / 500 مغ / كغ (U-D1) ، (U-D2) ، (U-D3) على التوالي، ودفعة قياسية من أوميبرازول عند (30 مغ / كغ) داخل المعدة لمدة 8 أيام.

لتكوين القرحة، تلقت الجرذان 1 مل من محلول القرحة (0.6 مول هيدروكلورايد / 80% إيثانول) داخل المعدة بعد الصيام لمدة 24 ساعة، باستثناء المجموعة الضابطة. تم إجراء الدراسة العيانية على كل من (مؤشر القرحة ونسبة الحماية) والكيمياء الحيوية (درجة الحموضة والحجم) والدراسة النسيجية.

أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً في معدلات مؤشر القرحة في المجموعات المعالجة بمحلول غذاء ملكة النحل عند 300 مغ/كغ و 500 مغ/كغ مقارنة بمجموعة القرحة (U)، ومع ذلك تم علاج المجموعة باستخدام أوميبرازول أ (30 مغ/كغ) وغذاء ملكات النحل. عند 150 مغ / كغ التي أعطت قيم معنوية. تم الحصول على قيم حموضة المعدة (الرقم الهيدروجيني والحجم) في المجموعات المعالجة بجرعات مختلفة من غذاء ملكة النحل (U-D1 و U-D2 و U-D3) والمجموعة المعالجة بالعقار (STD) أوميبرازول 30 مغ / كغ قريبة نسبياً من مجموعة التحكم (T). كشفت فحوص الأنسجة المرضية بقرحة عن حماية تدريجية للغشاء المخاطي في المعدة تتمثل في الحد من الآفات المستحثة والنزيف واحتقان الأوعية الدموية. أظهرت هذه الدراسة إمكانات الحماية المعوية لمحاليل غذاء الملكة النحل والتي بدورها يمكن استغلالها في تطوير تركيبات علاجية جديدة ضد قرحة المعدة.

الكلمات المفتاحية: غذاء ملكات النحل، قرحة معدية، معدة، فأر، في الجسم الحي.

TABLE DE MATIÈRE

<i>Remerciements</i>	_____
<i>Dédicace</i>	_____
<i>Résumé</i>	_____
<i>Abstract</i>	_____
<i>ملخص</i>	_____
<i>Liste des abréviations</i>	_____
<i>Liste des figures</i>	_____
<i>Liste des tableaux</i>	_____
<i>Introduction générale</i>	_____ 1
I. CHAPITRE 1 : L'ULCERE GASTRIQUE ET TRAITEMENT	_____ 3
I.1 Rappel anatomique d'estomac	_____ 3
I.1.1 Morphologie	_____ 3
I.1.2 Histologie	_____ 4
I.1.3 Physiologie gastrique	_____ 5
I.2 L'ulcère gastrique	_____ 8
I.2.1 Généralités	_____ 8
I.2.2 Épidémiologie	_____ 9
I.2.3 Étiologie d'ulcère gastrique	_____ 10
I.2.4 Physiopathologie	_____ 12
I.2.5 Diagnostic	_____ 13
I.2.6 Anti sécrétoires gastrique	_____ 14
I.2.7 Antibiotiques	_____ 14
I.2.8 Antiacides	_____ 15
I.3 Traitement naturel	_____ 15
I.3.1 La phytothérapie	_____ 15
I.3.2 Quelques plantes médicinales possèdent des propriétés antiulcéreuses	_____ 15
I.3.3 Api thérapie	_____ 18
II. CHAPITRE 2 : LA GELEE ROYALE	_____ 23

II.1	La gelée royale	23
II.1.1	Historique	23
II.1.2	Habitants de la ruche	23
II.1.3	Classification	24
II.1.4	Généralité sur la Gelée royale	25
II.1.5	Caractéristiques physico-chimiques	27
II.1.6	Composition de la Gelée royale	27
II.2	Techniques de récolte	29
II.3	Distribution géographique	31
II.4	Quelques effets thérapeutiques du Gelée royale	33
II.4.1	Effet sur la maladie d'Alzheimer (MA)	33
II.4.2	Effet antibiotique	33
II.4.3	Action anti-inflammatoire	33
II.4.4	Activité Antioxydante	33
II.4.5	Effets oestrogéniques	34
II.4.6	Effets antidiabétiques	34
II.4.7	Effets cicatrisants	34
II.4.8	Effets neurotrophics	34
III.	Matériels & méthodes	35
III.1	Objectif	35
III.2	La Gelée royale	35
III.3	Evaluation de l'activité anti ulcéreuse	35
III.3.1	Matériel animal	35
III.3.2	Test de toxicité	36
III.3.3	Répartition des lots d'expérimentation : les rats ont été reparties comme se suit (Fig25)	36
III.4	Les paramètres Etudiés	38
III.4.1	Traitement du suc gastrique	38
III.4.2	Traitement des Estomacs	38
III.4.3	Etude Histologique	39
III.4.4	Lecture microscopique	41

III.5 Analyse statistique	41
IV. RESULTATS	42
IV.1 Test de toxicité	42
IV.2 pH et volume gastrique	43
IV.3 L'indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique	46
IV.4 Analyse macroscopique d'estomac	47
IV.5 Analyse microscopique d'estomac	49
IV.5.1 Histologie de l'estomac chez le groupe Témoin (T) et Ulcéreux (U)	49
IV.5.2 Histologie de l'estomac chez les groupes traités avec la solution de Gelée royale à 150mg/kg (U-PD1) et 300mg/kg (U-D2), et le groupe traité avec omeprazole	
51	
Discussion	53
Conclusion	56
Référence bibliographique	58
ANNEXE	71

Liste des abréviations

Cm : centimètre

L : litre

Mg : milligramme

Mg/Kg : milligramme/kilogrammes

% : pourcentage

AINS : les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ERO : espèce chimique oxygénée

H. Pylori : Helicobacter pylori

IPP : les inhibiteurs de la pompe à protons

WHO: The World Health Organization

Ex: exemple

AO : agent oxydant

TNF : facteur de nécrose tumorale

Hcl : L'acide chlorhydrique

M : La masse molaire

Min : minute

H : heure

LPC : lipopolisaccharide

UI : l'indice d'ulcère

COX-1 : Cyclooxygénase -1

COX-2 : Cyclooxygénase -2

IPA : Institut de pasteur d'Alger

HCO₃ : Bicarbonate

P% : Pourcentage de protection

PGE₂ : Prostaglandine E₂

PH : Potentiel d'hydrogène

STD : Standard

T : Témoin

U : ulcéreux

H₂ : Récepteurs d'histamine

(ROS) : Les espèces réactives oxygénées

(SOD): Superoxide Dismutase

(CAT): Catalase

(GSH): Glutathione

(GSH-Px): Glutathion peroxydase

(PMN): polymorphonucléaires.

Liste des figures

Figure 1 : L'estomac vue antérieure, (B) Estomac vue intérieure..	3
Figure 2 : L'estomac.	5
Figure 3 : l'ulcère gastrique chez l'homme.	8
Figure 4 : Pièce macroscopique d'ulcère gastrique de 2 cm	8
Figure 5 : Répartition des patients selon l'âge (ans) et le sexe	9
Figure 6 : physiopathologie d'ulcère de stress.	12
Figure 7 : déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense	12
Figure 8 : Radiologie d'un ulcère gastrique	13
Figure 9 : Endoscopie gastrique : (ulcère de la petite courbure gastrique).	13
Figure 10 : Phoenix dactylifera.L	15
Figure 11 : Balanites aegyptiaca L	16
Figure 12 : Origanum vulgare.L	16
Figure 13 : Grenadier.	17
Figure 14 : le miel.	18
Figure 15 : une abeille transportant de la propolis	19
Figure 16 : le pollen	20
Figure 17 : Un cadre contenant de la cire (à gauche), et des Petits copeaux de cire (à droite)	21
Figure 18 : le venin d'abeille	22
Figure 19 : La reine et les ouvrières (<i>Apis mellifera ligustica</i>).	23
Figure 20 : Larves royales en développement entourées de la Gelée royale dans des cellules royales ouvertes	25
Figure 21 :les habitants de la ruche : reine, ouvrière et faux bourdon	26
Figure 22 : Une procédure standard pour la production de la Gelée royale.	30
Figure 23 : Carte géographique des 10 pays producteur de la Gelée royale dans le monde en 2020.	32
Figure 24 : la Gelée royale	35
Figure 25 : Répartition des lots d'expérimentation.	36
Figure 26 : Administration intra gastrique des solutions	37

Figure 27: volume du suc gastrique chez les groupes traités avec solution de la Gelée royale à 150mg/kg (U-D1), 300mg/kg (U-D2), 500mg/kg (U-D3) et du oméprazole à 30mg/kg (STD) comparativement au groupe ulcéreux (U). _____ 45

Figure 28: l'indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique chez les groupes traités avec solution de la Gelée royale à 150mg/kg (U-D1), 300mg/kg (U-D2), 500mg/kg (U-D3) et du oméprazole à 30mg/kg (STD) comparativement au groupe ulcéreux (U). (#) par rapport au groupe ulcéreux _____ 47

Figure 29: Aspect macroscopique de la totalité de l'estomac chez le modèle d'ulcère gastrique induit par (0.6MHCL/80% Ethanol). T : Groupe témoin, U : groupe Ulcéreux, U-D1 : groupes traités avec solution de la Gelée royale (150mg/kg). U-D2 (300mg/kg). U-D3 (500mg/kg), STD : groupe traité avec du oméprazole à 30mg/kg. _____ 48

Figure 30: Aspect microscopique d'une coupe d'estomac. Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). T : groupe témoin, U : groupe Ulcéreux, MU : muqueuse, SM : sous muqueuse, SR : séreuse, MUS : musculature, ER : érosion, VOE : vacuole œdémateuse, HE : Hémorragie, infiltration leucocytaire (IL) _____ 50

Figure 31: Aspect microscopique d'une coupe d'estomac. Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). U-D1 : groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 150mg/kg, U-D2 : groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 300 mg/kg, U-D3 : groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 500 mg/kg, STD : groupe traité avec oméprazole (30 mg/kg). VOE : vacuole œdémateuse, HE : hémorragie, CC : congestion vasculaire _____ 52

Liste des tableaux

Tableau 1: Les différents composants des sécrétions gastrique _____	7
Tableau 2: principaux médicaments Anti sécrétoires gastriques _____	14
Tableau 3: La classification des abeilles _____	24
Tableau 4: les observations du test de toxicité au cours de 14 jours. _____	42
Tableau 5 : L'effet de la solution de la Gelée royale sur le pH, volume gastrique. _____	43
Tableau 6: L'effet de solution de la Gelée royale sur l'ulcère gastrique induit par HCL/éthanol _____	46

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

Les ulcères gastriques sont caractérisés par une ulcération de la muqueuse gastrique, une infiltration de cellules inflammatoires et une nécrose. Touchent environ 10% de la population mondiale (**Mahdy et al.,2018**). Bien que l'étiologie des ulcères gastriques, admis que le déséquilibre entre les facteurs agressifs et défensifs de la muqueuse déclenche la formation d'ulcères (**Zhang et al.,2018**). Certains facteurs agressifs tels que l'éthanol, les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'infection à *Helicobacter pylori* et les habitudes alimentaires de type fast-food peuvent altérer l'équilibre de la barrière muqueuse (**Karaboğa.,2018**) En outre, une diminution des facteurs de défense gastrique tels que la sécrétion de mucus, le bicarbonate, les antioxydants et les prostaglandines peut également induire le développement d'ulcères gastriques(**Cryer.,2001**).La pathogenèse des ulcères gastriques, comprend généralement trois dimensions : le stress oxydatif, une réponse inflammatoire et l'apoptose de la muqueuse.

Les traitements conventionnels largement utilisés pour les ulcères gastriques comprennent les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiacides, les antagonistes des récepteurs H2 et les anticholinergiques. (**Lakshmi et al.,2010**). Cependant, l'efficacité des thérapies actuelles n'est pas absolue et elles peuvent avoir des effets secondaires graves, notamment des fractures osseuses, des accidents vasculaires cérébraux, une hypersensibilité, une gynécomastie et des arythmies, Par conséquent, les études actuelles sur le traitement des ulcères visant à réduire ou à éliminer les effets secondaires. Se sont concentrées sur les produits naturels aux propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti- ulcéreuses sont traditionnellement utilisés dans le traitement des ulcères gastriques.

La gelée royale, est un produit sécrétoire qui joue un rôle important dans la nutrition et le développement de la reine, qui est libérée par les glandes hyopharyngiennes et mandibulaires des abeilles ouvrières. Cette substance miraculeuse contient environ 10 % de protéines, 2 à 9 % de sucres, 2 à 8 % de lipides, des vitamines, des sels, des acides aminés libres, de l'eau et des traces de substances non identifiées (**Tamura et al., 2009**)

La Gelée royale largement utilisée à des fins médicales et nutritionnelles, joue un grand rôle dans la guérison de certain maladies graves. Des études antérieures sur cette matière, ont prouvée l'effet antioxydants et Antidiabétique (**khazaei et al.,2017**), anti-inflammatoires (**Pavel et al.,2011**), neuroprotecteurs (Maladie d'Alzheimer) (**Zhang et al., 2016**).

L'administration de la Gelée royale a accéléré la guérison de la muqueuse en réduisant les niveaux sériques pro-inflammatoires d'IL-6 et de TNF- α et par l'inhibition de la croissance d'*Helicobacter pylori* (une cause majeure d'ulcère) (**Brnutiu et al., 2011**).

Notre travail, a pour objectif d'évaluer l'effet antiulcéreux chez les rats Wistar, en déterminant l'activité gastro protectrice de la Gelée royale contre l'ulcère gastrique induit par une solution Ulcérogène (0,6MHCL/80% éthanol) selon le protocole écrit par **Djebli et al.** La première partie représente une revue bibliographique et elle repartie également de deux chapitres, le premier chapitre traité l'ulcère gastrique, et le deuxième chapitre présentant la Gelée royal. La deuxième partie consiste l'évaluation expérimentale en exploitant des différents protocoles qui est basé sur les changements histopathologiques, acidité d'estomac et macroscopique. Enfin, l'ensemble des résultats a été interprété et discuté puis ficelé par une conclusion générale.

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

L'ULCERE GASTRIQUE ET TRAITEMENT

I. CHAPITRE 1 : L'ULCERE GASTRIQUE ET TRAITEMENT

I.1 Rappel anatomique d'estomac

I.1.1 Morphologie

L'estomac est une poche digestive musculieuse interposée entre l'œsophage et duodénum, situé au-dessus du diaphragme de cavité abdominale en forme de « J », qui mesure 25 cm de long et 10-12 cm de large. Sa capacité maximale est d'environ 1,5 L

L'estomac est constitué quatre segments, selon (Gilroy.,2013), (Coquerelet et Beghin.,2012)

Le cardia : qui entoure la communication avec l'œsophage.

Le fundus ou grosse tubérosité : portion supérieure qui s'élève en haut et à gauche de l'ouverture entre l'œsophage et l'estomac (orifice du cardia).

Le corps : large portion dilatée sous le fundus.

Le pylore : est la portion distale de l'estomac et qui divise en antrum pylorique et en canal pylorique. (Figure1)

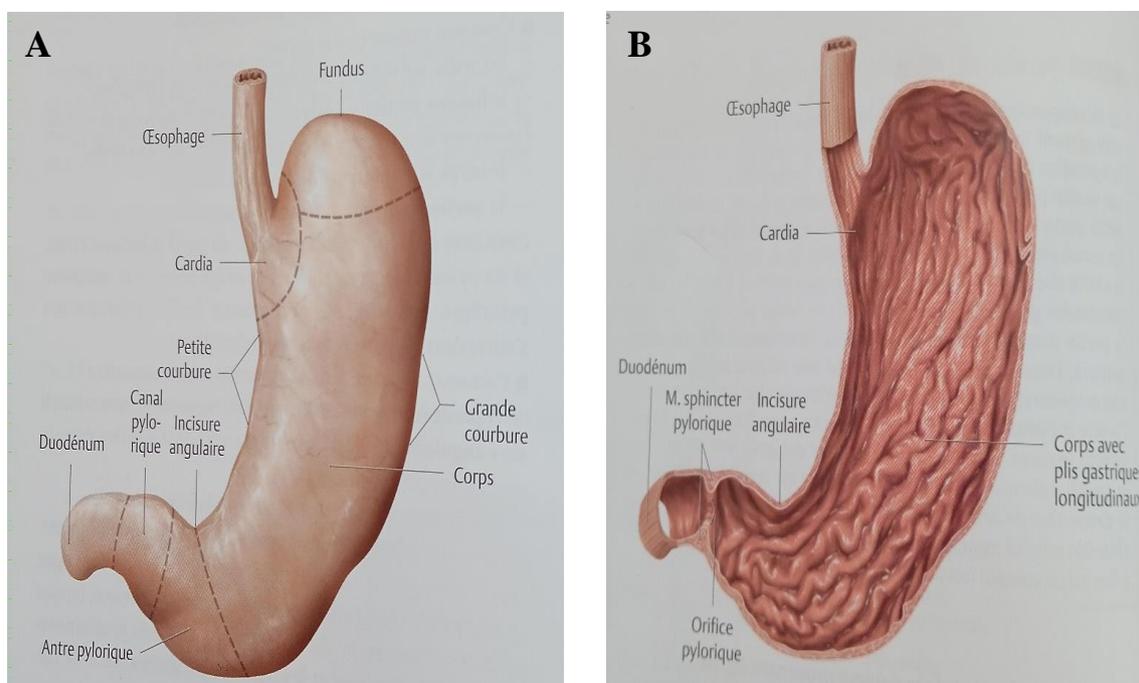


Figure 1 : L'estomac vue antérieure, (B) Estomac vue intérieure. (Gilroy, A,2013).

I.1.2 Histologie

L'estomac se compose de quatre couches histologiques appelées de l'intérieur vers l'extérieur (**Figure2**) :

La muqueuse : est correspond à l'interne de l'estomac qui responsable de la sécrétion gastrique se divise en trois couches : (**Marieb et Hoehn., 2014**).

1. **Epithélial** : il comporte des glandes de fundus qui présentent quatre types des cellules : les cellules principales, les cellules pariétale, cellules à mucus et les cellules gastrine (cellules G) (**Marieb et Hoehn., 2014**).
2. **Le chorion** : est le tissu conjonctif de soutien innervé et vascularisé contenant des glandes exocrines, des glandes exocrines, des cellules lymphocytaires et des mastocytes. (**Marieb et Hoehn., 2014**).
3. **La musculaire muqueuse** : est une couche musculaire lisse qui produit des mouvements locaux responsable des replis de la muqueuse. (**Owen.,1986**).

La Sous muqueuse : C'est un tissu conjonctif compte des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Dans la sous-muqueuse se situe le plexus nerveux de Meissner. Ce pacemaker contient autant de neurones que la moelle épinière et permet au tube digestif la possibilité de gérer dans une large mesure son propre fonctionnement (**Laurent et Sokol.,2014**)

La musculuse : constitue trois couches de fibres musculaires lisse (fibres longitudinale externe, fibres circulaires moyennes et fibres obliques interne). (**Putz et Pabst.,2006**)

La séreuse ou membrane péritonéale : est formée d'une mince couche de tissu conjonctif qui correspond à l'enveloppe externe de l'estomac ce tissu conjonctif de soutien des vaisseaux sanguin et des nerfs. (**Bloom & Fawcett.,1975**)

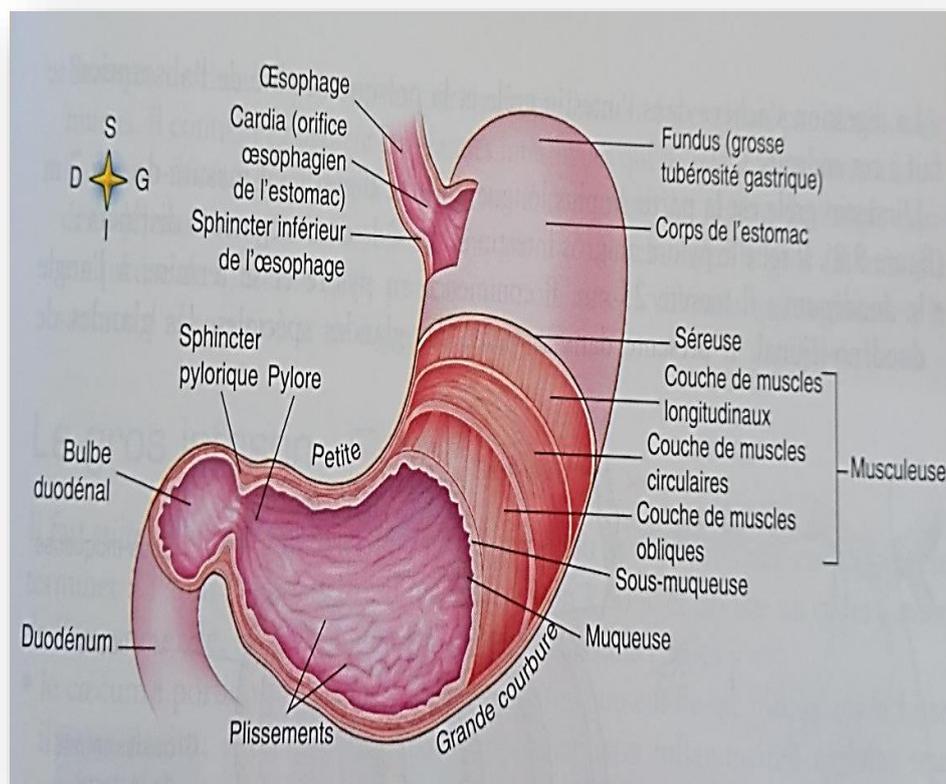


Figure 2 : L'estomac (Alain.,2015).

I.1.3 Physiologie gastrique

La fonction d'estomac

La fonction principale de l'estomac est de préparer les aliments ingérés pour la digestion et l'absorption. (Landa.,2019)

L'estomac décompose les composants alimentaires en composants métaboliques, après elle effectue des mouvements de contraction et de relaxation pour mélanger les aliments avec le suc gastrique et les enzymes digestives. Ces mouvements sont régulés par le système nerveux entérique, qui est le système nerveux propre à l'appareil digestif. (Furness.,2008)

Ensuite le mélange alimentaire (chyme) passe de l'estomac à la première partie de l'intestin grêle, à travers le sphincter pylorique pour être absorbé. (Landa.,2019)

La sécrétion gastrique

Processus de sécrétion gastrique est complexe et régulé par divers facteurs physiologiques et neuro-hormonaux. Les principales sécrétions de l'estomac comprennent l'acide chlorhydrique, les enzymes digestives et les facteurs intrinsèques. **(Konturek.,2019)**

L'acide chlorhydrique est sécrété par les cellules pariétales de l'estomac en réponse à la stimulation par l'hormone gastrine, libérée par les cellules G de l'estomac en réponse à l'ingestion d'aliments. L'acide chlorhydrique contribue à la digestion des protéines et aide également à tuer les bactéries ingérées. Les cellules pariétales sécrètent également le facteur intrinsèque, une glycoprotéine qui lie la vitamine B12 et facilite son absorption ultérieure dans l'intestin. **(Konturek.,2019)**

Les enzymes digestives telles que la pepsine sont également sécrétées par les cellules principales de l'estomac, en réponse à la stimulation par la gastrine. La pepsine est une enzyme protéolytique qui aide à décomposer les protéines alimentaires en peptides plus petits. **(Konturek.,2019)**

Le processus de sécrétion gastrique est également régulé par des nerfs qui innervent l'estomac. Le nerf vague est responsable de la régulation de la sécrétion acide gastrique, en contrôlant les réponses des cellules pariétales aux stimuli de la gastrine et de l'histamine. La stimulation du système nerveux sympathique inhibe la sécrétion acide gastrique **(Tack.,2006) (Tableau1).**

Tableau 1: Les différents composants des sécrétions gastrique (**KENT *et al.*,2002**)

Composé	Origine	Fonction
Chlorhydrique	Cellules pariétales	Convertit le pepsinogène en pepsine ; tue les agents pathogènes
Pepsinogène	Cellules principales	Précurseur de pepsine
Pepsine	Produit à partir de pepsinogène en présence d'Hcl	Protéase
Mucus	Cellules à mucus	Protège la muqueuse
Facteur intrinsèque	Cellules pariétales	Favorise l'absorption de la vitamine B12
Sérotonine et histamine	Cellules endocrines	Régulation autocrine
Gastrine	Cellules G	Stimule la sécrétion d'Hcl et de pepsine

I.2 L'ulcère gastrique :

I.2.1 Généralités

L'ulcère gastrique est considéré comme des troubles gastro-intestinaux les plus fréquentes, causant une forte morbidité chez environ 10 % de la population mondiale. (Nasif *et al.*,2022).

L'ulcère gastrique est une affection circonscrite, destructive et progressive qui atteint la muqueuse et la sous muqueuse de l'estomac. L'ulcère entraîne une perte de substance plus ou moins étendue de la paroi digestive qui atteint la couche musculaire. (Togola *et al.*,2014).



Figure 3: l'ulcère gastrique chez l'homme (Silen., 1980).

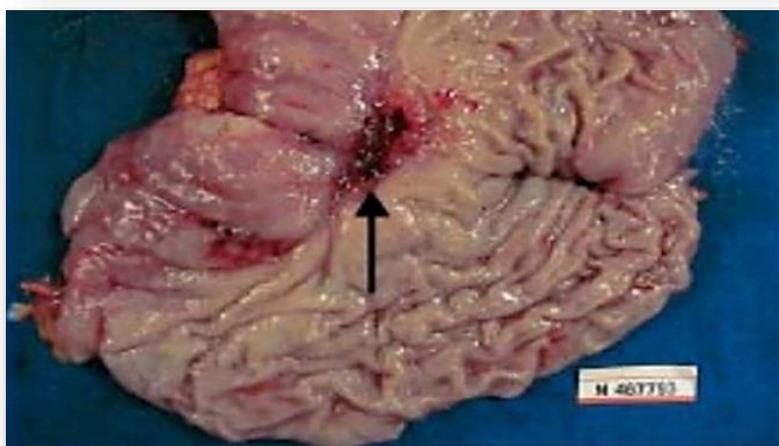


Figure 4: Pièce macroscopique d'ulcère gastrique de 2 cm (Karila *et al.*,2005)

I.2.2 Épidémiologie

Les données épidémiologiques de l'ulcère gastrique sont maintenant bien connues dans le monde, c'est une maladie assez fréquente touchant 8 à 10 personnes pour 100 habitants. La maladie ulcéreuse est plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un sexe-ratio de ½. La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 40 et 60 ans.

L'incidence des ulcères hémorragiques se situe entre 19,4 à 57 cas pour 100000 habitants par an dans les pays Européens et de 48 à 160 cas pour 100000 habitants aux États-Unis (Lau *et al.*,2013) (Granel *et al.*,2008) (Figure5)

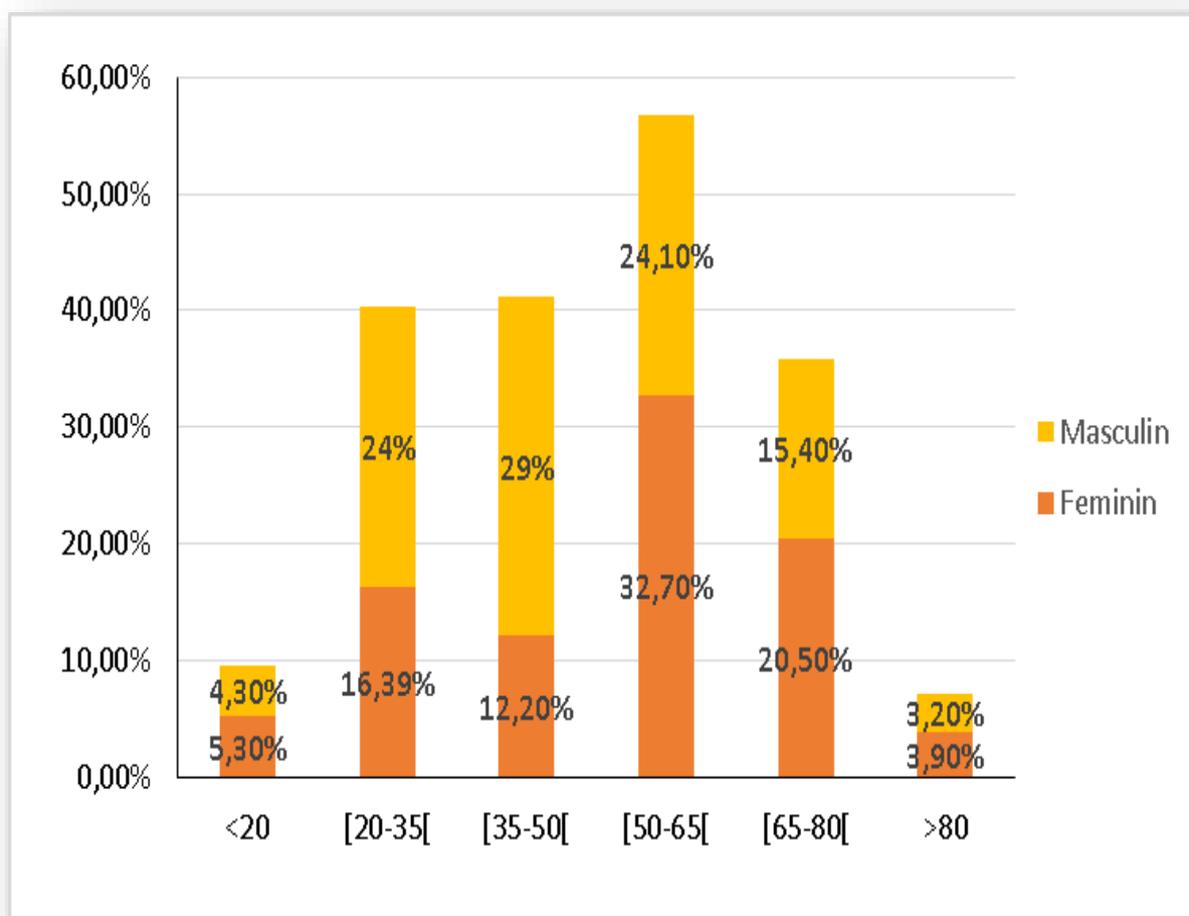


Figure 5: Répartition des patients selon l'âge (ans) et le sexe (El Mekkaoui *et al.*,2011)

I.2.3 Étiologie d'ulcère gastrique

Les principaux facteurs étiologiques d'ulcère gastrique comprennent l'utilisation des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdes (AINS), l'infection par *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), le tabagisme et le stress. Tous ces facteurs ont en commun d'affecter la sécrétion d'acide dans la muqueuse gastrique. (Thorsen.,2013). D'autres facteurs tels que des habitudes alimentaires inadéquates, l'ingestion excessive, la consommation excessive d'alcool, la prédisposition héréditaire et les infections peuvent être responsables du développement des ulcères peptiques. (Mezdour et al.,2017).

I.2.3.1 Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont des médicaments largement utilisés pour soulager la douleur, l'inflammation et la fièvre. Cependant, leur utilisation prolongée ou à fortes doses peut entraîner des effets secondaires indésirables, notamment des ulcères gastroduodénaux. (Bindu et al.,2020).

Les lésions ulcérées gastroduodénales induites par les AINS passe d'abord par une diminution du flux sanguin muqueux, conséquence de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (les COX) qui produit des prostaglandines vasodilatatrices. Il survient ensuite une adhérence des polynucléaires à la paroi endothéliale qui pourrait être sous la dépendance de la cyclo-oxygénase 2 (COX2). Les lésions endothéliales accentuent la baisse du débit sanguin muqueux et favorisent le processus inflammatoire dans la muqueuse digestive. L'inflammation est amplifiée par la production de tumoral nécrosés factor (TNF) stimulée par les anti-inflammatoires dans les macrophages. (Gargallo et al.,2014).

I.2.3.2 *Helicobacter pylori*

Helicobacter est le facteur physiopathologique essentiel de la maladie ulcéreuse, car ce *H. pylori* à Gram négatif est la cause de 90 % des cas d'ulcère gastrique. (Jian R,Al.,)

Le mécanisme d'infection par *H. Pylori* Etant dû à Une cytotoxicité directe par libération d'enzymes et des toxines avec une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique quand le Siège de l'infection se situe au Niveau antral. Ces deux mécanismes sont responsables du remplacement de l'épithélium normal de la muqueuse duodénale par l'épithélium gastrique. Après que *H. pylori* colonisé ce milieu, il provoque des inflammations et des érosions, suivis des ulcères gastriques. (Fougere.,2019).

I.2.3.3 Consommation d'alcool (effet d'éthanol)

Les effets de l'éthanol sur la muqueuse gastrique sont complexes et multiples. Ils peuvent être associés à une perturbation de l'équilibre entre les facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique et les facteurs agressifs.

L'éthanol endommage les cellules endothéliales vasculaires de la muqueuse gastrique et induit une perturbation microcirculatoire et une hypoxie, liée à la surproduction des radicaux oxygénés. **(Bienia.,2002).**

I.2.3.4 Le stress

Le stress oxydant se définit comme l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison de la perturbation d'équilibre endogène entre ces derniers et les agents oxydants (AO). Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels comme l'ulcère gastrique.

Les ERO sont des espèces chimiques oxygénées telles que les radicaux libres, ions oxygénés, peroxydes, rendues chimiquement très réactives par la présence d'électrons de valence non appariés dans l'orbitale la plus externe. L'équilibre est rétabli soit par oxydation (perte de cet électron libre) ou par réduction (gain d'un autre électron). Le caractère radicalaire de la molécule ne disparaît pas, l'électron libre peut passer sur d'autres molécules, c'est le phénomène d'oxydation en chaîne. **(Marc et al.,2004)**

Plusieurs facteurs sont probablement impliqués dans la pathogenèse de l'ulcère de stress **(Figure 6)**. L'altération du flux sanguin splanchnique ainsi que la diminution des défenses locales semblent en être les causes principales. Ainsi, les traumatismes sévères, un état de choc, des brûlures, le sepsis, l'hypovolémie ou l'hypotension, sont des situations à risque majeur. La reperfusion gastro-intestinale après hypo perfusion prolongée peut par elle-même également produire des lésions muqueuses. **(Mutlu.,2001).**

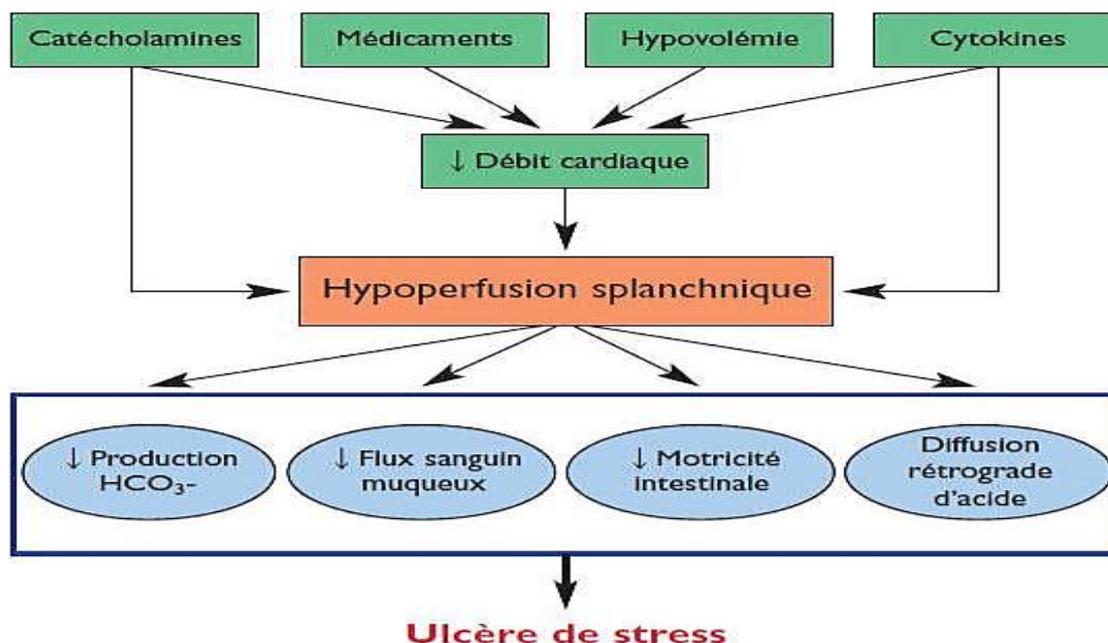


Figure 6: physiopathologie d'ulcère de stress (Mutlu.,2001).

I.2.4 Physiopathologie

L'ulcère gastrique est un trouble gastro-intestinal grave. Généralement, les ulcères résultent d'un déséquilibre entre l'augmentation des facteurs agressifs, tels que les sécrétions d'acide et de pepsine (Wolf et.,2000), et la diminution des facteurs défensifs, tels que les sécrétions de mucus et de bicarbonate (Allen et Flemström.,2005). Barrière muqueuse, (Peskar, B. M. (2001), le flux sanguin muqueux (Abdel-Salam et Al.,2001), et production endogène de prostaglandines (Peleg et Wilcox., 2002).

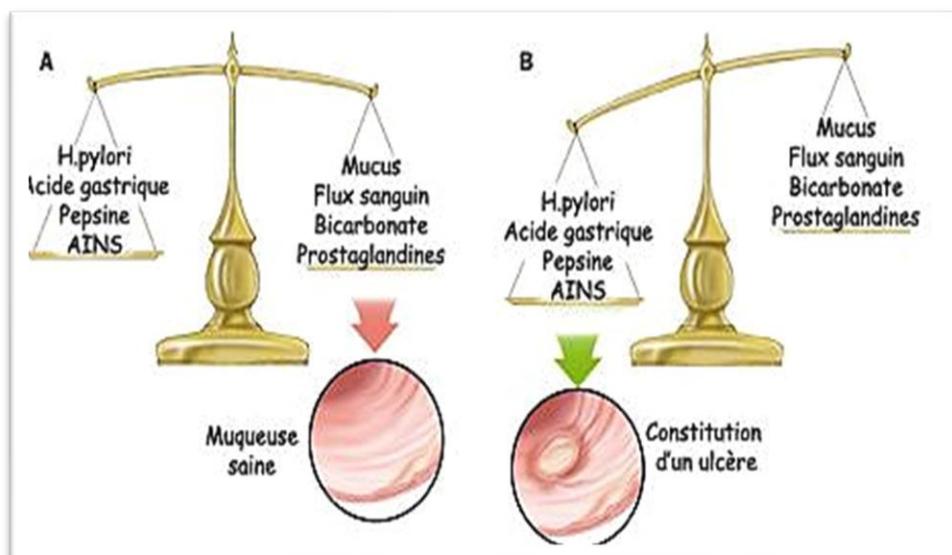


Figure 7: déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense (Poitras et al., 2020)

I.2.5 Diagnostic

I.2.5.1 Radiologie

La Radiologie continue à jouer un rôle important dans le diagnostic de l'ulcère gastroduodénal. Avec l'avènement de l'endoscopie par fibre optique, le radiologue et le gastro-entérologue doivent coopérer pour évaluer à la fois le tractus gastro-intestinal supérieur et le tractus gastro-intestinal inférieur. Les lésions qui, il y a quelques années, étaient négligées ou mal diagnostiquées. (Dekker *et al.*,1988)

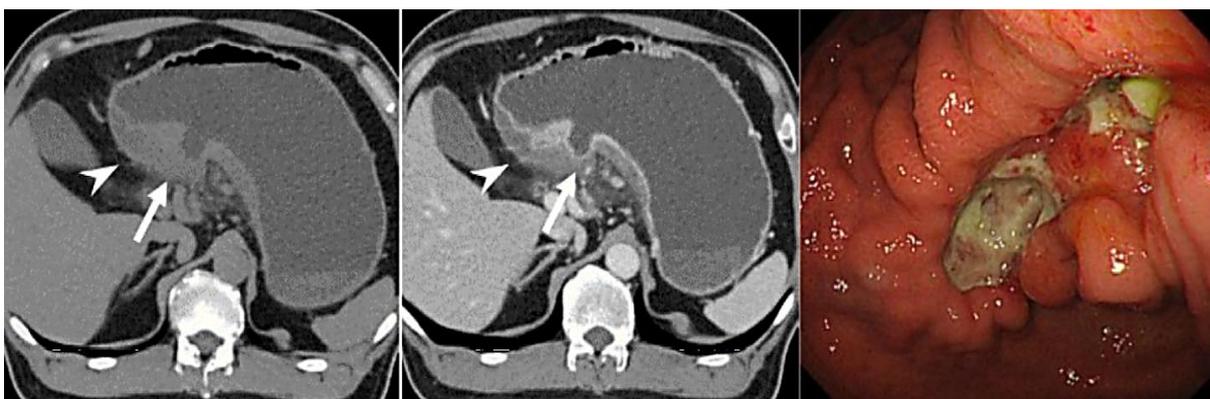


Figure 8: Radiologie d'un ulcère gastrique (Tonolini *et al.*, 2017)

I.2.5.2 Endoscopie

L'endoscopie de l'estomac, il a été largement utilisé avec d'excellents résultats. Son utilisation correcte nécessite toutefois une formation et une expérience considérables car, bien que l'instrument soit facile à passer, l'orientation dans l'estomac est difficile à réaliser et une expérience considérable car, si l'instrument est facile à passer, l'orientation dans l'estomac est difficile. (Nelson.,1959).

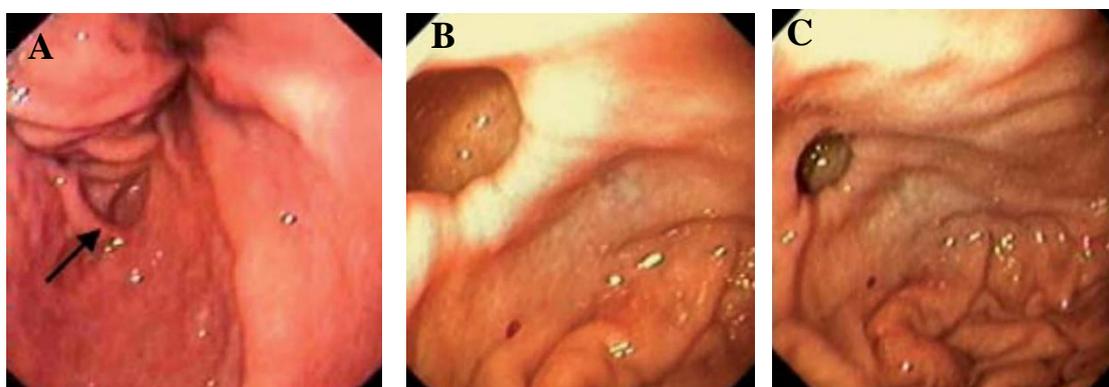


Figure 9: Endoscopie gastrique : (ulcère de la petite courbure gastrique) (Karila-Cohen *et al.*,2005).

I.2.6 Anti sécrétoires gastrique

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), qui inhibent de façon plus puissante et prolongée (24heures) la sécrétion gastrique acide, sont désormais préférés aux antagonistes des récepteurs histaminiques H2 (anti-H2).

Tableau 2: principaux médicaments Anti sécrétoires gastriques

Dénomination commune internationale	Spécialités	Posologie habituelle
Cimétidine	Tagamet	800mg
	Cimétidine	800mg
Ranitidine	Azantac	300mg
	Raniplex	300mg
Famotidine	Pepdine	40mg
Nizatidine	Nizaxid	300mg
Oméprazole	Mopral	20mg
	Zoltum	20mg
Lanzoprazole	Lanzor	30mg
	Ogast	30mg
Pantoprazole	Eupantol	40mg
	Inipomp	40mg
Rabéprazole	Pariet	20mg

I.2.7 Antibiotiques

L'ulcère gastrique causé par la bactérie *Helicobacter pylori*, peut être traité avec des antibiotiques.

Les antibiotiques couramment utilisés, incluent la clarithromycine, l'amoxicilline, la métronidazole et la tétracycline. Le traitement antibiotique élimine la bactérie et guérit l'ulcère gastrique. (Malfertheiner et al.,2012).

I.2.8 Antiacides

Les antiacides sont un groupe des composés qui permettent de neutraliser l'excès acide gastrique. Ces médicaments sont très souvent utilisés comme traitement des symptômes d'ulcère peptique. Les antiacides sont généralement constitués d'ions alcalins qui réagissent et neutralisent H⁺, tels que les sels de magnésium, d'aluminium et de calcium. Une autre classe de préparations contenant de l'acide alginique (composé polysaccharide alcalin anionique) qui forme une barrière protectrice entre le contenu de l'estomac et le sphincter inférieur de l'œsophage. (Salaga et Mosińska.,2017).

I.3 Traitement naturel

I.3.1 La phytothérapie

Est la science qui a utilisé les plantes médicinales depuis l'Antiquité comme médicaments pour la prise en charge des maladies humaines (Bureau., 2015)

Selon la Xème édition de la pharmacopée Française (ph.,2012) les plantes médicinales « sont des drogues végétales au sens de la pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (WHO.,2002b).

I.3.2 Quelques plantes médicinales possèdent des propriétés antiulcéreuses

I.3.2.1 Phoenix dactylifera.L

Phoenix dactylifera.L appartient à la famille des Arecaceae (anciennement, Palmaceae). (Munier., 1973) qui compte Environ 200 genres et plus de 2 500 espèces.

Phoenix dactylifera L donne des fruits appelées les fruits dattier qui possède des propriétés Antisécrétoires et cytoprotectrices contre l'ulcère gastrique. (Alrdahe et al 2010).

Les fruits dattier sont riche en métabolites secondaires tels que les caroténoïdes, les polyphénols (ex : les flavonoïdes, les isoflavone, les tanins et les Lignanes) et les stérols (Martin-Sanchez et al 2014).



Figure 10: Phoenix dactylifera.L (Gralnek et al.,2008)

I.3.2.2 *Balanites aegyptiaca* L.

Un arbre appelé « datte du désert », de la famille des « Zygophyllaceae ». Il est originaire d'Afrique et de certaines parties du Moyen-Orient. Qui possède des Propriétés antiulcéreuses. Ces substances bioactives forment des complexes avec les protéines (**Ugwah et al., 2019**). Ces complexes confèrent une protection à l'estomac en cas d'ulcères gastriques en augmentant la résistance chimique et mécanique aux blessures (**Chenini.,2021**)



Figure 11 : *Balanites aegyptiaca* L (Murthy et al.,2020)

I.3.2.3 *Origanum*.L (Bardakouch)

Est une plante herbacée vivace de 30 à 60 cm de hauteur (**Arvy et Gallouin 2003**), de la famille lamiacées (**Gerami.,2016**). Est une plante spontanée endémique origine au nord d'Afrique (Algérie et Tunisie), (**Hussain et al.,2011**). Grâce à ses composés Phytochimiques tels que les flavonoïdes, les acides phénols (acide caféique, acide rosmarinique) et les terpènes (thymol, linalool, limonène, bêta et alpha pinène), l'*Origanum vulgare* possède des propriétés antiulcéreuses par la protection contre l'infection à H. Pylori. (**Sung-Sook chun et al, 2005**).



Figure 12: *Origanum vulgare*.L (Julve .,2020)

I.3.2.4 Le grenadier (*Punica granatum*)

Le grenadier (*Punica granatum*), est arbuste appartenant à la famille des lythracées, origine du bassin méditerranéen ou du Moyen-Orient (**Jurenka.,2008**).

Le grenadier riche en métabolites secondaires tel que les tanins (punicalin et punicafolin) et flavones glycosides (lutéoline et Apigénine), Acide gallique, acide ursolique, triterpenoides. Ellagitannins (punicalins et punicalagins), les Anthocyanines, acide ascorbique, acide ellagique, acide Gallique, acide caféique, catéchines, et nombreux alcaloïdes (**Jurenka., 2008**), qui sont existents dans ses différentes parties telles que les fruits, les graines, les Feuilles, les fleurs, les racines, et les écorces de fruits (**Jacinto.,2018**). L'effet antiulcéreux de *Punica granatum* est associé à une sécrétion accrue de mucus gastrique. Ce qui empêche les radicaux libres dérivés de l'oxygène et réduit la consommation de glutathion peroxydase et de superoxyde dismutase, *Punica granatum* a une activité inhibitrice sur les ulcères gastriques induits par l'aspirine et l'éthanol grâce à ses propriétés antioxydants. (**Ajaikumar et al.,2005**).



Figure 13: Grenadier (**Bayou et al.,2020**).

I.3.3 Api thérapie

« Api » vient du latin apis, abeille « Thérapie » vient du grec ancien θεραπεία (therapeia), (cure, soin), ce nom associé au nom « api » devient api-thérapie qui signifie l'utilisation des produits de la ruche (miel, pollen d'abeille, propolis, gelée royale et venin d'abeille) pour prévenir et guérir certaines maladies graves, ainsi que pour promouvoir un mode de vie sain. Il paraît qu'elle est utilisée contre une variété de maladies allant de l'arthrite, ulcères gastriques et de la douleur chronique, à des maladies plus graves, tels que le cancer et les maladies cardio-vasculaires. L'api thérapie reste l'aspect le plus important de la médecine alternative. La célèbre reine d'Égypte « Cléopâtre » était d'ailleurs une fervente utilisatrice de l'api thérapie. « Aristote », aussi, considérait la ruche comme une pharmacie bio.

L'api thérapie est un savoir millénaire utilisé dans le monde entier. Elle est reconnue comme une médecine douce qui agit en prévention et permet de renforcer l'organisme, à la différence de certaines molécules synthétiques, telles que les antibiotiques, qui ont été associées à la résistance des bactéries pathogènes.

I.3.3.1 Le miel

Dans l'Antiquité déjà, le miel était apprécié en raison de ces vertus curatives et celles-ci étaient considérées comme un don de dieux (**Bogdanov et Blumer., 2001**). Le miel est d'abord essentiellement un aliment remarquable de très haute valeur énergétique, contenant des sucres directement assimilables ; il est aussi un produit diététique de bonne tenue grâce aux sels minéraux et au fructose qu'il contient et, dans une moindre mesure, à ses enzymes et aux vitamines

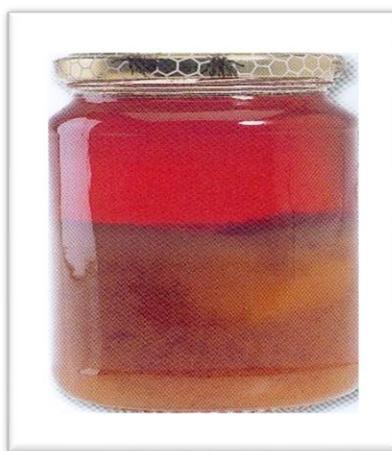


Figure 14: le miel (**Bruneau., 2002**).

I.3.3.2 Effets thérapeutiques du miel

Le miel est utilisé depuis longtemps par l'homme pour ses vertus nutritionnelle et thérapeutique, Parmi ces activités : Action antibactérienne capable d'inhiber la croissance d'*Helicobacter pylori*, Action énergétique et nutritionnelle, Action anti-inflammatoire (Taleb .,2021).

I.3.3.3 La propolis

La propolis est utilisée par les abeilles pour ses multiples propriétés : c'est une substance desséchante, antimicrobienne qui est utilisée pour le colmatage de la ruche. Selon sa provenance, la couleur de la propolis varie du jaune au brun foncé, la propolis est malléable à 20 °C. Sa saveur est âcre ou amère. Son odeur agréable de miel, de vanille et de cire s'ajoute à l'odeur d'origine des bourgeons, La récolte de la propolis par l'apiculteur se fait par grattage du bois des ruches, puis elle est dissoute dans de l'alcool éthylique à froid pour éliminer la cire (peu soluble dans l'alcool à basse température). Elle se conserve à l'abri de la chaleur (Alexandra.,2011).



Figure 15 : une abeille transportant de la propolis (WWW.THEHONEYGATHERERS.COM)

I.3.3.4 Effets thérapeutiques de la Propolis

Son pouvoir anesthésiant et analgésique est assez élevé, et elle stimule les défenses de l'organisme. Elle possède également une action fongicide, anti-oxydante, anti-inflammatoire, et un important effet gastro protecteurs (Taleb.,2021), (Alexandra.,2011).

I.3.3.5 Le pollen

Le pollen C'est une fine poussière produite par les étamines des fleurs, les abeilles le récoltent sous forme de petites pilotes qu'elles transportent à la ruche dans les corbeilles de leurs pattes (Thibault.,2017). Contient 18% Eau et quelques composants tell que les Hydrates du carbone, les Fibres alimentaires, les lipides, les Protéines et acides aminés, les sels Minéraux et les vitamines (Hügel.,1965).

I.4.3.6 Effet thérapeutique du pollen

Le pollen est avant tout un tonifiant et fortifiant naturel qui améliore l'état général de l'organisme et renforce le système immunitaire le pollen est un véritable allié de la flore intestinale. Grâce à son effet régulateur intestinal, il améliore aussi bien les diarrhées que la constipation et a globalement un effet positif sur tous les troubles digestifs. Il apporte des fibres qui activent le transit et ont un effet "pré biotique" pour les bactéries de la flore intestinale grâce à ses molécules anti oxydantes (oligoéléments, vitamines, polyphénols, rutines...), le pollen piège les radicaux libres et il réduit la prolifération des bactéries Ainsi, il protège contre les ulcères gastriques. (Sadoun et Safsaf.,2021)



Figure 16: le pollen (Herboristerie.,2017)

I.3.3.6 La cire

La cire est sécrétée par les glandes cirières de l'abeille. Lorsqu'elle sort des glandes cirières, la cire est liquide et est une sécrétion glandulaire mélangée à la salive de l'abeille. La cire exsude et se solidifie en écailles que l'abeille détache avec ses pattes postérieures. Elle la malaxe ensuite avec ses mandibules avant de l'utiliser. Il est à l'origine de couleur jaune clair, mais lorsqu'il est utilisé comme matériau de construction pour les cellules de la ruche, il se charge de matières étrangères qui font passer sa couleur du jaune (en raison de la présence d'une matière colorante : la chrysine ou 5-7 dihydroxyflavone) au brun foncé (Millet., 2006).

I.3.3.7 Effet thérapeutique de la cire

Aujourd'hui, en apiculture, elle intervient dans la fabrication de la cire gaufrée placée sur les rayons des ruches, dans les domaines pharmaceutique et cosmétologique, il est utilisé comme facteur de consistance des phases grasses, notamment dans les pommades et les suppositoires. En outre, elle entame dans la composition de nombreux produits cosmétiques tels que les rouges à lèvres, les mascaras, les crèmes, les baumes, etc. La cire a une excellente tolérance cutanée ; elle a un aspect protecteur, émollient et occlusif en formant un film imperméable à la surface de la peau (Millet.,2006, Pham-Délègue., 1999)



Figure 17 : Un cadre contenant de la cire (à gauche), et des Petits copeaux de cire (à droite)
(Alexandra.,2011)

I.3.3.8 Le venin

Le venin est un mixte de plusieurs composés, produit par deux glandes, la glande à venin et la glande lubrifiante, stockées dans un réservoir. En effet, Le venin se constitue de la première semaine de vie de l'abeille et la glande à venin est opérationnelle au bout de 4 semaines lorsque les ouvrières deviennent gardiennes. La glande à venin est reliée par un canal à la chambre à venin. Elle est produite dans la glande acide de l'appareil vulnérant. Hippocrate, le père de la médecine, considérait le venin comme un remède naturel pour traiter tous les problèmes d'articulations (**Khechai.,2019**).

I.3.3.9 Effet thérapeutique du venin

Le venin d'abeille est utilisé en deuxième intention dans le traitement des rhumatismes invalidants, arthrites, tendinites et de certaines maladies auto-immunes, Action cortisone like, Action anti- oxydante et anti inflammatoire (**Hameurlaine.,2019**).

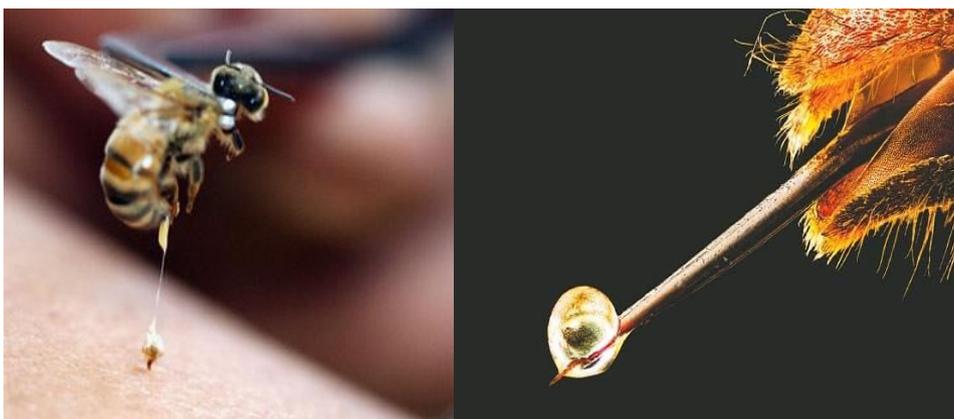


Figure 18: le venin d'abeille (**Gharbi., 2011**)

CHAPITRE 2

LA GELEE ROYALE

II. CHAPITRE 2 : LA GELEE ROYALE

II.1 La gelée royale

II.1.1 Historique

Depuis plusieurs siècles, La gelée royale est utilisée en médecine traditionnelle chinoise et folklorique ; elle n'était consommée que par des riches chinois du fait qu'elle était très rare. Ses usages principaux étaient destinés à la médecine (**Barrett., 2011**).

L'humanité a profité des avantages associés aux produits de la ruche, tels que (le miel, la propolis, le pollen d'abeille, la cire d'abeille) pour traiter et prévenir certaines maladies. En raison de leur Profil biochimique spécifique, tous ces produits dérivés des abeilles sont une richesse naturelle et un complément significatif à notre santé.

La gelée royale est l'un des produits des colonies abeilles les plus importants en chine, dont la production annuelle est de 2 000 tonnes par an, (soit 90 %) de la production mondiale.

Ces rendements ont été obtenus grâce à la mise en place d'un système de production comportant plusieurs étapes. (**Baumgratz et al., 2002**).

II.1.2 Habitants de la ruche

L'abeille est un insecte qui fait partie de l'ordre des hyménoptères (**Adam., 2010**), elle est apparue sur notre planète il y a 45 millions d'années (**Zahrandnik, 1984 ; Ruttner, 1988**), leur présence est primordiale puisqu'elles sont utilisées comme pollinisateurs de plusieurs cultures et permettent la reproduction de plusieurs espèces végétales (**walters et Taylor, 2006**). Le nom « Mellifère » est donné par « Carl Van Linne » en 1758 qui signifie « transporte du miel »



Figure 19: La reine et les ouvrières (*Apis mellifera ligustica*) (**Chen et al.,2002**).

II.1.3 Classification

Le tableau résume la classification de l'abeille dans le monde vivant (**Tableau3**)

Tableau 3: La classification des abeilles (Gilles.,2010).

Classification	Taxon
Règne	Animaux
Embranchement	Arthropodes
Classe	Insectes
Ordre	Hyménoptères
Sous-ordre	Apocrites
Superfamille	Apoïdea
Famille	Apidae
Genre	Apis
Espèce	Apis mellifera L.
Sous-espèce	Mellifera Carnica Caucasica Ligustica

II.1.4 Généralité sur la Gelée royale

La Gelée royale, ou lait d'abeille, connu sous le nom d'Apilak or Queen Bee Jelly, (Guo et al., 2021), est un produit crémeux sécrété par les glandes hyopharyngiennes de la tête des jeunes abeilles nourricières « *Apis mellifera* », principalement pour le développement et l'entretien de la reine.

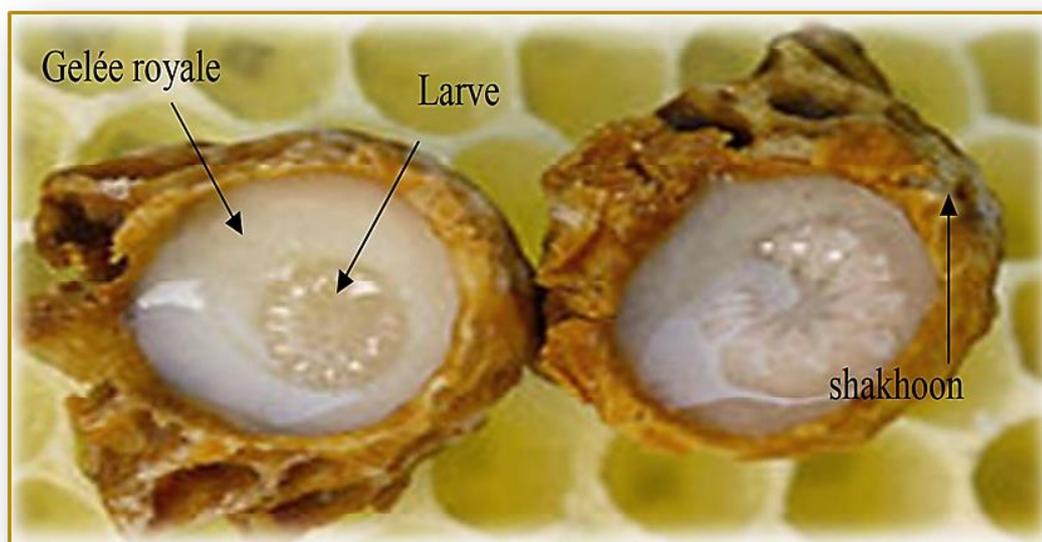


Figure 20: Larves royales en développement entourées de la Gelée royale dans des cellules royales ouvertes (Cuvillier.,2017)

Les glandes hyopharyngiennes sont situées dans la tête et produisent de la gelée royale chez les jeunes nourrices. Lorsque l'ouvrière vieillit, ces glandes sécrètent de l'invertase, enzyme qui intervient dans l'élaboration du miel en transformant le saccharose en glucose et en fructose.

Les glandes mandibulaires interviennent dans la sécrétion d'une fraction de la gelée royale et dans l'élaboration de la cire (Gilles.,2010).

Il s'agit d'un aliment spécial qui ne sert qu'à la reine des abeilles tout au long de sa vie, tandis que les autres femelles sexuellement immatures reçoivent de la gelée royale pendant les 2 ou 3 premiers jours. La reine est 50%o plus grande que les abeilles ouvrières et vit également plus longtemps, environ 4 à 5 ans, alors que les abeilles qui ne vivent qu'une saison (Townsend.,1940). Sa composition dépend de sa destination dans la ruche et de la race des abeilles la produisant, le taux d'acide 10-hydroxy-2-decenoïque déterminant la qualité de cette gelée royale.

Ainsi, cette nourriture va permettre le développement des organes sexuels de la reine et le poids de celle-ci va se trouver 6 fois supérieures à celui de l'ouvrière, preuve de la possible présence de facteurs de croissance. De plus, la reine va être beaucoup plus résistante aux maladies que les autres abeilles de la ruche et va vivre beaucoup plus longtemps (4 à 5 ans au lieu de 45 jours environ). Sans oublier que celle-ci peut déposer jusqu'à 2000 œufs par jour, soit son propre poids, en période de reproduction. Il a montré un grand potentiel d'utilisation contre divers troubles tel que le cancer, les maladies diabétiques, cardiovasculaires, de parkinson et d'Alzheimer (Ahmad *et al.*,2020 ; Ali and Kunugi.,2020).

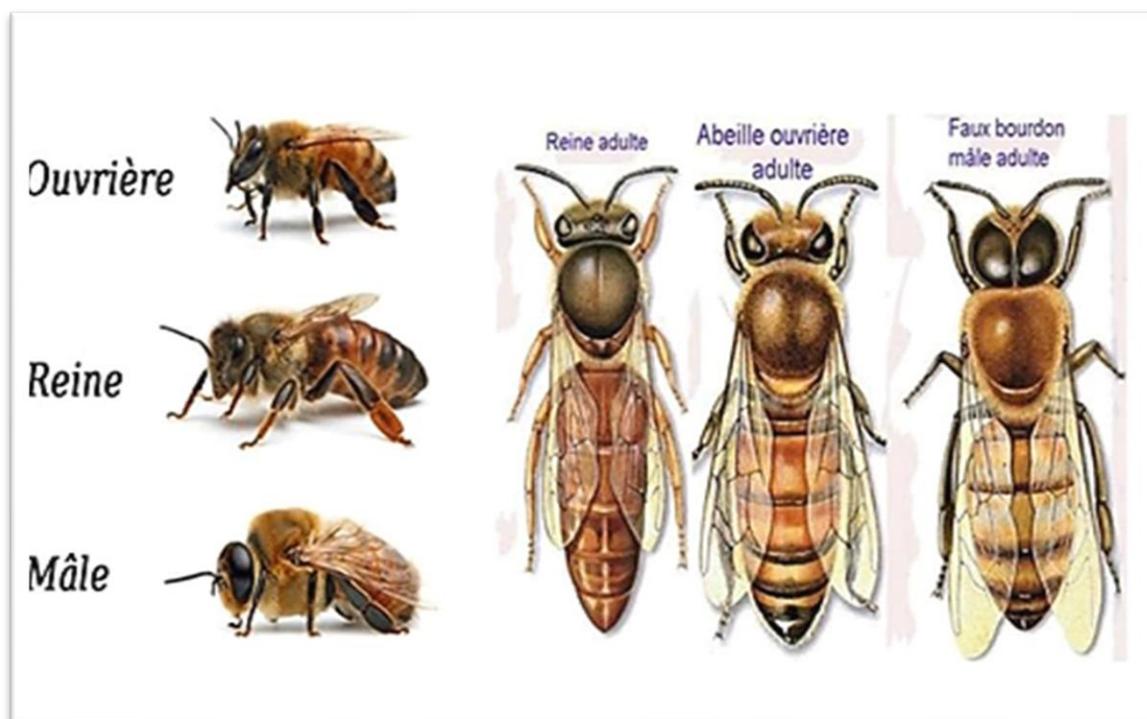


Figure 21:les habitants de la ruche : reine, ouvrière et faux bourdon (Chorfi.,2020)

II.1.5 Caractéristiques physico-chimiques

La gelée royale est un produit jaunâtre, de consistance visqueuse et crémeuse, ayant une odeur caractéristique et une saveur légèrement épicée. Sa sécrétion est favorisée par l'apport de pollen avec des solutions régurgitées ajoutées des travailleurs infirmiers, elle est partiellement soluble dans l'eau avec une densité de 1,1g/ml. (Haydak.,1970).

II.1.6 Composition de la Gelée royale

La composition de la Gelée royale est différente suivant qu'elle est destinée aux larves d'abeilles ouvrières ou aux larves de reines et dépend également de la race des abeilles la produisant. Cette matière est véritablement un produit "**royal**" puisqu'elle contient tous les ingrédients chimiques nécessaires à un organisme pour se développer. Outre l'eau ce qui en fait le produit de l'abeille le plus riche en eau. Son poids sec est composé, de protéines, de lipides, d'acides gras, d'acides aminés. Les constituants prédominants du poids sec sont les protéines et les peptides. La proline et la lysine sont les acides aminés libres les plus courants. La majorité des lipides sont des acides gras, suivis par les lipides neutres. L'acide gras le plus important étant « l'acide 10 l'acide hydroxy decénoïde », qui est un signe de validité (Marie-laure.,2012).

II.1.6.1 L'eau

La Gelée royale a une forte teneur en eau 60 à 70% d'eau, ce qui en fait le produit apicole le plus riche en eau par rapport aux autres produits de la ruche (miel, pollen, propolis, cire d'abeille). (Amiar et Aouicha.,2019)

II.1.6.2 Glucides

Les principaux glucides présents dans la gelée royale sont des monosaccharides (fructose, glucose). Le saccharose est toujours présent mais en quantité variable (2%). Les autres sucres secondaires sont des oligosaccharides, présents en plus faible quantité, sont le galactose, le mannitol, le maltose, le maltulose, le turanose, le tréhalose, le palatinose, l'isomaltose, le gentiobiose, le mélézitose, l'erlose et le maltotrios, leur présence garantit que le produit est authentique et pur (Amigou., 2016)

II.1.6.3 Protéines

Une part importante du Gelée royale est constituée qui représentent environ 50% de la masse sèche (Šimuth et al.,2001). La gelée royale comprend un large choix de protéines natives et de dérivés protéiques, parmi les protéines dominantes, la famille des « Major Royal Jelly Proteins » (MRJP) est constituée de 5 protéines de haut poids moléculaire dont

« L'apalbumine » ou MRJP 1 et MRJP 2, sont les plus représentées avec environ 80% du total des protéines de la gelée royale, qui se manifestent dans le cerveau (centres de la mémoire) de l'abeille. Elle contient également une γ -Globuline et des protéines de faible poids moléculaire. (Amigou., 2016). Les protéines mineures contenues dans la gelée royale sont constituées de protéines et de peptides ayant différentes fonctions, notamment des propriétés antimicrobiennes et antifongiques (Bachanova et al., 2002).

II.1.6.3.1. La Royalisine

Est la protéine majeure de la Gelée royale, elle s'est avérée avoir une puissante activité antibactérienne à une concentration de 0,5 %. La royalisine pourrait être impliquée dans un système de défense actif contre l'invasion bactérienne de l'abeille mellifère. (Fujiwara et al.,1990). La découverte récente que les protéines de la Gelée royale peuvent avoir des fonctions physiologiques d'immun régulations, de suppression des réactions allergiques, mais aussi des propriétés anti hypertensives (Simuth.,2001).

II.1.6.4 Lipides

En moyenne cette partie représente 30% de la matière sèche du la gelée royale, il est également possible de trouver des oligosaccharides tels que tréhalose, le maltose, le gentiobiose, l'iso maltose, la raffinose, ils sont utiles pour révélateur de l'authenticité du produit. Ces constituants même s'ils ne sont présents qu'en faible quantité sont caractéristiques et jouent donc un rôle utile dans le contrôle de l'authenticité du produit (Lercker., 2003).

II.1.6.4.1. Acide 10-hydroxy-2-décénoïque

L'acide 10-hydroxy-2-décénoïque est une sorte de substance active spéciale qui se trouve uniquement dans la gelée royale dans la nature. Il est également appelé 10-HDA ou acide de gelée royale. Le 10-HDA représente le principal critère de contrôle qualité pour déterminer l'authenticité de la gelée royale. (Bloodworth et al.,1995). Le 10-HD favorise la croissance des sous-ensembles de lymphocytes T et de l'interleukine-2, ce qui pourrait suggérer que cet acide gras possède des propriétés immunes régulatrices et anticancéreuse (Zhou et al.,2007).

II.1.6.5 Vitamines

La gelée royale comprend aussi de nombreuses vitamines, dont la B1 (thiamine, qui produit de l'énergie à partir du sucre, permettant ainsi le bon fonctionnement des cellules B5 (acide pantothénique, qui stimule l'immunité, baisse la fatigue physique et intellectuelle et lutte contre le stress), qui participe au bon fonctionnement de la cellule et à l'amélioration de la qualité de vie, qui participe au métabolisme cellulaire. Les vitamines C et B12 sont présentes en moindre quantité (Cuvillier.,2015).

II.2 Techniques de récolte

La gelée royale est récoltée d'avril aux mois juillet-août. Les apiculteurs ont mis au point une technique pour augmenter la quantité de gelée royale (Amir et Aouicha.,2019).

Cette technique est pratiquée comme ce suit : Les larves âgées d'un jour sont greffées dans des coupelles à reine en plastique montées sur des barrettes, les barrettes sont placées dans la partie sans reine de la colonie, séparée par une grille à reine, les barrettes sont retirées de la colonie après environ 3 jours, les larves sont retirées des coupelles à reine à l'aide de pinces, la Gelée royale est collectée à l'aide d'une spatule en plastique et emballé (Altaye *et al.*,2019). Ensuite placée dans un flacon en verre hermétiquement fermé et stockée au froid (température inférieure à 5°C), à l'abri de l'humidité et de la lumière. La conservation peut être de plusieurs mois (Cuvillier.,2015).

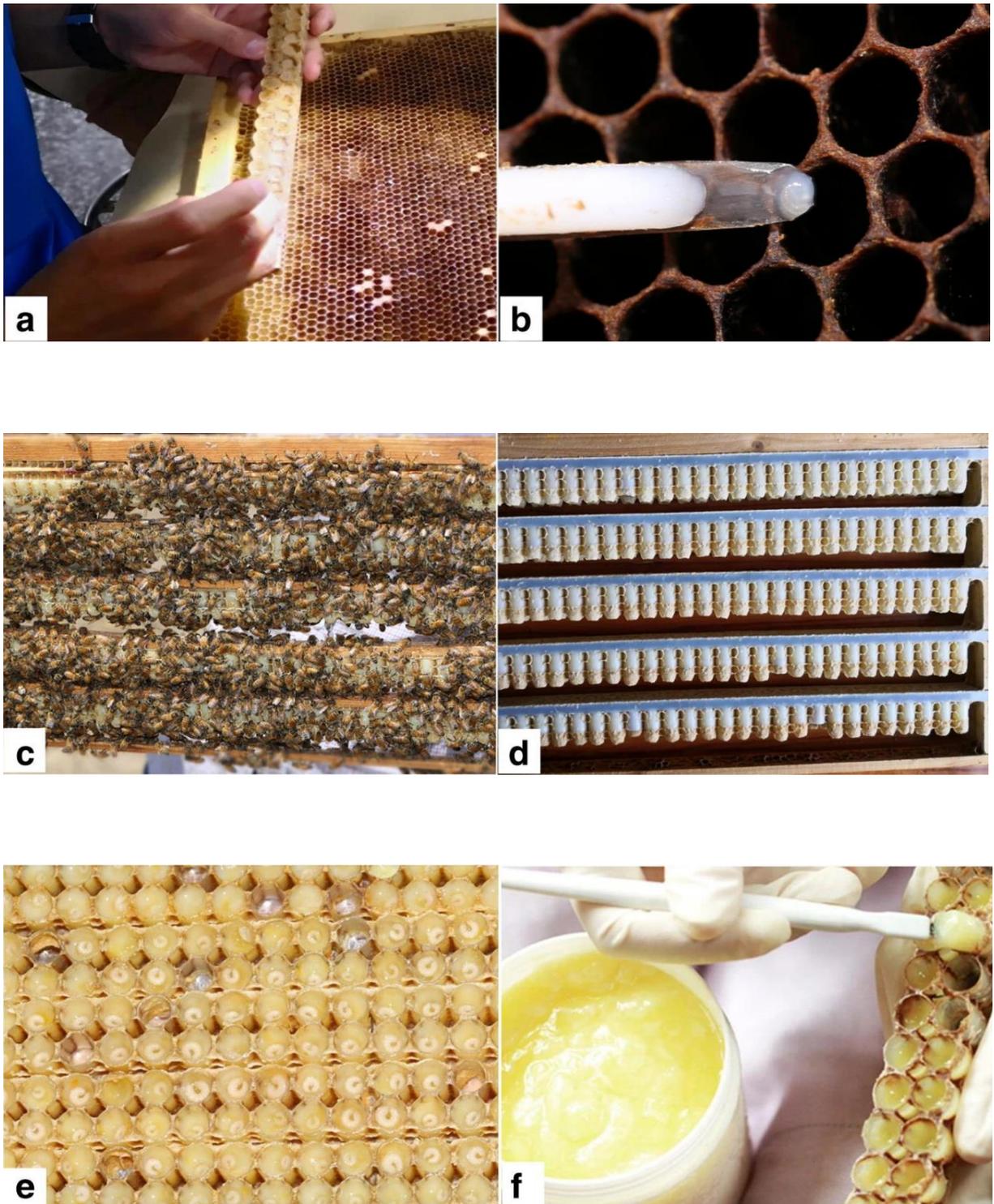


Figure 22: Une procédure standard pour la production de la Gelée royale (Jianke Li).

II.3 Distribution géographique

Parmi les 10 principaux producteurs de la Gelée royale dans le monde en 2020, on peut citer la Turquie (**Figure23**)

La Turquie qui Est l'un des pays à forte apiculture, économiquement importantes, des caractéristiques géographiques et de riches ressources florales. Bien que différents produits apicoles tels que la propolis, miel, gelée royale, pollen sont produits en Turquie. Le potentiel de production du Gelée royale varie en fonction de variables telles que : les caractéristiques climatiques de la région, les maladies des abeilles, l'âge des reines, les pertes de colonies hivernales ; facteurs anthropiques (**Gular et al., 2005**).

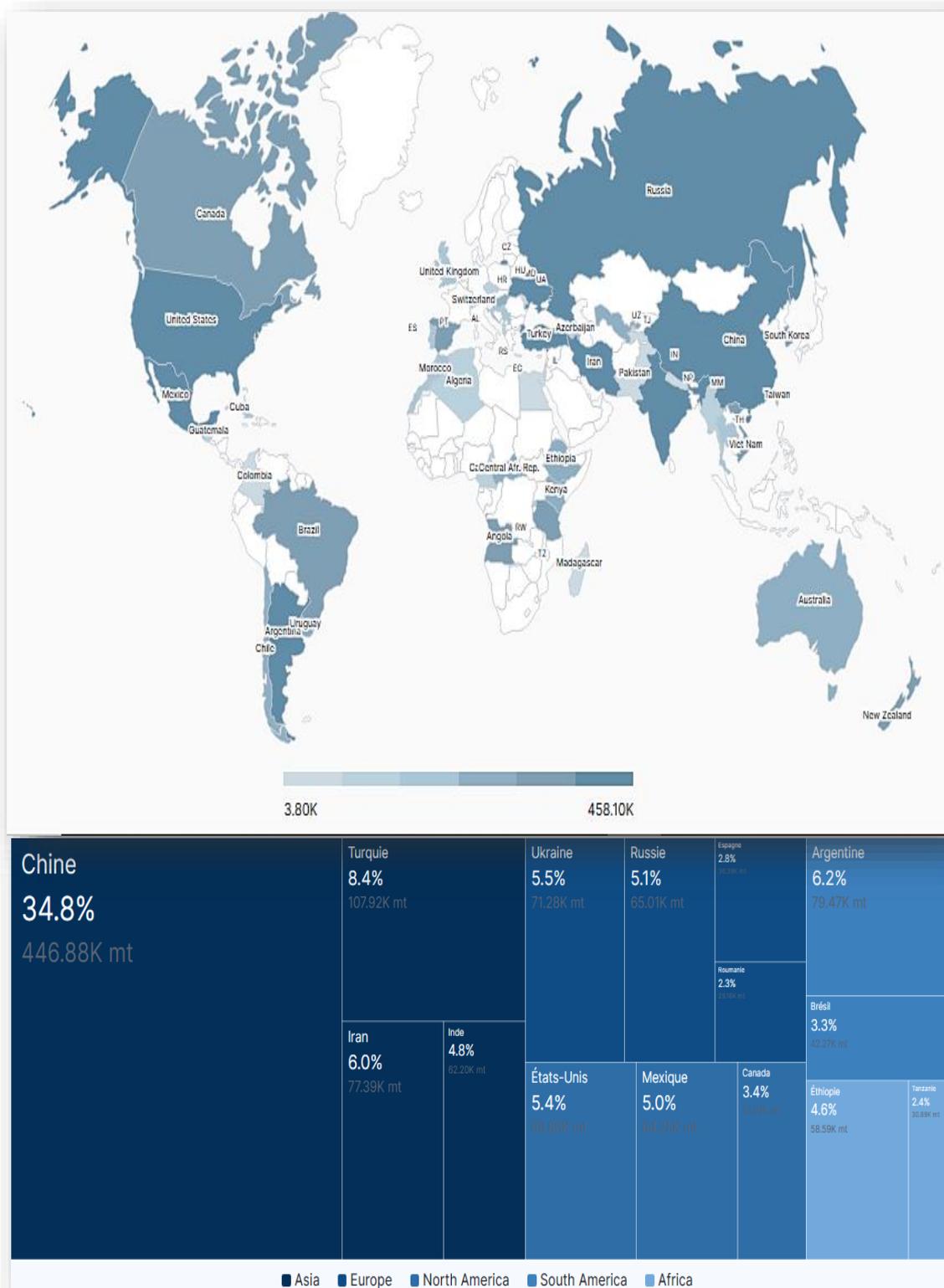


Figure 23: Carte géographique des 10 pays producteur de la Gelée royale dans le monde en 2020 <https://www.tridge.com/fr/page consulté le :12avril2023>.

II.4 Quelques effets thérapeutiques de la Gelée royale

II.4.1 Effet sur la maladie d'Alzheimer (MA)

Une étude in vitro sur des neurones en culture a révélé que les peptides de la gelée royale (*Apis mellifera* L.), inhibent les effets de la maladie d'Alzheimer par l'inhibition de la β -sécrétase, une enzyme importante responsable de la synthèse de l'amyloïde neurotoxique du peptide amyloïde- β neurotoxique, impliqué dans la pathogenèse de la MA (Zhang *et al.*, 2016). La gelée royale retardait significativement la paralysie corporelle de la maladie d'Alzheimer et offre une protection supplémentaire en favorisant la protéostase médiée par le DAF-16 (Wang, 2016).

II.4.2 Effet antibiotique

Des études ont révélé que la gelée royale avait une activité antibactérienne. En effet, elle inhibe certaines bactéries gram positives et gram négatives. Cette activité est principalement due à la présence d'acide gras, l'acide trans-10hydroxy-2-décénoïque, qui est actif sur différentes bactéries : *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*. (Brnutiu *et al.*, 2011).

II.4.3 Action anti-inflammatoire

La gelée royale semblerait inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1), par les macrophages activés avec le lipopolysaccharides (LPS) et l'IFN γ , de façon dépendante de la dose, et sans effets cytotoxiques sur les macrophages. Ce qui suggère que la gelée royale contient des facteurs, parmi lesquels la protéine Majeure 3 (MRJP3) qui inhibe la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. (Pavel *et al.*, 2011).

II.4.4 Activité Antioxydante

Le mécanisme principal de l'effet antioxydant du Gelée royale, implique l'amélioration de la capacité antioxydante totale et de l'activité de la catalase (CAT), ainsi que la réduction des niveaux de malondialdéhyde (MDA) (Ghanbari *et al.*, 2015). La Gellée royale est capable de piéger les radicaux libres tels que : les radicaux super oxydes, les radicaux hydroxyles et les radicaux 1, 1diphényl-2-picrylhydrazyl hydrate (DPPH) et diminuait remarquablement les niveaux de (8 hydroxy-2 désoxyguanosie), (un marqueur du stress oxydatif), dans le sérum et les tissus rénaux (Watanabe *et al.*, 2013).

II.4.5 Effets oestrogéniques

La Gelée royale a montré des effets œstrogéniques *in vitro* et *in vivo* qui ont été médiés par l'interaction avec les récepteurs d'œstrogènes (RE), suivie d'une altération de la prolifération cellulaire et de l'expression des gènes. Les substances bioactives isolées à partir de l'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA), l'acide 10-hydroxydécénoïque (10HDA), l'acide trans- 2-décénoïque (2DEA) et le 24-méthylènecholestérol (24MET), ont montré un effet de liaison au récepteur d'œstrogène β (ER β -) et ont inhibé la liaison du 17 β -estradiol (E2) à l'ER β . (Khazaei *et al.*,2018).

II.4.6 Effets antidiabétiques

La résistance à l'insuline est associée à des changements dans les niveaux de stress oxydatif. En outre, une étude a montré que la Gelée royale possède une capacité antioxydante. Ces résultats impliquent que la Gelée royale peut réduire la résistance à l'insuline Par le biais de propriétés antioxydantes. D'Après des études, le traitement au Gelée royale (doses de 100 et 300 mg/kg) pendant huit semaines améliorerait la résistance à l'insuline chez les rats buveurs de fructose (Khazaei *et al.*,2018)

II.4.7 Effets cicatrisants

Le peptide antimicrobien « royalisine » isolé du Gelée royale, joue un rôle important dans la protection des plaies contre les infections (Barnu *et al.*, 2011), et possède une action anti-inflammatoire en réduisant l'exsudation et la formation de collagène dans le tissu de granulation, en augmentant la cicatrisation des plaies, ainsi l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque pourraient stimuler la production de collagène et améliorer son dépôt dans le derme. Ces propriétés sont particulièrement importantes pour favoriser les processus de cicatrisation (Marie.,2012).

II.4.8 Effets neurotrophics

L'administration de la gelée royale stimule la croissance des neurites des cellules de phéochromocytome PC12 en culture, (Hattori *et al.*, 2007b ; Hattori *et al.*, 2006), par l'intermédiaire des récepteurs A2a de l'adénosine, et augmente la phosphorylation de la protéine de liaison de l'élément de réponse à l'AMPc (CREB), et de la kinase 1/2 régulée par le signal extracellulaire (ERK) dans les lignées cellulaires PC12. Le 10-HDA est un composé que l'on ne trouve que dans cette substance, il réduit la génération d'astrocytes et d'oligodendrocytes et favorise la différenciation des neurones à partir des cellules souches neurales (CSN) (Hattori *et al.*, 2007c).

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

MATERIELS & METHODES

III. Matériels & méthodes

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api-phytothérapie, Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem.

III.1 Objectif

Notre étude porte sur l'évaluation de l'effet antiulcéreuse de la Gelée royale chez des rats Wistar.

III.2 La Gelée royale

La Gelée royale qui a été étudiée, est un produit commercial Turc, provenant du laboratoire (BALPARMAK).



Figure 24: la Gelée royale

III.3 Evaluation de l'activité anti ulcéreuse

III.3.1 Matériel animal

39 Rats femelles de souche Wistar d'un poids corporel de $(240 \pm 10g)$ ont été obtenus auprès de l'institut de Pasteur d'Alger (IPA).

Les animaux ont été élevés dans l'animalerie du laboratoire de recherche (Pharmacognosie et Api-phytothérapie) de l'université de Mostaganem, dans des conditions standards un cycle nyctéméral de (12H lumière /12H obstruction), avec température ambiante et un aliment standard à base de céréale et un accès libre à l'eau de robinet étaient mis à leur disposition.

III.3.2 Test de toxicité de la Gelée royale

Trois doses de solution de la Gelée royale ont été choisies de notre expérimentation comme suivant :

Lot 1 (3 Rats) : Reçoit la solution de la Gelée royale 150 mg/kg par voie intragastrique.

Lot 2 (3 Rats) : Reçoit la solution de la Gelée royale 300 mg/kg par voie intragastrique.

Lot 3 (3 Rats) : Reçoit la solution de la Gelée royale 2000 mg/kg par voie intragastrique.

Tous changement ou signe dans le comportement des rats, Activité ou mortalité a été observé et note durant 14 jours. Selon le protocole de l'organisation de coopération et de développement économique (OCDE, test n° 425).

III.3.3 Répartition des lots d'expérimentation : les rats ont été reparties comme se suit (Fig25)

Lot Témoin(T) : reçoit l'eau distillée pendant 8 jours, par voie intra gastrique.

Lot ulcéreux(U) : reçoit l'eau distillée pendant 8 jours, par voie intra gastrique.

Lot Ulcéreux traité Dose 1 (U-D1) : reçoit la solution de la Gelée royale 150 mg/kg pendant 8 jours, par voie intra gastrique.

Lot Ulcéreux traité Dose 2 (U-D2) : reçoit la solution de la Gelée royale 300 mg/kg pendant 8 jours, par voie intra gastrique.

Lot Ulcéreux traité Dose 3 (U-D3) : reçoit la solution de la Gelée royale 500 mg/kg pendant 8 jours, par voie intra gastrique.

Lot STD : reçoit un médicament standard oméprazole pendant 8 jours, par voie intra gastrique.



Figure 25: Répartition des lots d'expérimentation.

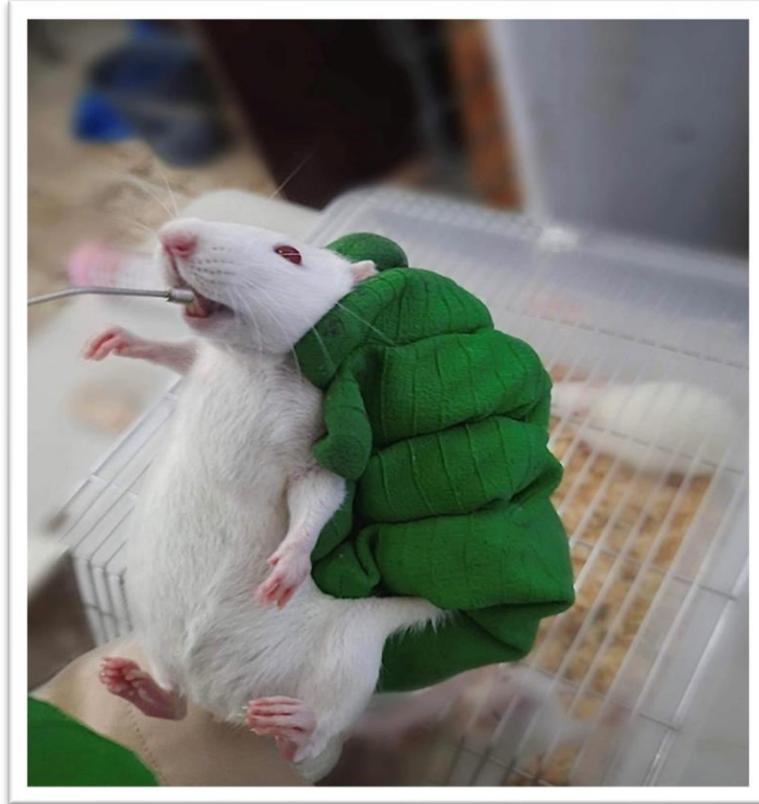


Figure 26: Administration intra gastrique des solutions

Au huitième jour de prétraitement, une heure après la dernière prise des solutions de la Gelée royale, une solution Ulcérogène (0.6M Hcl /éthanol 80%) a été administrée à tous les groupes d'expérimentation à l'exception du groupe (témoin), mis préalablement à jeun avec un accès libre à l'eau.

Tous les animaux ont été sacrifiés une heure après l'administration de la solution ulcérogène (Hcl/éthanol) le suc gastrique a été prélevé pour des mesures de pH et de volume suivi par une exérèse totale de leurs estomacs pour l'examen histologique.

III.4 Les paramètres Etudiés

III.4.1 Traitement du suc gastrique

III.4.1.1 Détermination du volume gastrique

Tout d'abord, La mesure du volume du suc gastrique a été calculée juste après son prélèvement de l'estomac.

III.4.1.2 Détermination du pH gastrique

Le pH du suc digestif a été mesuré immédiatement après le prélèvement à l'aide d'un pH-mètre (WTW Ph330).

III.4.2 Traitement des Estomacs

III.4.2.1 Calcul du pourcentage d'ulcère

Le pourcentage d'ulcère est le rapport de la surface d'ulcère sur la surface d'estomac.

Il a été calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'ulcère} = SU \div SE \times 100$$

Avec : SU : la surface d'ulcère.

SE : la surface d'estomac.

III.4.2.2 Calcul du pourcentage d'inhibition

Le pourcentage d'inhibition a été calculé selon la méthode suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = (SUc - SUt) \div SUc \times 100$$

Avec : Suc : la surface d'ulcère du groupe control

SUt : la surface d'ulcère du groupe traité

III.4.3 Etude Histologique

A la suite de l'expérimentation citée ci-dessus, l'étude histologique des Estomac prélevés a été exécutée au laboratoire de recherche pharmacognosie et d'api-phytothérapie de l'Université de Mostaganem. Selon le protocole de Marck (2010). Les étapes ont été réalisées comme ci-dessous :

III.4.3.1 Fixation

Les organes prélevés ont été fixés au formaldéhyde (10%) pour une meilleure conservation.

III.4.3.2 Macroscopie

Une fragmentation longitudinale a été réalisée sur les tissus prélevés après une observation à l'œil nu. Suivi de l'emplacement des fragments dans des cassettes d'inclusion.

III.4.3.3 Imprégnation (circulation)

Cette étape consiste en le durcissement approprié des tissus, par leur imprégnation dans une matière rigide qui leur confère la résistance mécanique voulue. Cette étape repose sur la substitution de l'eau contenue dans les tissus par une substance chimiquement hydrophobe inactive telle que la paraffine.

Une succession de différents bains a été mise en place pour la réalisation de cette étape

III.4.3.4 Post fixation :

- 1 bain de solution de formaldéhyde à 10%

III.4.3.5 Déshydrations

- 1er bain d'éthanol 96% pendant 1 heure
- 2ème bain d'éthanol 96% pendant 1 heure
- 3ème bain d'acétone pendant 2 heures

III.4.3.6 Substitution

- 1bain de toluène pendant 2 heures

III.4.3.7 Imprégnation

- 1bain de paraffine à 70 C° pendant 2 heures

III.4.3.8 Inclusion

Les fragments ont été mis sur des moules en acier, puis enrobés avec de la paraffine liquide à 70°C. Les blocs sont ainsi préparés et conservés au congélateur à -20°C.

III.4.3.9 Microtomie

Le microtome permet de réaliser des coupes fines de 4µm d'épaisseur. Elles sont ensuite étalées sur des lames sous une source de chaleur afin d'éviter les plis.

III.4.3.10 Coloration

C'est une étape primordiale, qui permet la visualisation des trois principaux constituants morphologiques des tissus (noyaux, cytoplasme, tissu conjonctif). Elle repose sur différentes phases :

III.4.3.11 Déparaffinage

1 bain de toluène / xylène durant 20 min.

III.4.3.12 Réhydratation

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol à des concentrations croissantes pour amener à l'eau.

- ❖ 1 bain d'éthanol à 70% durant 5 min
- ❖ 1 bain d'éthanol à 80% durant 5 min
- ❖ 1 bain d'éthanol à 96% durant 5 min

Rinçage à l'eau Durant 10 min

III.4.3.13 Coloration

C'est une méthode bi chromique, associant deux colorants :

L'hématoxyline et L'éosine, Elle a été réalisée en respectant la succession des bains suivants

1 bain d'hématoxyline de Harris durant 5-10 min

1 bain d'eau acidifié

1 bain d'eau basique

1 bain d'éthanol 96%

1 bain d'éosine durant 5 min

1 bain d'acétone durant 5 min

1 bain d'acétone durant 5 min

1 bain de xylène durant 5 min

1 bain de xylène jusqu'au montage.

III.4.3.14 Montage

Cette opération consiste à fixer une lamelle couvre-objet sur la lame (la coupe) à l'aide d'une résine synthétique (solution EUKITT) afin de protéger le fragment à examiner de la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent à l'air et des bris mécaniques.

III.4.4 Lecture microscopique

La lecture a été effectuée par un photo-microscope (OPTIKA microscope, Italie), ainsi chaque coupe a été observée sur différents agrandissements et photographiée par la suite.

III.5 Analyse statistique

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyennes et l'écart-type (Moyenne \pm SEM).

Utilisant le test t *Student* (XL stat).

Les résultats ont signifié par l'échelle de prévalent

* $P \leq 0,05$ = Significative.

** $P \leq 0,01$ = Très significative.

*** $P \leq 0,001$ = Hautement significative.

RESULTATS

IV. RESULTATS

IV.1 Test de toxicité

Aucun signe de toxicité n'a été remarqué après l'administration des 3 doses de la Gellée royale à 150, 300, 2000 mg/kg par gavage intra gastrique après 14 jours d'observation (tableau4).

Tableau 4: les observations du test de toxicité au cours de 14 jours.

Les doses	Augmentation de l'activité	Trouble de comportement	Mort
150mg/kg	-	-	-
300mg/kg	-	-	-
2000mg /kg	-	-	-

(-) Rien à signaler

IV.2 pH et volume gastrique

Les valeurs du pH obtenus du suc gastrique chez les groupes traités avec la solution de la Gelée royale (U-D1, U-D2 et U-D3), et le groupe traité avec le médicament (STD) (oméprazole 30mg/kg), étaient relativement proches du groupe témoin (T), et supérieures à celles affichées par le groupe ulcéreux (U), ce qui se traduit par une baisse de l'acidité (Tableau 5).

Maintenant approfondissons cela : une diminution hautement significative chez le groupe ulcéreux ($P < 0.001$), et une diminution très significative ($P \leq 0.01$) chez le groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 150mg/kg (U-D1) en comparaison avec le groupe Témoin (T). Néanmoins, le pH enregistré chez les groupes traités avec la Gelée royale (U-D3) (500mg/kg), (U-D1) (150mg/kg), (U-D2) (300mg /kg) et le standard (oméprazole 30mg/kg), ont enregistré une élévation hautement significative par rapport au groupe ulcéreux (U) (Figure 26).

Tableau 5 : L'effet de la solution de la Gelée royale sur le pH, volume gastrique.

	pH suc gastrique	Volume suc gastrique
Lot Témoin (T)	2,77 ± 0,42	1,5 ± 0,27
Lot Ulcéreux (U)	1.11 ± 0.08	2,68 ± 0.73
U-D1 (150mg/kg)	1.91 ± 0.35	1,84 ± 0.73
U-D2 (300mg /kg)	2.27 ± 0.44	1,85 ± 0.36
U-D3 (500mg/kg)	2.74 ± 0.10	1,18 ± 0.18
STD (oméprazole 30mg/kg)	2.42 ± 0.37	1,58 ± 0.48

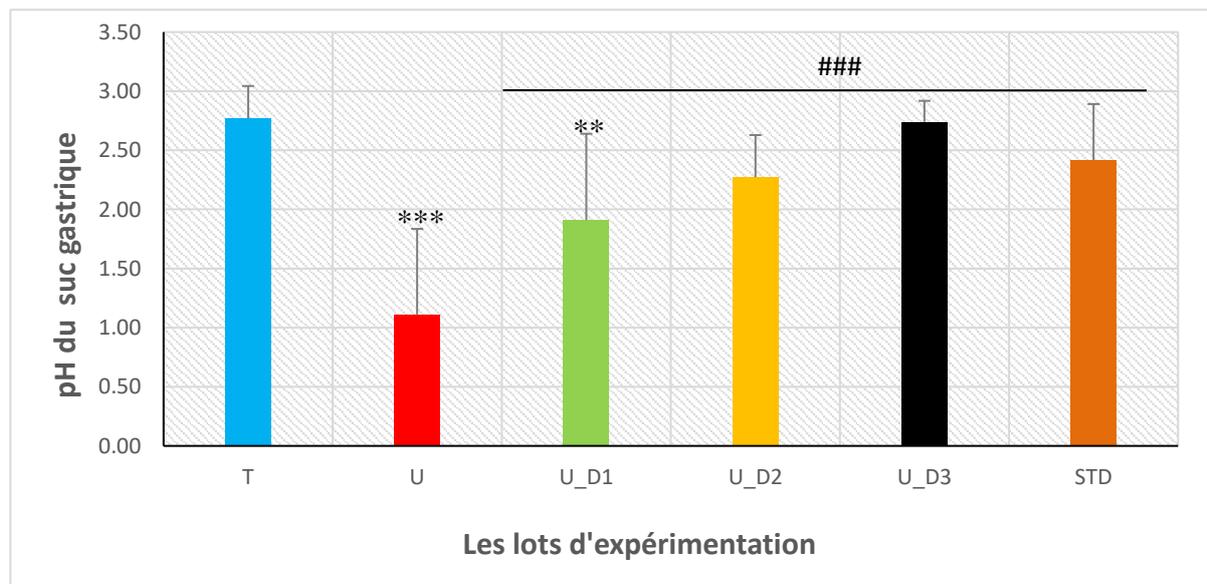


Figure 26 : pH du suc gastrique chez les groupes traités avec solution de la Gelée royale à 150mg/kg (U-D1), 300mg/kg (U-D2), 500mg/kg (U-D3) et du oméprazole à 30mg/kg (STD), comparativement au groupe ulcéreux (U).

(#) par rapport au groupe ulcéreux ; (*) par rapport au groupe témoin (T)

* $P < 0.05$ (Significatif) ; ** $P < 0.01$ (Très Significatif) ; *** $P < 0.001$ (Hautement Significatif).

Le volume du suc gastrique survenue chez le groupe ulcéreux (U) a enregistré une élévation très significative ($p \leq 0.01$) comparativement au groupe Témoin (T). Une diminution très significative ($P < 0.01$) de volume remarqué chez le groupe traité avec la solution de la gelée royale (U-D3) (500mg/kg) comparativement au groupe ulcéreux (U). Alors que le volume obtenu chez les groupes traités avec la solution de la gelée royale (U-D1, U-D2) et du oméprazole à 30mg/kg (STD) ont enregistrées des valeurs de suc gastrique diminués par rapport au groupe ulcéreux (U)(Figure27).

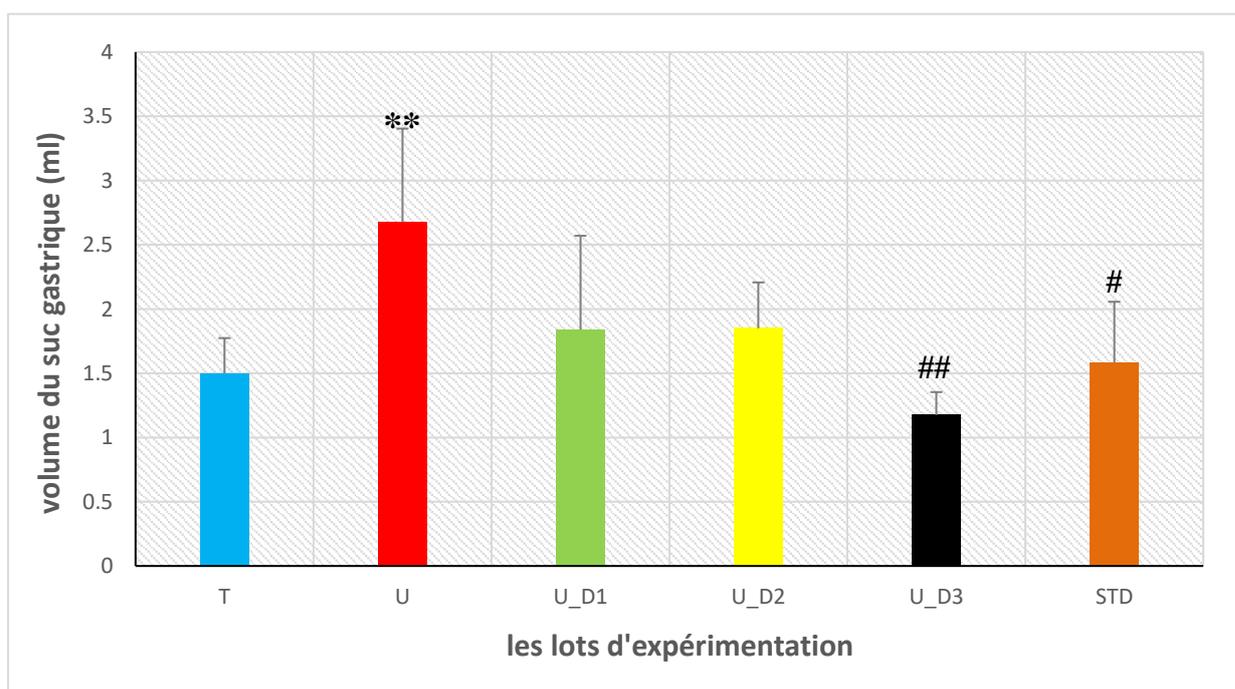


Figure 27: volume du suc gastrique chez les groupes traités avec solution de la Gelée royale à 150mg/kg (U-D1), 300mg/kg (U-D2), 500mg/kg (U-D3) et du oméprazole à 30mg/kg (STD) comparativement au groupe ulcéreux (U).

(*) par rapport au groupe témoin (T) ; (#) par rapport au groupe ulcéreux ;

* $P < 0.05$ (Significatif) ; ** $P < 0.01$ (Très Significatif) ; *** $P < 0.001$ (Hautement Significatif).

IV.3 L'indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique

Tableau 6: L'effet de solution de la gelée royale sur l'ulcère gastrique induit par HCL/éthanol

	Surface des lésions ulcéreuses (Cm)	Surface totale de l'estomac (Cm)	Index d'ulcère (%)	Pourcentage de protection (%)
Lot Témoin (T)	-	6,54±0,67	-	-
Lot Ulcéreux (U)	1.74±0.47	7.08±1.77	26.03±3.99	-
U-D1 (150mg /kg)	1.09±0.46	6.19±1.37	20.33±2.93	21,89±11,28
U-D2 (300mg /kg)	0,84±0,23	6,45±2,053	16,82±3,36	35,36±12,94
U-D3 (500mg /kg)	0.75±0.39	5.11±2.37	12.72±4.36	51,13±16,78
STD	1.20±0.22	5.80±0.90	22.52±1.23	13,22±4,75

Les groupes traités avec la solution de la Gelée royale à 300 mg/kg et 500mg/kg (U-D2 et U-D2 respectivement) ont affiché une diminution hautement significative du pourcentage de l'index d'ulcère ($P < 0.001$) comparativement au groupe ulcéreux (U).

Cette diminution se reflète sur le pourcentage de protection élevé enregistré pour ces deux groupes (U-D1, U-D2). La figure récapitule les résultats de l'index d'ulcère et du pourcentage de protection chez tous les groupes d'expérimentation (**Figure 28**).

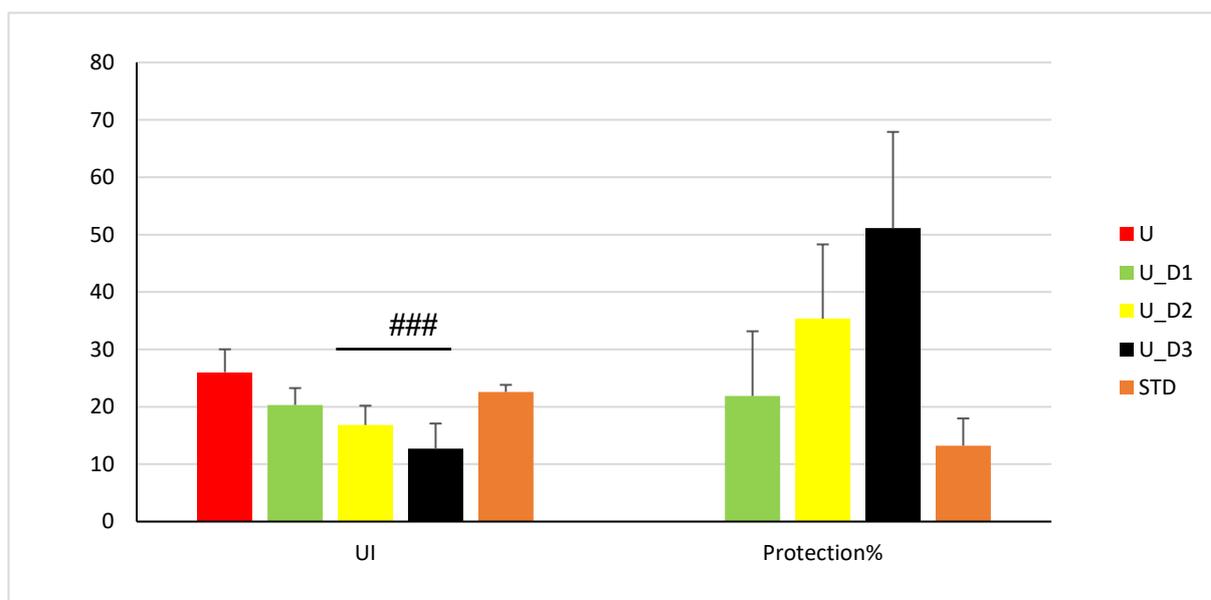


Figure 28: l'indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique chez les groupes traités avec solution de la Gelée royale à 150mg/kg (U-D1), 300mg/kg (U-D2), 500mg/kg (U-D3) et du oméprazole à 30mg/kg (STD) comparativement au groupe ulcéreux (U). (#) par rapport au groupe ulcéreux

IV.4 Analyse macroscopique d'estomac

L'observation macroscopique du groupe témoin (T) a démontré un aspect d'estomac sain sans aucune anomalie (**Figure T**). Cependant le groupe ulcéreux (U) a présenté de graves lésions et nécroses hémorragiques visible étendue de la muqueuse gastrique (**Figure U**).

Le groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 150 mg/kg (U-D1) a illustré des macules hémorragiques réduites par rapport au groupe ulcéreux (U) (**Figure U-D1**).

Tandis que le groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 300mg/kg (U-D2) a présenté de légères lésions moins accentuées que celles retrouvés chez le groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 150mg/kg (**Figure U-D2**).

Contrairement au groupe traité avec la dose 500mg/kg (U-D3) qui a indiqué une surface saine de l'estomac pourvue de ses plis mis à part des micro-ulcérations très restreintes (**Figure U-D3**).

Cependant le groupe traité avec du oméprazole à 30mg/kg (STD) a révélé une gastrite plus au moins érosive avec réduction des plis gastriques, associée à des ulcérations hémorragiques assez diminuées par rapport au groupe ulcéreux (U) sans pour autant un rétablissement total comparé au groupe témoin (T) (**Figure STD**)

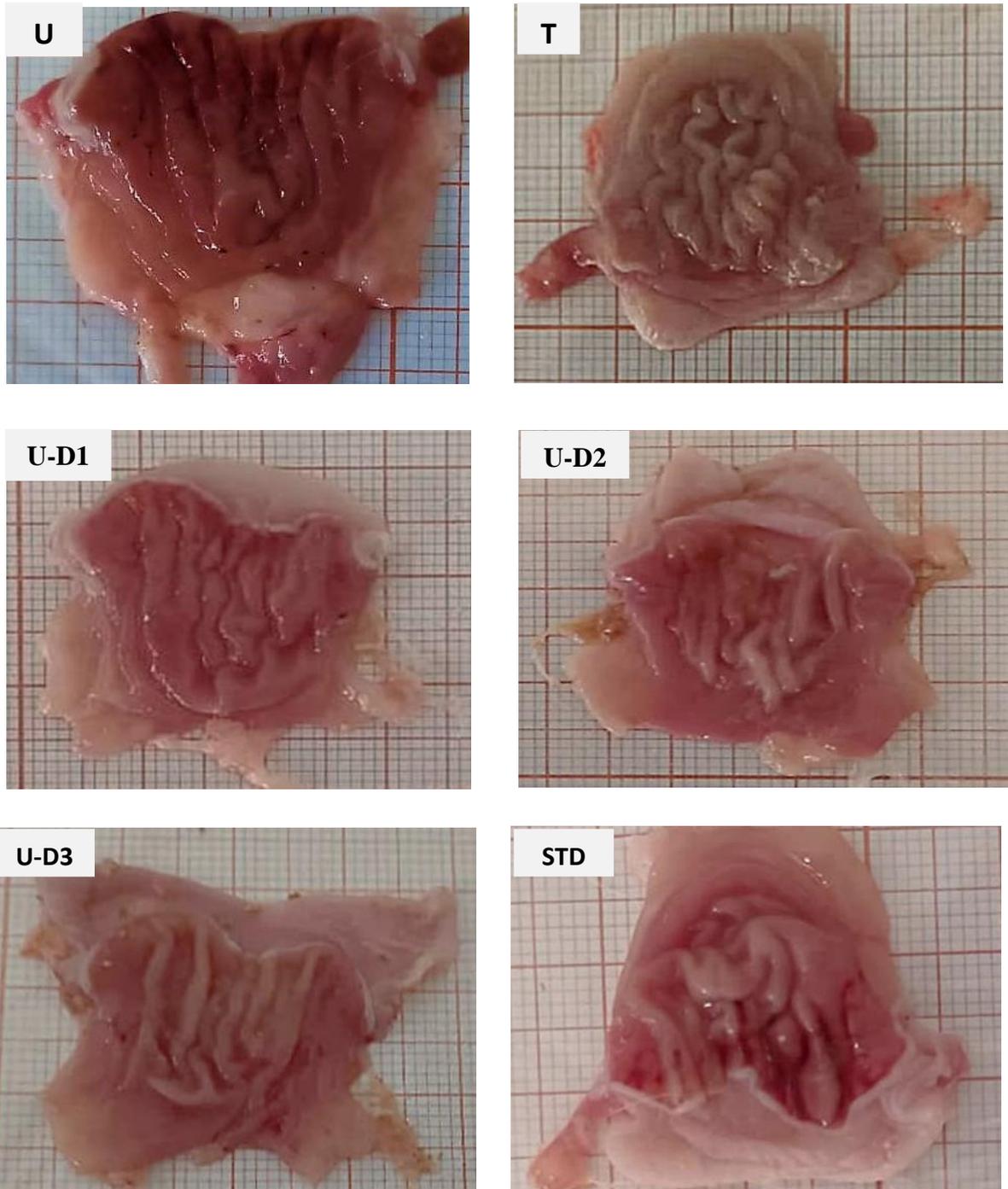


Figure 29: Aspect macroscopique de la totalité de l'estomac chez le modèle d'ulcère gastrique induit par (0.6MHCL/80% Ethanol). T : Groupe témoin, U : groupe Ulcéreux, U-D1 : groupes traités avec solution de la Gelée royale (150mg/kg). U-D2 (300mg/kg). U-D3 (500mg/kg), STD : groupe traité avec du oméprazole à 30mg/kg.

IV.5 Analyse microscopique d'estomac

IV.5.1 Histologie de l'estomac chez le groupe Témoin (T) et Ulcéreux (U)

L'examen des coupes d'estomac colorées au Hematoxyline/eosine (H/E), a révélé que le groupe témoin(T) présentait une muqueuse gastrique et une structure sous-muqueuses saines ,les fosses gastriques,les glandes gastriques,la lamina propria,la musculature externe presentaient une structure histologique normale(**Fig.T**).

Cependant, une perte architecturale de la muqueuse avec des dommages importants ont été remarquablement notées chez le groupe Ulcéreux (U) et non traité, des nécroses hémorragiques ont été observés dans la muqueuse, avec une érosion de l'épithélium de la muqueuse, ce dernier a dégénéré et les noyaux d'un grand nombre de cellules sont devenues pycnotiques. Un épaissement du a l'œdème avec une infiltration leucocytaire été observé dans la sous muqueuse (**Fig.U**).

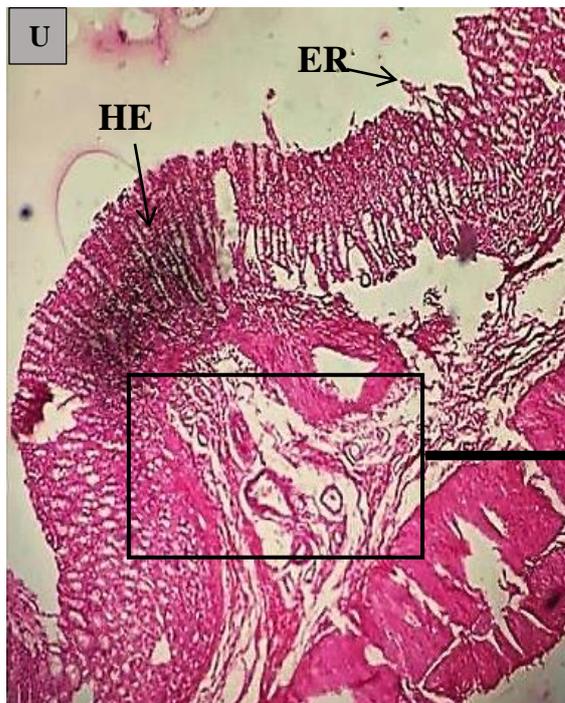


Figure 30: Aspect microscopique d'une coupe d'estomac. Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). T : groupe témoin, U : groupe Ulcéreux, MU : muqueuse, SM : sous muqueuse, SR : séreuse, MUS : musculature, ER : érosion, VOE : vacuole œdémateuse, HE : Hémorragie, infiltration leucocytaire (IL)

IV.5.2 Histologie de l'estomac chez les groupes traités avec la solution de Gelée royale à 150mg/kg (U-PD1) et 300mg/kg (U-D2), et le groupe traité avec omeprazole

Le groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 150 mg/kg (U-D1) a montré la présence des vacuoles œdémateuses s'est maintenue avec un infiltrat leucocytaire au niveau de la sous muqueuse, avec des congestions vasculaires causantes des hémorragies. Néanmoins ces résultats restent moins marqués comparativement au groupe ulcéreux (U) **(Fig.U-D1)**.

Par ailleurs, le groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 300mg/kg (U-D2), a présenté une architecture cellulaire pratiquement homogène de l'épithélium. La muqueuse saine sans érosions ni de vacuole œdémateuse, avec une structure histologique normale comparativement à le groupe traité à 150 mg/kg (U-D1) à l'exception des nombreuses fosses qui ont tapissé l'épithélium superficiel. **(Fig.U-D2)**.

Le groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 500mg/kg (U-D3), a présenté une muqueuse bien jointe sans érosions et une sous muqueuse n'indiquant aucune réaction immunitaire. Les résultats histopathologies était similaires au groupe témoin (T) **(Fig.U-D3)**.

L'histologie de l'estomac chez le groupe traité avec omeprazole à 30mg/kg (STD), a présenté une perturbation modérée de la surface de muqueuse avec congestions vasculaire causantes des hémorragies.**(Fig.STD)**.

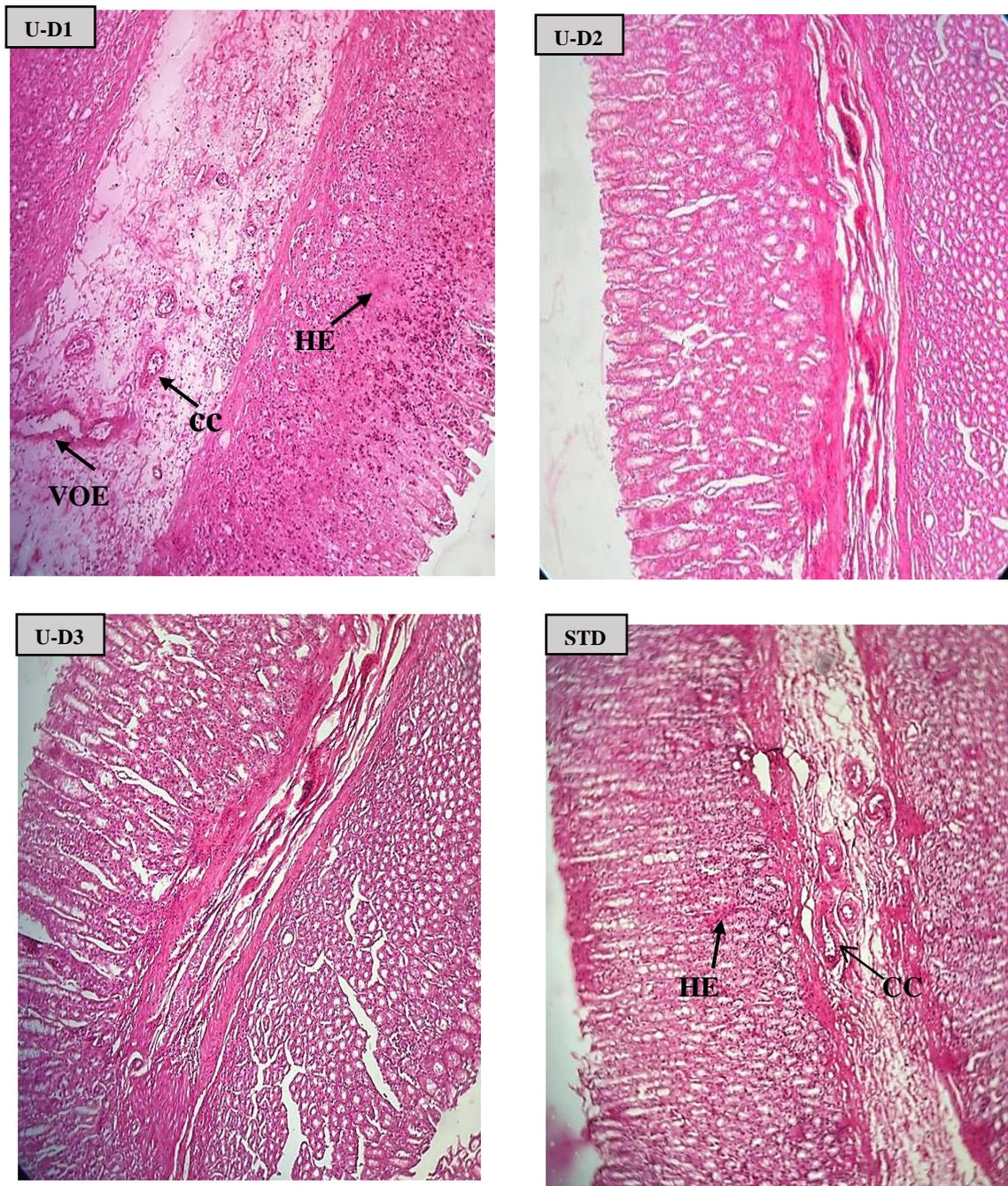


Figure 31: Aspect microscopique d'une coupe d'estomac. Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). U-D1 : groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 150mg/kg, U-D2 : groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 300 mg/kg, U-D3 : groupe traité avec la solution de la Gelée royale à 500 mg/kg, STD : groupe traité avec oméprazole (30 mg/kg). VOE : vacuole œdémateuse, HE : hémorragie, CC : congestion vasculaire

DISCUSSION

DISCUSSION

Discussion

La Gelée royale utilisée en api-thérapie, est un traitement de soutien/alternatif de plus en plus répandu. Dans cette étude, les effets gastro protecteurs ont été déterminés à l'aide de différentes méthodes analytiques dans un modèle d'ulcère gastrique aigu induit par (0.6M HCl/80% Ethanol) chez le rat. Le modèle expérimental réalisé dans notre étude pour évaluer l'activité antiulcéreuse est l'induction d'un ulcère gastrique aigu par la solution ulcérogène (HCl/éthanol), selon le protocole décrit par **Djebli *et al.*** Ce modèle d'ulcère est encore l'une des méthodes les plus répandues dans l'étude de l'activité antiulcéreuse *in vivo* par des substances qui sont dérivés de la ruche.

Le modèle expérimental de HCl/éthanol, qui induit fréquemment des ulcères d'estomac. Ces ulcères sont dus à l'action corrosive de l'acide et en partie à une sécrétion gastrique excessive en réponse au stress généré par la douleur résultant d'une chirurgie abdominale. Cette augmentation contient la rétrodiffusion des ions H⁺ à travers la couche de mucus superficielle vers les couches internes de la paroi gastrique. Ces conséquences peuvent entraîner une défaillance tissulaire, qui déclenche la libération de métabolites de l'acide arachidonique et engendre la libération de leucocytes polymorphonucléaires (PMN) susceptibles de stimuler l'inflammation et les lésions superficielles, et s'étend à la muqueuse plus profonde pour provoquer des lésions de la muqueuse et inactiver les facteurs de croissance nécessaires à l'intégrité et à la réparation de la muqueuse (**Johansson *et al.*,2000**)

Notre expérimentation s'est appuyée sur la comparaison de l'activité antiulcéreuse des solutions naturelles avec un produit de référence « Oméprazole ». Des études *in vivo* de la Gellée royale ont démontré que l'oméprazole produit une inhibition durable de la sécrétion d'acide gastrique, probablement due à une liaison non compétitive d'un dérivé activé par protons à la cellule pariétale (H/K) -ATPase (**Clissold.,1986**).

Différents paramètres ont été étudiés dans notre expérimentation afin de mesurer l'acidité du suc gastrique (pH, volume) et les lésions profondes de l'ulcère gastrique (indice d'ulcère et pourcentage de protection). Le groupe Ulcéreux (U) a enregistré une sécrétion de suc gastrique élevée, un pH acide plus élevé par rapport groupe Témoin (T). Ceci a confirmé l'action de la solution Ulcérogène (HCl/éthanol) suscitée. Ces résultats sont en adéquation avec ceux rapportés par (**Jayachitra *et al.*,2018**).

L'administration de la solution de la Gelée royale à 150 mg/kg à progresser légèrement le pH d'estomac chez le groupe traité avec la solution du Gelée royale a (U-D1) a 150mg /kg par rapport au groupe ulcéreux (U) par ailleurs, les doses élevées de 300mg/kg et 500mg/kg ont conduit à un suc gastrique moins acide par rapport au groupe témoin (T). Ces valeurs Obtenue (U-D2) (2.27 ± 0.44) ;(U-D3) (2.74 ± 0.10) était presque similaires à celle trouvée par (**Belostotskiy et al.,2009**) qui ont signalé que l'administration de la gelée royale, peut augmenter la sécrétion de pH et l'activité de la pepsine et accélérer la récupération des ulcères gastriques.

Le volume du suc gastrique mesuré chez les groupes traités avec la solution du Gelée royale a 500mg/kg (U-D3) a indiqué des valeurs très proche et rentable à celles retrouvées chez le groupe témoin (T) et plus élevé que le groupe ulcéré par ailleurs les groupes traités avec la solution de Gelée royale a 150mg/kg, 300mg/kg et le standard ont donné des valeurs satisfaisantes. Suite à ces observations, la solution de la Gelée royale étudiées a assuré une protection accrue de l'estomac en augmentant le volume de suc gastrique. Cela valide les résultats obtenus par (**Duran Y et al., 2020**).

Concernant l'indice d'ulcère (IU) et le pourcentage d'inhibition (%P) qui ont présenté une forte corrélation négative, ils ont indiqué des taux hautement significativement diminués chez les groupes traités avec les solutions (U-D2, U-D3) comparativement au groupe ulcéreux (U).

Cependant le groupe traité avec oméprazole a (30mg/kg) a donné des valeurs acceptables. Des résultats similaires ont été rapportés par (**sofiabadi, samiee.,2020**) qui ont montré que le prétraitement avec les solutions de Gelée royale a protégé la muqueuse de l'estomac contre les lésions dues à la consommation d'éthanol.

Les résultats de l'étude histologique de l'estomac observés chez le groupe ulcéreux (U), ont montré des lésions microscopiques ulcéreuses sévères, caractérisées par des érosions parenchymateuses, des destructions des glandes gastriques, une hyperémie et infiltrations leucocytaires et apparition des vacuoles œdémateuses. Ces résultats ont été en accord avec ceux rapportés par (**Parveen et al., 2018 ; Fahmi et al., 2019 ; Djebli et al.,2021**).

L'érosion de la muqueuse, l'hémorragie et l'œdème de la muqueuse et de la sous-muqueuse ont été largement rapportés dans différentes études utilisant des modèles d'ulcères gastriques induits par l'éthanol sont étroitement liées à l'augmentation du niveau de Les espèces

réactives oxygénées (ROS) et que la principale source de leur d'augmentation est constituée par les neutrophiles actifs (**Liu et al.,2012**).

Pour supprimer l'augmentation du niveau de ROS, l'organisme dispose de systèmes de défense enzymatiques et non enzymatiques tels que Suroxyde Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathion (GSH) et Glutathionne peroxidase (GSH-Px) (**Rtibi et al.,2015**). L'administration d'éthanol augmente la peroxydation des lipides dans la muqueuse gastrique, tout en diminuant la CAT, le GSH et d'autres facteurs de protection. (**Rossa et al.,2011**)

Les groupes traités avec les solutions de la Gelée royale à 300mg/kg (U-D2) et 500mg/kg (U-D3) ont nettement rabaisser les lésions ulcéreuses causé par la solution Ulcérogène (Hcl/Ethanol) par rapport au groupe traité avec la dose de 150mg/kg (U-D1). Ces résultats ont été en concordance avec ceux indiqués par (**Durant et al.,2020**) que la Gelée royale inhibait l'activité de l'oxyde nitrique(iNOS) et $\text{Nf-k}\beta$ dans la muqueuse gastrique et prévenait l'apoptose des cellules épithéliales. En particulier, les niveaux de cytokines pro-inflammatoires TNF-a et $\text{IL-1}\beta$.

Le traitement à la gelée royale a des doses 300mg/kg et 500mg/kg étaient plus efficaces que l'effet de l'oméprazole à certains intervalles. L'activité antiulcéreuse de la Gelée royale est principalement due à la présence d'acide gras, l'acide trans-10hydroxy-2-décénoïque et la protéine majeure de la Gelée royale, la Royalisine qui ont un effet anti bactérien par l'inhibition de la croissance d'*Helicobacter pylori* (une cause majeure d'ulcère) est nécessaire (**Barnutiu et al.,2011**).

CONCLUSION

Conclusion

L'utilisation de la Gelée royale est aujourd'hui l'approche thérapeutique la plus répandue à travers le monde. Le recours au traitement par les produits de la ruche ainsi que la recherche de nouvelles substances à activités biologiques constituent une des plus grandes préoccupations scientifiques.

Les valeurs du pH retrouvées chez les groupes traités avec la solution de la Gelée royale à 150 (U-D1), 300mg/kg (U-D2) et 500mg/kg (U-D3) étaient supérieures à celles affichées par le groupe ulcéreux (U), ce qui signifie moins acide. Alors que ces mêmes valeurs semblaient proches de celles retrouvées chez le groupe témoin (T). Quant au volume du suc gastrique chez les groupes traités avec la solution de Gelée royale (U-D1, U-D2 et U-D3) ont enregistré des valeurs inférieures à celles retrouvées chez le groupe ulcéreux (U) atteint d'ulcère, et pratiquement proche du témoin (T).

En plus, les résultats obtenus à partir de l'observation macroscopique ont confirmé une meilleure protection induite par la solution de la Gelée royale. Effectivement, cette amélioration a été largement constatée chez les groupes traités avec la solution de la Gelée royale (U-D1, U-D2, U-D3), qui ont la capacité de réduire les érosions ulcéreuses dans la muqueuse gastrique. Comparativement au groupe témoin (T), et même par rapport au groupe traité avec oméprazole à 30mg/kg (STD).

D'autre part, l'examen histologique a confirmé les résultats constatés par l'analyse macroscopique. En effet un aspect architectural structuré et un épithélium de surface contenu et bien joint, avec disparition des zones lésionnelles hémorragiques et inflammatoires ont été largement constatés chez les groupes traités avec la solution de la Gelée royale (UD2, U-D3).

Cependant, quelques persistances de lésions hémorragiques modérées, et infiltrat leucocytaire réduit au niveau de la sous muqueuse ont été retrouvés chez les groupes traités avec la solution de la Gelée royale à 150 mg/kg (U-D1), ainsi que le groupe traité avec omeprazole à 30mg/kg (STD) comparativement au groupe ulcéreux (U).

Nos résultats ont confirmé l'efficacité de la gelée royale sur les traitements des ulcères d'estomac et nous espérons que d'autres études seront menées pour une meilleure prise en charge sur d'autres maladies.

-Envisage d'autres recherches pour accéder à des résultats plus performants par l'utilisations d'autres paramètres tels que l'acidité totale et l'utilisations d'autres doses de la gelée royale.

- Essayer de fabriquer des médicaments et des compléments alimentaires pour les ulcères d'estomac à base de gelée royale.

- Analyser la gelée royale découverte par chromatographie HPLC pour en connaître les principes actifs.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

Référence bibliographique

A

- Abdel-Salam, O. M., Czimmer, J., Debreceni, A., Szolcsányi, J., & Mózsik, G. (2001). Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. *Journal of Physiology-Paris*, 95(1-6), 105-127p.
- Adam G. (2010). La biologie de l'abeille. Ecole d'apiculture Sud-Luxembourg .26.
- Ajaikumar KB., Asheef M., Babu BH et Padikkala J. (2005). The inhibition of astric mucosal Injury by *Punica granatum* L (pomegranate) methanolic extract. *Journal Ethnopharmacologie*. 4(96) :171-6p.
- Alain,Ramé.Sylvie théron, 2015, Anatomie et physiologie,3éd, Elsevier Masson, 334p.
- Alexandra Rossant,2011-LE MIEL, UN COMPOSE COMPLEXE AUX PROPRIETES SURPRENANTES, thèse de doctorat, université de LIMOGES,133p
- Allen, A., & Flemström, G. (2005). Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 288(1), C1-C19.
- Alrdahe SS, Abdulla MA, Razak SA, Kadir FA, Hassandarvish P (2010). Gastroprotective Activity of *SwieteniaMahagoni* seed extract on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *International Journal of Medical and Health Sciences*. 4(7): 298–302p.
- Altaye, S. Z., Meng, L., & Li, J. (2019). Molecular insights into the enhanced performance of royal jelly secretion by a stock of honeybee (*Apis mellifera ligustica*) selected for increasing royal jelly production. *Apidologie*, 50, 436-453.
- Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2015 (AAIC 2015) (July 18-23, 2015-Washington, DC, USA). *Drugs of Today* (Barcelona, Spain : 1998), 51(7), 447-452
- Amiar K, Aouicha M,2019-Gelée royale : Composition, propriétés et qualité, thèse de mémoire, Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou,46p.
- Amigou, M. (2016). Les résidus de médicaments vétérinaires et de pesticides dans les produits apicoles alimentaires (Miel, pollen, Gelée royale et Propolis). Thèse de doctorat vétérinaire. École nationale vétérinaire d'Alfort, Paris

B

- Bachanová, K., Klauđiny, J., Kopernický, J., & Šimúth, J. (2002). Identification of honeybee peptide active against *paenibacillus* larvae larvae through bacterial growth-inhibition assay on polyacrylamide gel. *Apidologie*, 33(3), 259-269.
- Barnu, ˘ tiu LI, Marghita, ˘ s LA, Dezmirean DS, Mihai CM, Bobi,s O. 2011. Chemical composition and antimicrobial activity of royal jelly-review. *Anim Sci Biotechnol*. 44(2) :67–72.
- BARNUTIU L.I., MARGHITAS L. Al., DEZMIREAN D.S. (2011). Antimicrobial compounds of royal jelly. *Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies*, vol. 68, n° 1-2, p. 85-90p.
- Barrett Stephen, MD. (2011). Bee Pollen, Royal Jelly, and Propolis. Adresse URL www.quackwatch.org [Consulté 16 aout 2020].
- Baumgratz L.L., Marchini L.C., Moreti A.C C.C (2002) - Efeito do método 'Starter' e da origem das larvas de abelhas africanizadas (*Apis mellifera* L., 1758) em minirecrias para produção de geleia real. *Bol. Ind. Anim.*, 59(1): 71-77p.
- BAYOU, S., KERROUM, A., & Boutabet, K. (2020). Le grenadier (*Punica granatum* L) : Usage traditionnel, étude phytochimique et évolutions thérapeutiques récentes (Doctoral dissertation, University of Jijel), 41p.
- Belostotskiĭ NI, Kas'ianenko VI, Dubtsova EA, Lazebnik LB. 2009, Influence du miel, de la gelée royale et de la propolis sur l'accélération de la guérison de l'acétate des ulcères gastriques expérimentaux chez le rat. *Eksp Klin Gastroenterol*. :46-50p.
- Bienia A, Sodolski W, Luchowska E. The effect of chronic alcohol abuses on gastric and duodenal mucosa. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2002; 57: 570-582p.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 114147.

Bloodworth, B. C., Harn, C. S., Hock, C. T., & Boon, Y. O. (1995). Liquid chromatographic determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid content of commercial products containing royal jelly. *Journal of AOAC International*, 78(4), 1019-1023.

Bloom, W., & Fawcett, D. W. (1975). The digestive system. *A Textbook of Histology*, 10th edn. WB Saunders, Philadelphia, 682-6p.

Bogdanov, S., & Blumer, P. (2001). Propriétés antibiotiques naturelles du miel. *REVUE SUISSE D'AGRICULTURE*, (5), 219-222.

BRUNEAU E. Les produits de la ruche. In *Le traité rustica de l'apiculture*. Paris,

Bureau, L. (2015). Plantes médicinales et compléments alimentaires à base de plantes. *Phytothérapie*, 13(5), 335-344p.

C

Chen, Shenglu ; Su, Songkun ; Lin, Xuezhen (2002). Une introduction aux méthodes de production de gelée royale à haut rendement en Chine. *Bee World*, 83(2), 69-77.

Chorfi, B., Gattoche, K., & Moumen, Y. (2020). L'Effet des produits de la ruche sur la reproduction et le système reproducteur.

Chun, S. S., Vattem, D. A., Lin, Y. T., & Shetty, K. (2005). Phenolic antioxidants from clonal oregano (*Origanum vulgare*) with antimicrobial activity against *Helicobacter pylori*. *Process Biochemistry*, 40(2), 809-816p.

Clissold, S.P. (1986), Campoli-Richards, D.M. Omeprazole. *Drugs* 32, 15–47 p.

Coquerel, Beghin D, 2012, Abdomen, in : Drake RI., et vorgl. A.W., Michel,A.W.M GRAY'S : Anatomie pour les étudiants, 2ème édition, Paris, Elsevier Masson, 298p.

Cosserat, J., Grant, A., & Waugh, A. (2015). Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Elsevier Masson

Cryer B (2001) Mucosal defense and repair: role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin* 30 :877–894

CUVILLIER A,2015- Miel, Propolis, Gelée royale : Les abeilles alliées de notre système immunitaire, thèse de doctorat, Université de Lille 2,73p.

D

- De Jesus, N. Z. T., de Souza Falcão, H., Gomes, I. F., de Almeida Leite, T. J., de Morais Lima, G. R., Barbosa-Filho, J. M., ... & Batista, L. M. (2012). Tannins, peptic ulcers and related mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 13(3), 3203-3228p.
- Dekker, W., & Op den Orth, J. O. (1988). Biphasic Radiologic Examination and Endoscopy of the Upper Gastrointestinal Tract. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 10(4), 461–465.
- Djebli N, Rais Mustafa M, Keskin M, Kolayli S (2021). Anti-Ulcerogenic and Cytoprotective Effects of Saharian (Sidr) Honey from Algeria. *Comb Chem High Throughput Screen*. 24 (10): 1664-1670p
- Djebli,N.,Mustafa,M.R.,Keskin,M.,et Kolayli,S.(2020) ; Anti Ulcerogenic and Cytoprotective Effects of Saharian (Sidr) Honey from Algeria. *Comb Chem High Throughput Screen*. Nov 16p.
- Duran, Y., Karaboğa, İ., Polat, F.R. et al. (2020), Royal jelly attenuates gastric mucosal injury in a rat ethanol-induced gastric injury model. *Mol Biol Rep* 47, 8867–8879p.

E

- El Mekkaoui, A., Mellouki, I., Berraho, M. A., Saâda, K., Elyousfi, M., Aqodad, N., ... & Benajah, D. (2011). Epidémiologie, étiologie et évolution des hémorragies digestives hautes au centre hospitalier universitaire de Fès, Maroc. *Acta endoscopica*, 41(6), 337-343p.

F

- Fahmi, A.A., Abdur-Rahman, M., Aboul Naser, A.F., et al. (2019); Chemical Composition and protective role of *Pulicaria undulata* (L.) C.A. Mey. Subsp. *Undulata* Against gastric ulcer induced by ethanol in rats. *Heliyon*. Vol 5, issue (3), pages : e01359.
- Fougere, É. (2019). Ulcère gastro-duodéal à *Helicobacter pylori*. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(584), 14-17p.

Fujiwara, S., Imai, J., Fujiwara, M., Yaeshima, T., Kawashima, T., & Kobayashi, K. (1990). A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *Journal of biological chemistry*, 265(19), 11333-11337.

Furness JB, 2008 Nov ;20, The Enteric Nervous System: Normal Functions and Enteric Neuropathies. *Neurogastroenterol Motil. Suppl 1* :32-8p.

G

Gargallo, C. J., Sostres, C., & Lanas, A. (2014). Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 12(4), 398–413p.

Gerami, F., Moghaddam, P. R., Ghorbani, R., & Hassani, A. (2016). Effects of irrigation intervals and organic manure on morphological traits, essential oil content and yield of oregano (*Origanum vulgare* L.). *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88, 2375-2385p.

Ghanbari, E., Nejati, V., & Khazaei, M. (2016). Antioxidant and protective effects of Royal jelly on histopathological changes in testis of diabetic rats. *International journal of reproductive biomedicine*, 14(8), 519

Gharbi M., 2011. Les produits de la ruche : Origines – Fonctions naturelles – Composition Propriétés thérapeutiques Apithérapie et perspectives d’emploi en médecine vétérinaire. Thèse De Doctorat en Médecine-pharmacie, Université Claude-Bernard – Lyon I, pp. 221.

Gilroy Anne M, 2013, Anatomy. An essentiel text Book, thieme medical publishers, New York, USA. 515p.

Godeberge P, 1993, L’appareil digestif et ses maladies. Edition PUF, 234-236p

Gralnek, I. M., Barkun, A. N., & Bardou, M. (2008). Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 928-937p.

Guler, A., & Demir, M. (2005). Beekeeping potential in € Turkey. *Bee World*, 86(4), 114–119.

Guo, J. ; Wang, Z. ; Chen, Y. ; Cao, J. ; Tian, W. ; Ma, B. ; Dong, Y,2021, Composants actifs et fonctions biologiques de la gelée royale. *J. Funct. Foods*, 82, 104514.

H

- Hameurlaine, H. (2019). Propriétés biologiques du venin d'abeille (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun TIARET).
- Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. 2007b. Royal jelly-induced neurite outgrowth from rat pheochromocytoma PC12 cells requires integrin signal independent of activation of extracellular signal-regulated kinases. *Biomed Res.* 28 :139–146.
- Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. 2007c. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells invitro. *Biomed Res* 28 :261–266
- Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. 2010. AMP N1-oxide, a unique compound of royal jelly, induces neurite outgrowth from pc12 vells via signaling by protein kinase An independent of that by mitogen-activated protein kinase. *Evid Based Complement Alternat Med.*7 :63–68.
- Haydak MH, 1970, Nutrition des abeilles mellifères, *Annual Review of Entomology* ;15 :143–156p.
- HERBORISTERIE SUISSE, Consulté le 13 mars 2017, <http://www.herboristerie-suisse.fr/plantes-en-vrac/217-pollen-pelote.html>
- Hussain, A. I., Anwar, F., Rasheed, S., Nigam, P. S., Janneh, O., & Sarker, S. D. (2011). Composition, antioxidant and chemotherapeutic properties of the essential oils from two *Origanum* species growing in Pakistan. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21, 943-952p

J

- Jacinto, A. M. T. (2018). Review of the phytochemical, pharmacological and toxicological properties of *Punica granatum* L., (Lythraceae) Plant. *Int J Food Sci Agric*, 2, 45-56p.

Jayachitra, C., Jamuna, S., Ali, M. A., Paulsamy, S., & Al-Hemaid, F. M. (2018). Evaluation of traditional medicinal plant, *Cissus setosa* Roxb. (Vitaceae) for antiulcer property. *Saudi journal of biological sciences*, 25(2), 293-297.

Johansson, M., Synnerstad, I. et Holm, L. (2000). Transport acide à travers les canaux de la couche muqueuse de l'estomac de rat. *Gastroenterology*, 119(5), 1297-1304p.

John A, Oates; Wood, Alastair J.J.; Maton, Paul N. (1991). Omeprazole. *New England Journal of Medicine*, 324(14), 965–975p.

Jurenka, J. (2008). Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. *Alternative medicine review*, 13(2).

K

Karaboğa İ, Ovalı M, Yılmaz A, Alpaslan M (2018) Gastroprotective effect of apricot kernel oil in ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Biotech Histochem* 93 :601–607

Karila-Cohen P, Petit T, Teissier J, Merran S, 2005 Apr, Ulcère gastrique [Gastric ulcer]. *J Radiol.* ;86(4) :387-91p.

Khazaei, M., Ansarian, A., & Ghanbari, E. (2018). New findings on biological actions and clinical applications of royal jelly: à review. *Journal of dietary supplements*, 15(5), 757-775.

Khazaei, M., Ansarian, A., & Ghanbari, E. (2018). New findings on biological actions and clinical applications of royal Jelly: a review. *Journal of dietary supplements*, 15(5), 757-775.

Khazaei, Mozafar; Ansarian, Atefe; Ghanbari, Elham (2017). Nouvelles découvertes sur les actions biologiques et les applications cliniques de la gelée royale : une revue. *Journal of Dietary Supplements*, (), 1-19.

Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, 2019, Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* ;35(6) :545-551p.

L

- Lakshmi V, Singh N, Shrivastva S, Mishra S, Dharmani P, Mishra V, Palit G (2010) Gedunin and photogedunin of *Xylocarpus granatum* show significant anti-secretory effects and protect the gastric mucosa of peptic ulcer in rats. *Phytomedicine* 17 :569–574
- Landa, S. T., Dumon, K. R., & Dempsey, D. T. (2019). *Anatomy and Physiology of the Stomach and Pylorus. The SAGES Manual of Foregut Surgery*, 49–64p.
- Lau, J. Y., Barkun, A., Fan, D. M., Kuipers, E. J., Yang, Y. S., & Chan, F. K. (2013). Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *The Lancet*, 381(9882), 2033-2043p.
- Laurent B et Sokol H. (2014). *Les fondamentaux de la pathologie digestive. Histologie digestive. Elsevier Masson*. 659p.
- Lercker, G. (2003). *La gelatina reale : composizione, autenticità ed adulterazione. Atti del Convegno “Strategie per la valorizzazione dei prodotti dell’alveare”*. Università degli Studi del Molise, 67-81.
- Liu Y, Tian X, Gou L, Fu X, Li S, Lan N, Yin X (2012) Protective effect of l-citrulline against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 34 :280-287p.

M

- M. CUVILLIER Alexandre, 2017- *Miel, Propolis, Gelée royale : Les abeilles alliées de notre système immunitaire, thèse de doctorat, Université de Lille* 2,73p.
- Mahadevan, V. (2014). *Anatomy of the stomach. Surgery (Oxford)*, 32(11), 571–574p.
- Mahdy A, Shehab N, Bayoumi F (2018) Protective effects of honey solution and fagonia indica alcoholic extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother* 3 :133
- Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM. 2012 May 1, Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. ;61(5) :646-64p

- Marc, F., Davin, A., Deglène-Benbrahim, L., Ferrand, C., Baccaunaud, M., & Fritsch, P. (2004). Studies of several analytical methods for antioxidant potential evaluation in food. *Medecine Sciences : M/S*, 20(4), 458-463p.
- Marieb E et Hoehn K. (2014). Anatomie et physiologie humaines. 9ème Edition. Pearson Education. France. 1504p.
- Marie-Laure RIGAL, 2012, miel et Gellée royale : Utilisation thérapeutiques dans le domaine cutané et applications en cosmétologie, thèse de doctorat, université de limoges faculté de pharmacie, 156p.
- Martín-Sánchez AM, Cherif S, Ben-Abda J, Barber-Vallés X, Pérez- Álvarez JA, SayasBarberá E (2014). Phytochemicals in date co-products and their antioxidant activity. *Food Chem.* 158: 513–520p.
- Mezdour, H., Hanfer, M., Menad, A., Ameddah, S. 2017, Rôle du stress oxydant dans l'apparition des lésions muqueuses gastriques. *Batna J Med Sci* ;4(2) :145-148p.
- MILLET J. Matières premières produites par l'abeille. In *Actifs et additifs en cosmétologie*, Paris, Lavoisier, 2006, p. 335-363.
- Munier P (1973). Le pays de Dilmoun et la culture du palmier-dattier. *Fruits*. 28 (9) : 641-642p.
- Munier P, 1973, de pays de Dilmoun et la culture de palmier dattier fruits, 28(9) :641-642p.
- Murthy, H. N., Yadav, G. G., Dewir, Y. H., & Ibrahim, A. (2020). Phytochemicals and biological activity of desert date (*Balanites aegyptiaca* (L.) Delile). *Plants*, 10(1), 32p.
- Mutlu, E, A., Factor, P. (2001). GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 119(4), 1222-1241p.

N

- Nasif, E., Shalaby, R., El-Khalik, A., Ragab, S., & Abd Ellatif, R. (2022). The Potential Anti-ulcerogenic Effects of Baicalein and/or Empagliflozin in Induced Gastric Ulcer in Rats: Modulating HO-1/SIRT1/HMGB1 signaling Pathway. *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*, 42(3), 246-264. p.

Nelson, R. S. (1959). Diagnostic aspects of peptic ulcer. *The American Journal of Digestive Diseases*, 4(11), 889–897p.

O

O'Bryant, S. E., Lista, S., Rissman, R. A., Edwards, M., Zhang, F., Hall, J., ... & ISTAART Blood Based Biomarker Professional Interest Area. (2016). Comparing biological markers of Alzheimer's disease across blood fraction and platforms: Comparing apples to oranges. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 3(1), 27-34

Owen, D. A. (1986). Normal histology of the stomach. *The American journal of surgical pathology*, 10(1), 48-61.2 p.

P

Pan Y, Xu J, Chen C, Chen F, Jin P, Zhu K, Hu CW, You M, Chen M and Hu F, 2018-Royal Jelly Reduces Cholesterol Levels, Ameliorates A β Pathology and Enhances Neuronal Metabolic Activities in a Rabbit Model of Alzheimer's Disease, *Front. Aging Neurosci*, 10, 1-14

Pavel, C. I., Mărghitaş, L. A., Bobiş, O., Dezmirean, D. S., Şapcaliu, A., Radoi, I., & Mădaş, M. N. (2011). Biological activities of royal jelly-review. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, 44(2), 108-118.

Peleg, I. I., & Wilcox, C. M. (2002). The role of eicosanoids, cyclooxygenases, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal tumorigenesis and chemoprevention. *Journal of clinical gastroenterology*, 34(2), 117-125p.

Perveen S, Fawzy GA, Al-Taweel AM, Orfali RS, Yusufoglu HS, Abdel-Kader MS, AIS-RM (2018). Antiulcer Activity of Different Extracts of *Anvillea garcinii* and Isolation of Two New Secondary Metabolites. *Open Chemistry* 16(1): 437-445p.

Peskar, B. M. (2001). Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defence. *Journal of Physiology-Paris*, 95(1-6), 3-9. p.

Putz R et Pabst R. (2006). Viscères abdominaux. In : Sobotta. Atlas d'anatomie humaine. Tome 2. 5ème Edition. Médicales internationales. 130p.

R

- Rozza AL, de Mello MT, Kushima H, Tanimoto A, Marques MOM, Bauab TM, Hiruma-Lima CA, Pellizzon CH (2011) Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β -pinene: involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E2. *Chem Biol Interact* 189 :82-89p.
- Rtibi K, Jabri MA, Selmi S, Souli A, Sebai H, El-Benna J, Amri M, Marzouki L (2015) Gastroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) against ethanol-induced oxidative stress in rat. *BMC Complement Altern Med* 15 :292p.
- Rustica, 2002, p. 354-384.
- Ruttner F. (1988). *Biogeography and taxonomy of honeybees*. Springer Verlag Berlin. 292

S

- Sadoun, S., & Safsaf, S. (2021). *Pollen d'abeille : propriétés biochimiques, production, conservation, qualité* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Sałaga, M., & Mosińska, P. (2017). *Pharmacological treatment of peptic ulcer disease. Introduction to Gastrointestinal Diseases Vol. 2*, 39-51p.
- Siavash M, Shokri S, Haghghi S, Mohammadi M, Shahtalebi MA, Farajzadehgan Z. 2011. The efficacy of topical royal jelly on diabetic foot ulcers healing: a case series. *J Res Med Sci*. 16(7) :904–909.
- Silen, W. (1980). The prevention and management of stress ulcers. *Hospital Practice*, 15(3), 93-100p.
- Šimuth, J., Some properties of the main protein honeybee (*Apis Mellifera* L.) royal jelly, *Apidologie*, 2001, 32, 69-80.
- ŠIMÚTH, Jozef. Some properties of the main protein of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *Apidologie*, 2001, vol. 32, no 1, p. 69-80.
- Sofiabadi M, Samiee-Rad F. Hiver 2020, La gelée royale accélère la guérison des ulcères gastriques induits par l'acétate chez les rats mâles. *Banc de lit Gastroenterol Hepatol* ;13(1) :14-22p.

T

- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V, 2006, Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. ;130(5) :1466-1479p.
- Taleb R, 2021-Evaluation de l'effet Antioxydant, anti ulcère, antidiabétique et cicatrisant du Miel et de la Propolis du sud Algérien « Étude in vivo », thèse de doctorat, UNIVERSITE ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM, 102p
- Tamura S, Kono T, Harada C, Yamaguchi K, Moriyama T (2009) Estimation and characterisation of major royal jelly proteins obtained from the honeybee *Apis mellifera*. *Food Chem* 114 :1491–1497
- Thorsen, K., Søreide, J. A., Kvaløy, J. T., Glomsaker, T., & Søreide, K. (2013). Epidemiology of perforated peptic ulcer: age-and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(3), 347p.
- Togola, A., Karabinta, K., Denou, A., Haidara, M., Sanogo, R., & Diallo, D. (2014). Effet protecteur des feuilles de *Opilia celtidifolia* contre l'ulcère induit par l'éthanol chez le rat. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 8(6), 2416-2423p.
- Tonolini, M., Ierardi, A. M., Bracchi, E., Magistrelli, P., Vella, A., & Carrafiello, G. (2017). Non-perforated peptic ulcer disease: multidetector CT findings, complications, and differential diagnosis. *Insights into imaging*, 8(5), 455-469p.
- Townsend, G. F., & Lucas, C. C. (1940). Chemical examination of the lipid fraction of royal jelly. *Science*, 92(2376), 43-43.

U

- Ugwah, M. O., Ugwah-Oguejiofor, C. J., Etuk, E. U., Bello, S. O., & Aliero, A. A. (2019). Evaluation of the antiulcer activity of the aqueous stem bark extract of *Balanites aegyptiaca* L Delile in Wistar rats. *Journal of ethnopharmacology*, 239, 111931p.

W

- Walters SA, Taylor BH. (2006). Effect of honeybee pollination on pumpkin fruit and seed yield. *Hortscience*. 41(2): 370-373.

- Wang, X., Cao, M., & Dong, Y. (2016). Royal jelly promotes DAF-16-mediated proteostasis to tolerate β -amyloid toxicity in *C. elegans* model of Alzheimer's disease. *Oncotarget*, 7(34), 54183
- Watanabe, S., Suemaru, K., Takechi, K., Kaji, H., Imai, K., & Araki, H. (2013). Oral mucosal adhesive films containing royal jelly accelerate recovery from 5-fluorouracil-induced oral mucositis. *Journal of pharmacological sciences*, 121(2), 110-118.
- Wolfe, M. M., & Sachs, G. (2000). Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*, 118(2), S9-S31p.

Z

- Zahradnik J. (1984). *Guide des insectes*. Hâtier France.318.
- Zhang Y, Wang H, Mei N, Ma C, Lou Z, Lv W, He G (2018) Protective effects of polysaccharide from *Dendrobium nobile* against ethanol-induced gastric damage in rats. *Int J Biol Macromol* 107 :230–235
- Zhou, J., Zhao, J., Yuan, H., Meng, Y., Li, Y., Wu, L., & Xue, X. (2007). Comparison of UPLC and HPLC for determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid content in royal jelly by ultrasound-assisted extraction with internal standard. *Chromatographia*, 66, 185-190

Annexe

ANNEXE

Annexe 1 Sacrifice



Le matériel



Prélèvement d'estomac

Annexe 2 mesure de pH



Mesure de pH

Annexe 3 étude histologique



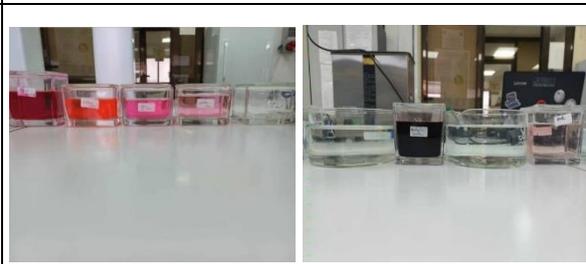
Imprégnation



Microtomie



Réhydratation



Coloration



Montage

Annexe 4 la lecture microscopique



Lecture microscopique