

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie

Département de Biologie



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : Pharmacotoxicologie

Par

ALEM Kaouter

&

BEZZAICH Aicha

Thème :

Etude de l'effet anti-inflammatoire de la Gelée royale

« *Etude in vivo* »

Soutenue le 15 juin 2023 devant le jury composé de :

Président	Benhmimed Elatafia	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	Djebli Nouredine	Professeur	Université de Mostaganem
Examineur	Kribi Soraya	MCB	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciement

Avant toute chose, nous tenons à remercier Dieu puissant, pour nous avoir donné la force et la patience, Louange à Allah, clément et miséricordieux. Un travail de fin d'étude est le fruit d'un travail collectif.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre mémoire et qui ont aidé lors de la rédaction de ce document.

Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude vont, particulièrement à notre encadreur **Mr. DJEBLI Nouredine** professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem, et directeur de laboratoire de recherche Pharmacognosie & Api-phytothérapie, pour sa patience et ses précieux conseils, pour sa disponibilité exceptionnelle et ses nombreuses critiques constructives qui nous permis de ne jamais dévier de notre objectif final.

Nous exprimons nos respectueux remerciements aux membres du jury ; Mme la **Présidente Dr BENHMIMED Elattafia** et Mme l'examinatrice **Dr KRIBI Soraya**.

Nous souhaitons à adresser nos remerciements les plus sincères à Madame **CHENINI BENDIAB Hadjer**, une femme de science passionnée, dévouée, on vous remercie pour ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion scientifique.

Nous remercions toute l'équipe de laboratoire de recherche- Pharmacognosie & Api-phytothérapie surtout Madame **MEDJAHED Wahiba** un grand merci à vous

Enfin un grand merci pour toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



KAOUTER



AICHA

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mon père **BEZZAICH Adda**

Permettez-moi de vous exprimer mon grand amour, mon attachement et ma plus haute considération. Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Vous m'avez encouragée et m'aidé à choisir le chemin de la réussite, Votre patience, votre bonne volonté, vos conseils précieux ainsi que votre confiance en moi ont été pour beaucoup dans ma réussite

Cher père, veuillez trouver, dans ce modeste travail, le fruit de vos sacrifices.

Ma Chère Maman

BELBACHIR Djanet

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance.

Que Dieu vous protège et vous garde

A mon encadreur Monsieur **DJEBLI Nouredine**

À mon cher mari **BELBACHIR Ali Abdelfattah** à qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude. Merci infiniment.

A mon fils **BELBACHIR Ahmed Abdeljalil**

Puisse le bon DIEU daigne le faire grandir dans la sagesse, la bonne santé et l'intelligence nécessaire.

A mes sœurs et frères : **Salima, Fatima, Asma, Kacem, Omar, Othmane.**

Ma binôme **ALEM Kaouter** avec qui j'ai partagé des moments difficiles et des moments agréables tous le long de ce travail.

Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce **d'Allah**, qui me montre l'étoile d'or pour que je dédie ce modeste travail,

Je dédie ce fruit de mon travail à la personne la plus chère de ma vie, mon idéal le plus élevé, qui a toujours été mon soutien moral et une source de joie et de bonheur pour moi, celui qui m'a donné tout ce dont j'avais besoin et a sacrifié tout ce qu'il avait pour me voir réussir dans ma vie, ma chère grand-mère **BENNABOU Halima**.

À mes parents adorés ma mère **TOUAOULA Tata** et mon père **Ismail**, mon soutien dans la vie, la source de ma force, la lumière de mon cœur et de mon bonheur.

À mes chers frères

Saadi Lokman et Yacine

À mes chères tantes et cousines

À ma tante **Dr TOUAOULA Houaria** je vous remercie de plus fond de mon cœur

À mon oncle **TOUAOULA Mohamed** qui m'a aidé et m'encouragée dans mon parcours

À mon encadreur **Mr DJEBLI Nouredine**

À toutes les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours scolaire avec leurs conseils, leur aide et leurs encouragements, Et à tous ceux qui m'ont fourni un coup de main et une assistance dans la rédaction de ce mémoire.

À ma compagne **BEZZAICH Aicha** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long ce travail, ce n'était pas facile mais grâce à Allah, nous l'avons fait. A d'autres succès InchAlla

Résumé

La Gelée royale est une substance naturelle considérée comme une des produits de la ruche les plus importants des abeilles mellifères, connue pour ses propriétés pharmaceutiques anti- oxydante, antidiabétique, ce qui lui a attribué une place importante en médecine traditionnelle, et qui lui suscite actuellement un réel intérêt pour de nouvelles formulations thérapeutiques. L'objectif de cette étude est d'évaluer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire de la Gelée royale chez les souris NMRI. Le modèle expérimental a été soutenu, déterminant l'inflammation induite par la carragénine. Au préalable, un test de toxicité a été réalisé, afin d'examiner les effets toxiques et indésirables de la Gelée royale. Les souris ont été réparties en cinq groupes ; le groupe contrôle de l'inflammation (C-inf), et le groupe témoin (T) et les groupes traités avec la gelée royale à 150 et 300 mg/kg (GR D1, GR D2 respectivement) et le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg. Une heure après l'administration intra-gastrique des différents échantillons, toutes les souris ont reçu une injection sub-plantaire à dose unique de la carragénine à 1%. La détermination de l'effet inhibiteur de l'inflammation de la Gelée royale a été établie par la mesure du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG) et le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH), suivie d'un examen histologique du tissu de la patte. Les résultats ont indiqué que l'administration de la Gelée royale à 150 et 300 mg/kg a induit une diminution hautement et très significative ($P < 0,01$), ($P \leq 0,001$) du pourcentage d'augmentation de volume de la patte (AUG %) à la 5^{ème} et 6^{ème} heure de l'examen, comparativement au groupe contrôle de l'inflammation (C-inf). De plus le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (INH %) significativement très élevé ($P \leq 0,01$) chez les souris traitées avec la dose 150 mg/kg dès la 4^{ème} et la 6^{ème} heure, par rapport aux groupes standards. Ainsi que la dose 300mg/kg expose une augmentation significative ($^{\#}P \leq 0,05$) de la 4^{ème} heure jusqu'à la 6^{ème} heure d'expérience, comparativement aux groupes standards.

L'étude histologique a manifestement appuyé les résultats précédemment obtenus. En effet, une restauration remarquable des tissus endommagés de la patte par l'inflammation a été constatée chez les groupes traités avec la Gelée royale à 150 et 300 mg/kg. Ces aboutissements suggèrent clairement l'attribution de l'effet anti-inflammatoire de la Gelée royale.

Mots clés : Gelée royale, inflammation, activité anti-inflammatoire, carragénine, *in vivo*.

Summary

Royal Jelly is a natural substance considered as one of the most important hive products of honey bees, known for its anti-oxidant, anti-diabetic, pharmaceutical properties, which has given it an important place in traditional medicine, and which is currently generating a real interest in new therapeutic formulations. The objective of this study is to assess *in vivo* the anti-inflammatory activity of Royal Jelly in NMRI mice. The experimental design was supported, determining the carrageenan-induced inflammation. A toxicity test was carried out to examine the toxic and undesirable effects of Royal Jelly. The mice were divided into five groups; the inflammation control group (C-inf), the control group (T) and the royal jelly group at 150 and 300 mg/kg (GR D1, GR D2 respectively) and the standard diclofenac group at 50mg/kg. One hour after intra gastric administration of the different samples, all mice received a single-dose sub plantar injection of 1% carrageen. Determination of the inhibitory effect of Royal Jelly inflammation was determined by measuring the percentage increase in leg volume (%AUG) and the percentage inhibition of leg edema (%INH), followed by a histological examination of the leg tissue. The results indicated that the administration of Royal Jelly at 150 and 300 mg/kg induced a highly and very significant decrease ($P < 0.01$), ($P < 0.001$) of the percentage increase in leg volume (AUG%) at the 5th and 6th hour of the exam, compared to the inflammation control group (C-inf). In addition, the percentage of inhibition of leg edema (INH %) significantly very high ($P < 0.01$) in mice treated with 150 mg/kg at the 4th and 6th hour, compared to the standard groups. As well as the 300mg/kg dose exposes a significant increase ($\#P < 0.05$) from the 4th hour to the 6th hour of experience, compared to the standard groups. The histological study clearly supported the results obtained previously. Indeed, a remarkable restoration of the damaged leg tissue by inflammation was observed in groups treated with Royal Jelly at 150 and 300 mg/kg. These results clearly suggest the attribution of the anti-inflammatory effect of Royal Jelly.

Keywords: Royal jelly, inflammation, anti-inflammatory activity, carrageenan, *in vivo*

ملخص

غذاء ملكات النحل الهلام الملكي هو مادة طبيعية تعتبر من أهم منتجات خاليا النحل، وتشتهر بخصائصها العلاجية المضادة للأكسدة والسكري، والتي أعطتها مكانة مهمة في الطب التقليدي، والتي تثير حاليًا اهتمامًا حقيقيًا بتركيبات علاجية جديدة.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد لالتهابات لغذاء ملكات النحل الهلام الملكي لدى الفئران NMRI. تم دعم النموذج التجريبي لتحديد الالتهاب الناجم عن الكار جينان، قيل ذلك، تم إجراء اختبار السمية لفحص التأثيرات السامة وغير المرغوب فيها لغذاء ملكات النحل. الهلام الملكي. تم تقسيم الفئران إلى خمس مجموعات؛ مجموعة التحكم في الالتهاب (inf) -C ، ومجموعة التحكم (T) والمجموعات المعالجة بغذاء ملكات النحل الهلام الملكي ب 150 و 300 مجم / كجم GR D2 ,GR D1 على التوالي والمجموعة القياسية المعالجة بالديكلوفيناك ب 50 مجم / كجم. بعد ساعة واحدة من إعطاء العينات المختلفة داخل المعدة لمختلف العينات.

تلقت جميع الفئران حقنة واحدة تحت أخصص القدم من 1 ٪ كاراجينان. تم تحديد التأثير المثبط للالتهاب لغذاء ملكات النحل من خلال قياس النسبة المئوية للزيادة في حجم المخلب (AUG) % (والنسبة المئوية لتثبيط وذمة القدم) (INH) % ، متبوعًا بالفحص النسيجي لأنسجة القدم. أشارت النتائج إلى أن تناول غذاء ملكات النحل بتركيز 150 و 300. مجم / كجم أدى إلى انخفاض شديد ومعنوي، ($P \geq 0.001$) في النسبة المئوية للزيادة في حجم المخلب (AUG) % (في اليوم الخامس. والساعة السادسة من الفحص، مقارنة بمجموعة السيطرة على الالتهاب-inf) . (C بالإضافة إلى ذلك، فإن النسبة المئوية لتثبيط وذمة المخلب) (INH) % (عالية جدًا) ($P \geq 0.01$) في الفئران التي عولجت بجرعة 150 مجم / كجم من الساعة الرابعة والسابعة، مقارنة بالمجموعات القياسية. بالإضافة إلى الجرعة 300 مجم / كجم تظهر زيادة معنوية ($P \geq 0.05$) من الساعة الرابعة إلى الساعة السادسة من الخبرة، مقارنة أيدت الدراسة النسيجية بوضوح النتائج التي تم الحصول عليها سابقاً بالمجموعات القياسية. في الواقع، لوحظ استعادة ملحوظة للأنسجة المتضررة من التهاب في القدم في المجموعات المعالجة بغذاء ملكات النحل عند 150 و 300 مجم / كجم. تشير هذه النتائج بوضوح إلى إسناد التأثير المضاد لالتهابات لغذاء ملكات النحل.

الكلمات المفتاحية: غذاء ملكات النحل، التهاب، نشاط مضاد لالتهابات، كاراجينان، في الجسم الحي

Table des matières

Introduction générale	1
Synthèse bibliographique	
Chapitre 1 : l'inflammation et traitement anti-inflammatoire	
1. l'inflammation	3
1.1. Généralités	3
1.2. Les causes et les facteurs de l'inflammation.....	3
1.2.1. Les facteurs de l'inflammation.....	3
1.2.2. Les causes de l'inflammation.....	4
1.3. Types de l'inflammation	4
1.3.1. L'inflammation aiguë.....	4
1.3.1.1. Phase vasculaire	5
1.3.1.2. Phase cellulaire.....	5
1.3.1.3. Phase de réparation.....	5
1.3.2. L'inflammation chronique	7
1.4. Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire	8
1.5. Médiateurs de l'inflammation.....	9
1.6. Relation entre l'inflammation et différentes pathologies.....	11
2. Traitement de l'inflammation.....	12
2.1. Anti-inflammatoires de synthèse	12
2.1.1 Anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS)	12
2.1.2. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).....	13
2.3. Effet indésirables	14
2.4. Anti-inflammatoire à base naturelle.....	15
2.4.1. Quelques plantes médicinales possédant des propriétés anti-inflammatoires.....	15
a) Le curcuma (<i>Curcuma longa</i> L).....	15
b) Le gingembre (<i>Zingiber officinale</i> L).....	16
c) Capsaïcine (<i>Capsicum annuum</i> L)	16
2.5. L'apiculture.....	17
2.5.1. Situation de l'apiculture dans le monde	17
2.5.2. Situation de l'apiculture en Algérie.....	17
2.6. L'abeille	17
2.6.1. Classification	18
2.6.2. La morphologie de l'abeille	18
2.7. Les produits de l'apiculture	20

Chapitre 2 : La gelée royale

3. La gelée royale.....	22
3.1. Définition	22
3.2. L’histoire de la Gelée royale	23
3.3. Origine	23
□ Situation géographique de la gelée royale	23
3.4. Composition chimique	24
3.5. Technique de production de la gelée royale.....	26
3.5.1 L'élevage de ruches très performantes.....	26
3.5.2 La préparation des cadres de cellules royales (d'un cadre à pondre (Jour J).	27
3.5.3 Le greffage des larves (J+1)	28
3.5.4 L'introduction du cadre porte-lattes (J+1)	28
3.5.5 La récolte (J+4).....	29
3.5.6 Le découpage des opercules	29
3.5.7 Le délarvage (J+4)	30
3.5.8 Extraction de la gelée royale (J+4)	30
3.5.9 Conditionnement	31
3.5.10 Étiquetage	31
3.6 Groupement de producteur de gelée royale (GPGR)	31
3.7 Propriétés biologiques de la gelée royale.....	32
3.7.1. Activité anti-lipidémique (Métabolisme des lipides)	32
3.7.2. Effet anti-cancer	32
3.7.3. Effet anti-inflammatoire	33
3.7.4. Activité anti-oxydante	33
3.7.5. Effet neuro-protecteur.....	34
4. Matériels et méthode	34
Objectif	34
4.1. La gelée royale	34
4.2. Matériel animal	34
4.2.1. Test de toxicité.....	35
4.2.2. Prétraitement.....	35
4.2.3. Induction de l’inflammation	36
4.2.4. Mesure de l’œdème de la patte	37
4.2.4.1. Calcul du pourcentage d’augmentation du volume de la patte (%AUG).....	37
4.2.4.2. Calcul du pourcentage d’inhibition de l’œdème (% INH)	37
4.3. Etude histologique.....	38
4.3.1. Post-fixation.....	38

4.3.2.	Décalcification.....	38
4.3.3.	Macroscopie.....	38
4.3.4.	Circulation (Imprégnation).....	38
4.3.5.	Inclusion (enrobage).....	39
4.3.6.	Microtomie.....	39
4.3.7.	Coloration.....	40
4.3.8.	Montage des lames.....	41
4.3.9.	Lecture microscopique.....	41
4.4.	Analyse statistique.....	41
5.	Résultats et discussion.....	42
5.1.	Test de toxicité.....	42
5.2.	Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (% AUG).....	42
5.3.	Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (% INH).....	43
5.4.	Étude histologique.....	44
5.4.1.	Examen microscopique du tissu de la peau chez le groupe témoin et le contrôle de l'inflammation.....	44
5.4.2.	Examen microscopique du tissu de la peau chez les groupes traités avec la Gelée royale à 150 et 300mg/kg.....	46
5.4.3.	Examen microscopique du tissu de la peau chez le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg.....	47
	Discussion générale.....	48
	Conclusion.....	52
	Références bibliographiques.....	55
	Annexe	

Liste des abréviations

- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- **AIS** : Anti-inflammatoires stéroïdiens.
- **% AUG** : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte.
- **ADN** : acide désoxyribonucléique.
- **ARN** : L'acide ribonucléique.
- **COX** : Cyclo-oxygénase.
- **C-inf** : Contrôle de l'inflammation.
- **DOX** : doxorubicine.
- **ERJ** : European Respiratory Journal.
- **IL-6** : Interleukine 6.
- **IL-1** : Interleukine 1.
- **ISO** : Organisation internationale de normalisation.
- **% INH** : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte.
- **IPA** : Institut de Pasteur Alger
- **LPS** : lipopolisacharides.
- **MRJP3**: Major Royal Jelly Protein 3.
- **NF-kB** : facteur nucléaire kappa B.
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé.
- **OECD** : Organisation De la coopération Économique et Développement.
- **ONAB** : Office National des Aliments du Bétail
- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles.
- **GR** : Gelée royale.
- **STD** : Standard.

- **TNF** : Facteur de nécrose tumorale.
- **T** : témoins.
- **HDA** : l'acide 10-hydroxy-décénoïque

Listes des figures

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Différentes étapes de la réaction inflammatoire aigüe	4
2	Les principales causes de l'inflammation	6
3	Les types de l'inflammation	7
4	Le mode d'action des cellules impliquées dans la réaction Inflammatoire	9
5	Le mode d'action des médiateurs de l'inflammation	10
6	Mécanisme d'action des anti-inflammatoire	13
7	Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens	14
8	A) feuilles et fleurs de la plante <i>Curcuma longa</i> L. B) Les rhisomes de <i>Curcuma longa</i> .	15
9	A) aspect général de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe. B) Rhizome de <i>Zingiber officinale</i>	16
10	Planche botanique de <i>Capsicum annum</i> .	16
11	La morphologie de l'abeille <i>Apis mellifère</i> .	19
12	Cellule royale contenant une larve de reine baignant dans la gelée royale	22
13	Structure chimique de : l'acide 10-hydroxy-décénoïque (10-HDA)	24
14	Organisation d'une ruche destinée à la production de gelée royale d'après	26
15	Cadre de la cellule royale	27
16	Greffage des cellules	28
17	Grille a reine	29
18	Découpage des opercules	29
19	Étape de délavage	30

Listes des figures

20	Aspiration et filtration cellule par cellule à l'aide d'une pompe à vide	30
21	La Gelée royale	34
22	Répartition des groupes d'expérimentation	35
23	Administration des solutions par gavage gastrique	36
24	Induction e l'inflammation par la carragénine	36
25	Mesure de l'œdème de la patte avant l'injection (A), et après (B).	37
26	Distributeur de la paraffine	39
27	Appareil de la microtomie	40
28	Appareil de la microtomie	41
29	Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) chez Les groupes d'expérimentation.	43
30	Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) chez les Groupes d'expérimentation.	44
31	Aspect microscopique du tissu de la patte chez les souris du groupe témoin.	45
32	Aspect microscopique du tissu de la patte chez les souris du groupe contrôle de l'inflammation.	45
33	Aspect microscopique du tissu de la patte chez les groupes traités avec la Gelée royale à 150 et 300mg/kg	46
34	Examen microscopique du tissu de la patte chez le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD).	47

Listes des tableaux

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
1	Exemples des maladies liées à l'inflammation	11
2	quelque produit de l'apiculture	20
3	Composition chimique de la gelée royale	25
4	les résultats de signe de toxicité observé aux cours des 14 jours après l'administration de la Gelée royal	42



Introduction générale

Introduction générale

L'inflammation est une réponse complexe et importante du système immunitaire à une attaque ou à une lésion tissulaire. C'est le processus de défense naturel du corps conçu pour éliminer les agents pathogènes, réparer les tissus endommagés et favoriser la guérison. L'inflammation peut être déclenchée par une variété de facteurs, tels qu'une infection, une blessure, une réaction allergique ou une maladie auto-immune. **(Medzhitov, 2008).**

Au cours de l'inflammation, diverses cellules et molécules interagissent pour coordonner la réponse immunitaire. Les cellules immunitaires telles que les leucocytes et les macrophages libèrent des médiateurs inflammatoires tels que les cytokines, les chimiokines et les prostaglandines. Ces produits chimiques jouent un rôle important dans la régulation de la vasodilatation, de la perméabilité vasculaire et de la migration des cellules immunitaires vers les sites d'inflammation. **(Serhan et al., 2015).**

Plusieurs mécanismes moléculaires régulent l'inflammation pour maintenir un bon équilibre. L'une de ces voies de régulation est une voie des récepteurs nucléaires appelée NF- κ B (facteur nucléaire kappa B) est une protéine clé impliquée dans la régulation de nombreux gènes inflammatoires. Lorsque les cellules détectent des signaux inflammatoires, le NF- κ B est activé et se déplace vers le noyau cellulaire, où il active la transcription de gènes pro-inflammatoires, tels que les cytokines et les enzymes inflammatoires, qui contrôlent l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation. Les altérations de cette voie entraînent une inflammation chronique et des affections connexes. **(Oeckinghaus and Ghosh, 2009).**

Les traitements inflammatoires visent à soulager les symptômes inflammatoires, à réduire les lésions tissulaires et à favoriser la guérison. Différentes approches de traitement sont utilisées en fonction du type et de la gravité de l'inflammation et de la cause sous-jacente. Ces traitements comprennent des médicaments anti-inflammatoires, des thérapies ciblées et des interventions non pharmacologiques **(Feldmann and Maini, 2003).**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène, le naproxène et l'aspirine sont couramment utilisés pour réduire la douleur et l'inflammation associées à diverses affections telles que les douleurs musculaires, les maux de tête et l'arthrite. Les AINS agissent en inhibant l'activité d'une enzyme appelée cyclooxygénase (COX), qui est impliquée dans la production de prostaglandines, des médiateurs chimiques impliqués dans la réponse inflammatoire. En bloquant la COX, les AINS réduisent la production de prostaglandines, réduisant ainsi l'inflammation, la douleur et la fièvre. **(Rainsford, 2007).**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les corticoïdes ont de puissantes propriétés anti-inflammatoires en modulant l'expression de gènes impliqués dans les réponses inflammatoires. Ils inhibent la production de médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines et les cytokines, réduisent la perméabilité vasculaire et suppriment l'activité du système immunitaire (**Barnes, 2009**).

L'apithérapie est une pratique qui consiste à soigner divers maux à l'aide des produits récoltés, transformés ou sécrétés par l'abeille - le miel, la propolis, le pollen, la gelée royale et le venin - à des fins diététiques et thérapeutiques. Depuis le début des années 1950, des études menées un peu partout dans le monde ont permis de mieux comprendre les vertus traditionnellement attribuées au miel et à la propolis, et de découvrir les bienfaits (**Domerego, 2001**).

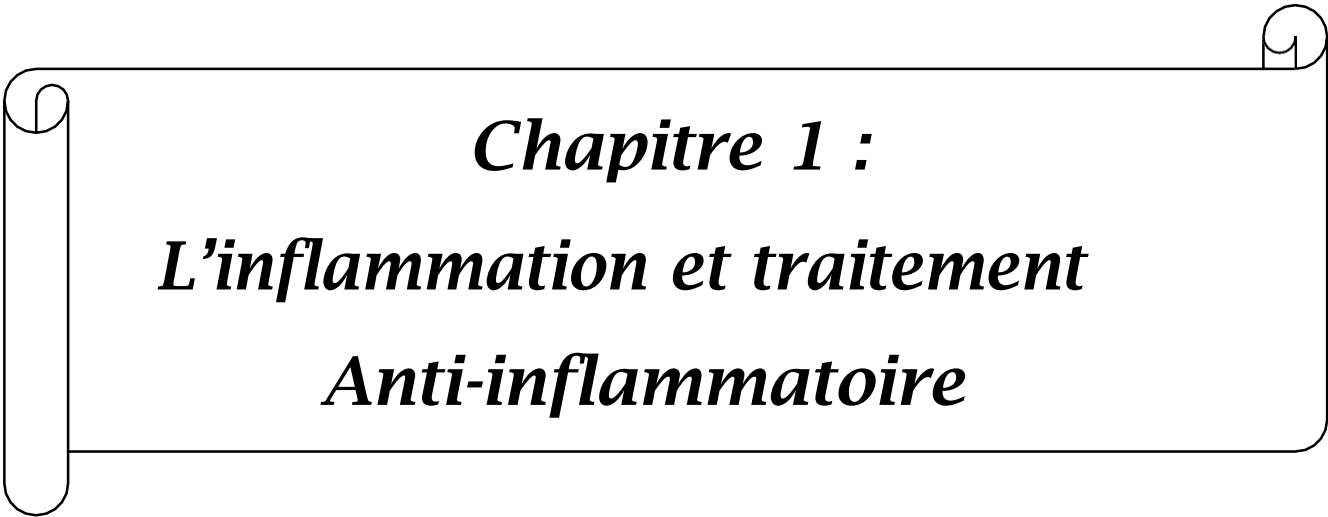
C'est dans ce contexte, que notre étude à fait objet d'une investigation sur un produit naturel qui est la Gelée royale. L'intérêt principal de notre travail est d'évaluer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire de la Gelée royale.

Notre étude a été organisée en deux parties ; la première est la partie bibliographique, qui s'est portée sur deux chapitres : l'inflammation et traitements anti-inflammatoires synthétiques et naturels, et une présentation générale de la Gelée royale.

La seconde consiste en l'étude expérimentale, elle traite l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de la gelée royale par les mesures du pourcentage d'augmentation et d'inhibition de l'œdème (%AUG, %INH), affirmée par des analyses statistiques et appuyée par une étude histologique. Ces aboutissements ont été développés et décortiqués par une discussion et finalisés par une conclusion générale.



Synthèse bibliographique



Chapitre 1 :
L'inflammation et traitement
Anti-inflammatoire

1. L'inflammation

1.1. Généralités

L'inflammation est la réponse du système immunitaire de l'organisme à une blessure, une infection ou une irritation. Elle se caractérise par une série de réponses biochimiques et cellulaires visant à éliminer les agents pathogènes ou à réparer les tissus endommagés. Les symptômes typiques de l'inflammation sont la douleur, la rougeur, l'enflure, la chaleur et la perte de fonction dans la zone touchée (Kumar et al, 2021).

Une réponse inflammatoire contrôlée est souvent considérée comme bénéfique, par exemple, en offrant une protection contre l'infection, mais si elle est dérégulée et/ou déficiente, elle peut devenir délétère, causant des dommages irréversibles ; augmentant ainsi la morbidité et la mortalité liées à la goutte, à la polyarthrite rhumatoïde et à des affections telles que la maladie de Crohn, Maladie ou diabète de type 2 (Ashley et al, 2012 ; Furie, 2014).

1.2. Les causes et les facteurs de l'inflammation

1.2.1. Les facteurs de l'inflammation

L'inflammation peut être déclenchée par de nombreux facteurs, notamment les infections, les blessures, les allergènes, les toxines et les maladies auto-immunes. Elle peut également être exacerbée par des facteurs de risque tels que l'obésité, le tabagisme et le stress chronique. Les cellules immunitaires, les cytokines et les médiateurs inflammatoires jouent un rôle clé dans la régulation de l'inflammation. L'inflammation peut être bénéfique ou nocive en fonction de la durée et de l'intensité de la réponse inflammatoire (Serhan et al, 2010).

- a) **Infection** : Les infections bactériennes, virales et fongiques peuvent provoquer une inflammation. L'agent pathogène active les cellules immunitaires, entraînant une libération de médiateurs inflammatoires (Medzhitov, 2008).
- b) **Obésité** : L'obésité est associée à une inflammation chronique, car les cellules graisseuses produisent des substances chimiques qui déclenchent une réponse inflammatoire (Hotamisligil, 2006).
- c) **Blessures** : Les blessures physiques telles que les coupures, les ecchymoses et les entorses peuvent provoquer une inflammation aiguë. Les cellules immunitaires sont attirées vers le site de la blessure pour éliminer les tissus endommagés et aider à guérir la blessure (Serhan et al, 2010).
- d) **Maladies auto-immunes** : Les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et la sclérose en plaques sont des affections où le système

Immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme, ce qui peut entraîner une inflammation chronique (Abbas et al, 2018).

- e) **Vieillessement** : Le vieillissement est associé à une inflammation chronique de faible intensité, connue sous le nom d'inflammation de bas grade, qui peut contribuer au développement de maladies chroniques telles que les maladies cardiaques et le diabète (Franceschi et al, 2018).

1.2.2. Les causes de l'inflammation

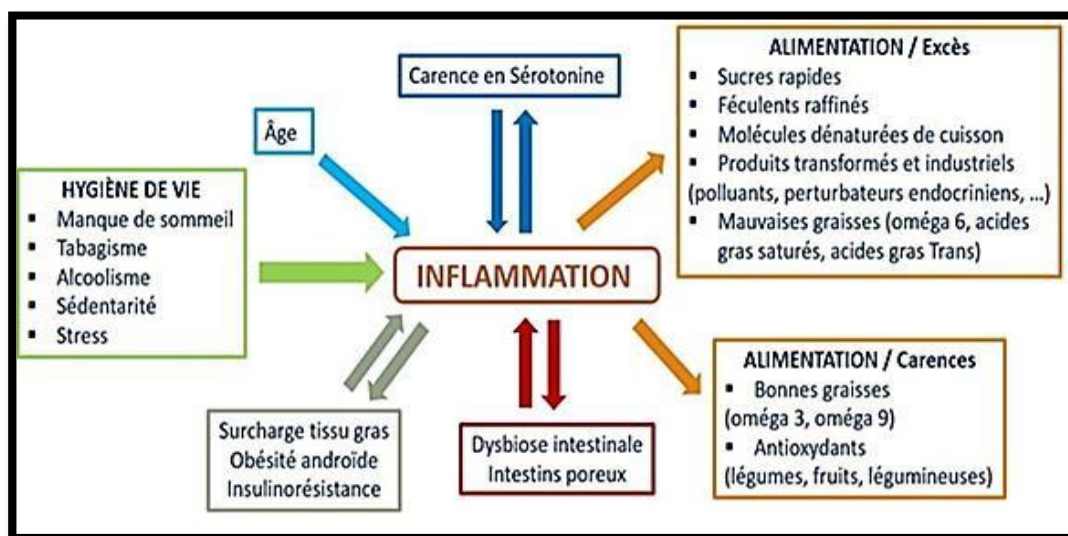


Figure 1 : les principales causes de l'inflammation (Mélania Julio, 2021).

1.3. Types de l'inflammation

1.3.1. L'inflammation aiguë

Une réponse immunitaire locale et systémique à une lésion tissulaire, caractérisée par des modifications vasculaires, cellulaires et biochimiques. Elle implique une cascade de réactions complexes qui visent à éliminer l'agent nocif, à préserver la fonction tissulaire et à initier la réparation (Medzhitov, 2008).

Plus spécifiquement, l'inflammation aiguë est caractérisée par une vasodilatation locale qui augmente le flux sanguin, une augmentation de la perméabilité vasculaire qui permet aux cellules immunitaires de pénétrer dans le tissu lésé, et une accumulation de cellules immunitaires, telles que les neutrophiles et les macrophages, qui libèrent des médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines, les prostaglandines et les leucotriènes (Serhan et al, 2007).

L'inflammation aiguë peut-être divisée en trois grandes phases :

1.3.1.1. Phase vasculaire

Est la première phase de la réponse inflammatoire. Elle est caractérisée par une vasodilatation locale, une augmentation de la perméabilité vasculaire et un ralentissement du flux sanguin (**Medzhitov, 2008**). L'augmentation de la perméabilité vasculaire permet aux cellules inflammatoires, comme les leucocytes, de pénétrer dans les tissus endommagés afin de combattre l'infection ou d'éliminer les débris cellulaires. Cette perméabilité accrue est causée par la contraction des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et la séparation des jonctions intercellulaires entre les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (**Gallucci and Maffei, 2017**).

1.3.1.2. Phase cellulaire

La phase cellulaire de l'inflammation aiguë est la deuxième phase de la réponse inflammatoire, qui fait suite à la phase vasculaire. Au cours de cette phase, les cellules inflammatoires, telles que les neutrophiles et les macrophages, migrent vers le site de l'inflammation pour combattre l'infection et éliminer les débris cellulaires (**Medzhitov, 2008**).

Les neutrophiles sont les premiers leucocytes à arriver sur le site de l'inflammation. Ils sont attirés par les signaux chimiques libérés par les cellules endommagées et les micro-organismes. Les neutrophiles phagocytent et détruisent les micro-organismes et les débris cellulaires, tout en libérant des enzymes et des médiateurs inflammatoires qui contribuent à l'augmentation de l'inflammation locale. Les macrophages sont des cellules plus grandes et plus spécialisées que les neutrophiles. Ils sont attirés vers le site de l'inflammation plus tardivement, mais ils jouent un rôle crucial dans la réparation des tissus endommagés. Les macrophages phagocytent les débris cellulaires et les micro-organismes, tout en libérant des facteurs de croissance et des cytokines qui stimulent la prolifération et la différenciation des cellules de réparation tissulaire (**Gallucci et al, 2017 ; Wynn and Vannella, 2016**).

1.3.1.3. Phase de réparation

Est la dernière phase de l'inflammation aiguë, qui commence après que l'infection ou l'agression initiale a été éliminée et que la phase de résolution de l'inflammation a commencé. Cette phase est caractérisée par la prolifération de cellules de réparation tissulaire, telles que les fibroblastes et les cellules endothéliales, qui vont réparer les tissus endommagés (**Koh and DiPietro, 2011**). Les fibroblastes sont des cellules spécialisées qui produisent le collagène et les autres composants de la matrice extracellulaire qui permettent la régénération des tissus. Les cellules endothéliales

Forment de nouveaux vaisseaux sanguins pour apporter des nutriments et de l'oxygène aux tissusen cours de réparation (Wynn and Vannella, 2016). (Figure. 2)

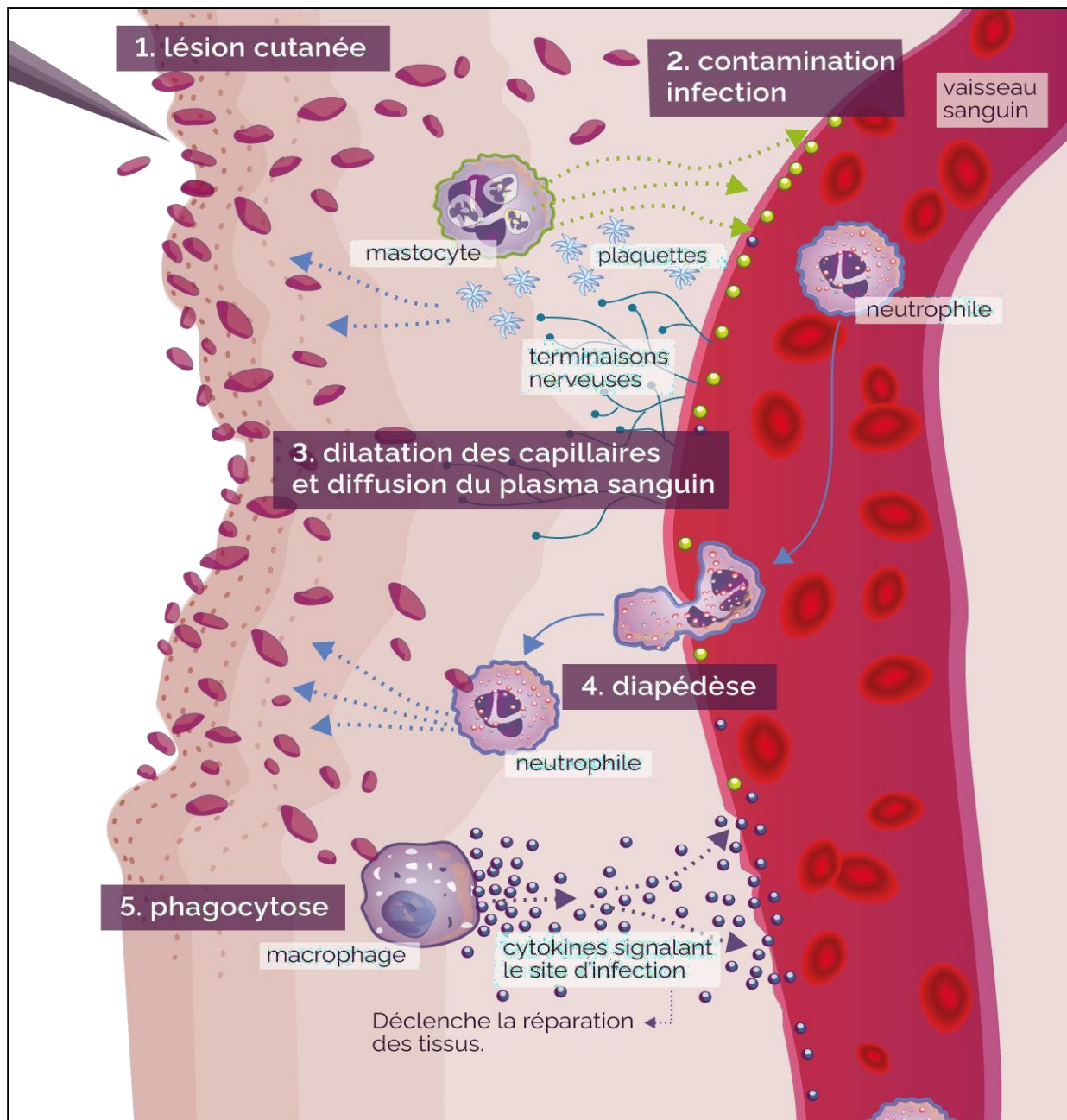


Figure 2 : Différents étapes de la réaction inflammatoire aiguë

(<https://www.maxicours.com/se/cours/la-reaction-inflammatoire/>, Anonyme 1, 19/04/2023)

1.3.2. L'inflammation chronique

Est une réponse prolongée, qui peut durer des semaines, des mois ou même des années. Elle est caractérisée par une infiltration de cellules inflammatoires et une production continue de médiateurs inflammatoires. L'inflammation chronique peut être causée par une infection persistante, une exposition prolongée à des substances irritantes, un stress oxydatif chronique ou une dysrégulation du système immunitaire. Elle est impliquée dans de nombreuses maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'arthrite, le cancer et les maladies neurodégénératives (Medzhitov, 2010). (Figure .3)

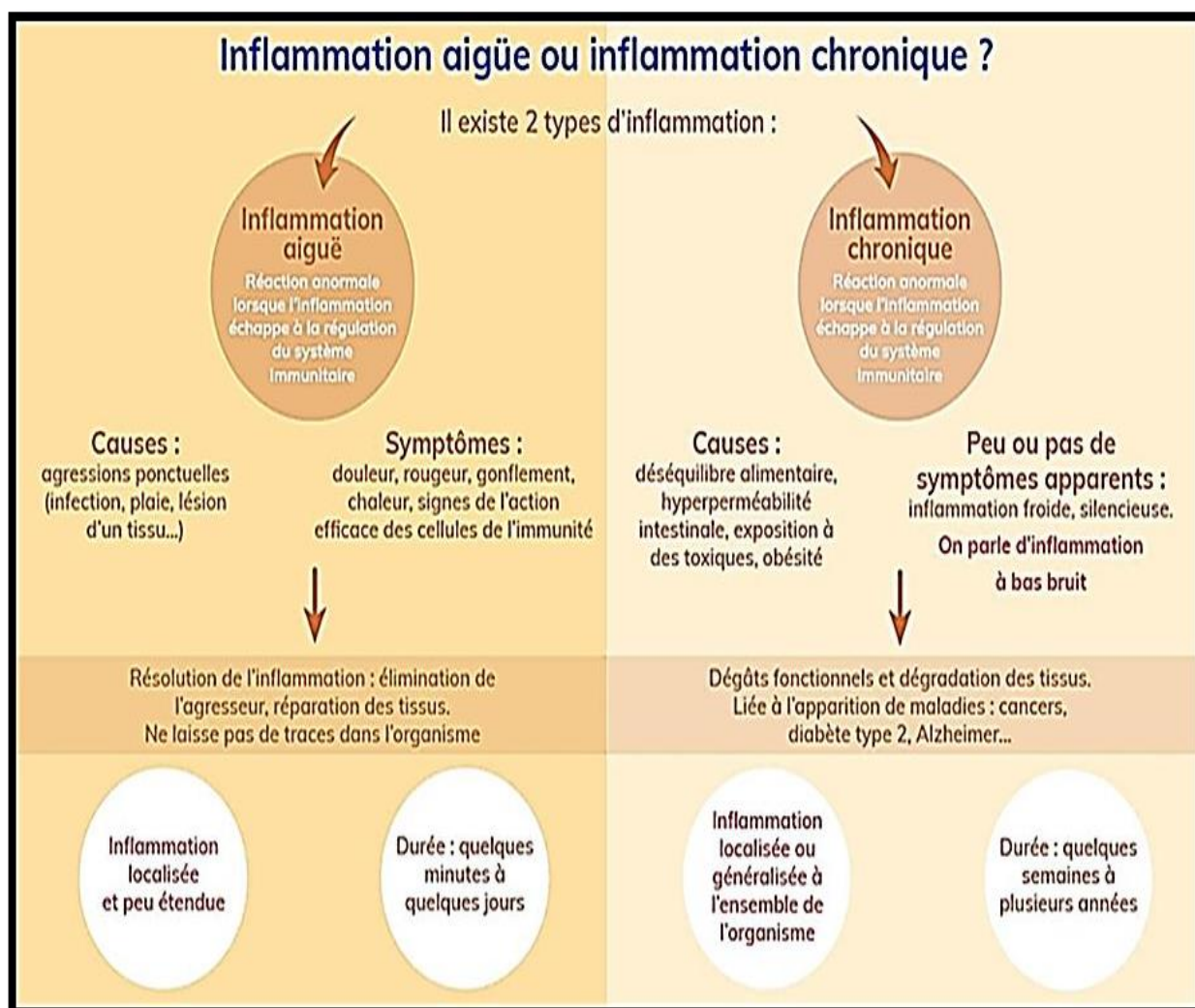


Figure 3 : Les types de l'inflammation (<https://www.pensersante.fr/inflammation-chronique> Anonyme 2, 19/04/2023)

1.4. Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

Plusieurs types de cellules sont impliqués dans la réponse inflammatoire, chacun jouant un rôle spécifique dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes et la réparation des tissus endommagés.

Les principaux types de cellules impliqués dans la réponse inflammatoire sont :

- ✓ **Cellules endothéliales** : Les cellules endothéliales tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins et lymphatiques et forment une barrière entre le sang/lymphes et les tissus. Elles jouent un rôle clé dans la réponse inflammatoire en régulant la perméabilité vasculaire et en recrutant d'autres cellules immunitaires. Les cellules endothéliales peuvent également produire des cytokines et des molécules d'adhésion qui participent à l'inflammation (**Aird, 2007**).
- ✓ **Mastocytes** : Les mastocytes sont des cellules immunitaires qui sont présentes dans les tissus et qui sont impliquées dans la réponse inflammatoire, notamment dans les réactions allergiques. Les mastocytes libèrent des médiateurs de l'inflammation, tels que l'histamine, qui peuvent entraîner une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et un recrutement de cellules immunitaires (**Galli and Tsai, 2012**).
- ✓ **Neutrophiles** : Les neutrophiles sont des leucocytes qui représentent la première ligne de défense contre les infections bactériennes. Ils sont recrutés sur le site de l'infection et peuvent phagocyter et tuer les bactéries. Les neutrophiles libèrent également des enzymes et des médiateurs de l'inflammation qui peuvent endommager les tissus (**Borregaard, 2010**).
- ✓ **Monocytes et macrophages** : Les monocytes sont des leucocytes circulants qui peuvent se différencier en macrophages une fois qu'ils sont recrutés dans les tissus. Les macrophages sont des cellules immunitaires qui sont impliquées dans la phagocytose des agents pathogènes et la présentation de l'antigène aux cellules T. Les macrophages peuvent également libérer des cytokines et des molécules d'adhésion qui participent à l'inflammation (**Mosser and Edwards, 2008**).
- ✓ **Lymphocytes** : sont la troisième lignée de leucocytes et sont divisés en deux sous-groupes principaux, les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B acquièrent leur maturation dans la moelle osseuse. Les lymphocytes T médient la réponse immunitaire retardée (immunité à médiation cellulaire) en régulant les fonctions des lymphocytes B et des phagocytes macrophages. En revanche, les lymphocytes B ne jouent aucun rôle dans l'immunité à méditation

Cellulaire. Ils se transforment en cellules B productrices de plasma ou de mémoire, et grâce à la libération de diverses cytokines par exemple ; IF- γ , IL-2 et TGF- β), elles améliorent la fonction des macrophages (Chaplin, 2010). (Figure. 4)

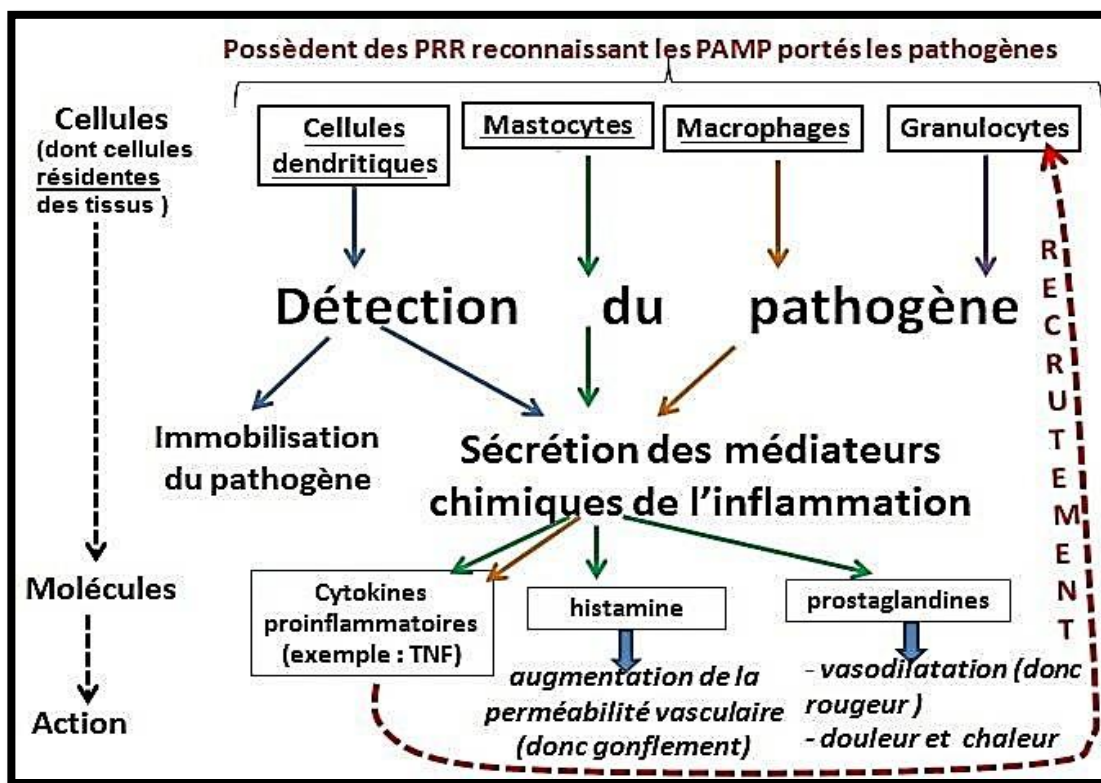


Figure 4 : Le mode d'action des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (Kumar *et al.* 2007).

1.5. Médiateurs de l'inflammation

Les inducteurs de l'inflammation déclenchent la production de nombreux médiateurs qui peuvent être dérivés des protéines plasmatiques ou sécrétés par des cellules (macrophages ; mastocytes résidents, basophiles, plaquettes). La concentration plasmatique de ces médiateurs peut augmenter considérablement au cours de la phase aiguë de l'inflammation, résultant de la sécrétion accrue des précurseurs par les hépatocytes. Ces médiateurs inflammatoires sont classés selon leurs propriétés biochimiques (Medzhitov, 2008).

Les rôles des médiateurs sont multiples, interviennent dans le processus inflammatoire, intègrent la coagulation, l'immunité innée, les voies hématopoïétiques et du système nerveux (Kumar *et al.* 2007 ; Charles *et al.* 2010).

- Voici quelques exemples des médiateurs de l'inflammation :

- **Les cytokines** : ce sont des protéines sécrétées par les cellules immunitaires qui agissent comme des messagers pour réguler la réponse inflammatoire. Les cytokines les plus importantes dans l'inflammation comprennent l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interféron gamma (IFN- γ) (Medzhitov, 2008).
- **Les chimiokines** : ce sont des petites protéines qui attirent les cellules immunitaires vers les sites d'infection ou de blessure. Les chimiokines les plus importantes dans l'inflammation comprennent la chimiokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2), la chimiokine (C-X-C motif) ligand 8 (CXCL8) et la chimiokine (C-X3-C motif) ligand 1 (CX3CL1) (Nathan, 2002).
- **Les prostaglandines** : ce sont des lipides produits par les cellules du système immunitaire et d'autres cellules qui contribuent à la douleur et à la fièvre associées à l'inflammation. Les prostaglandines sont produites par l'enzyme cyclooxygénase (COX), qui est également la cible de nombreux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Dinarello, 2000). (Figure. 5)

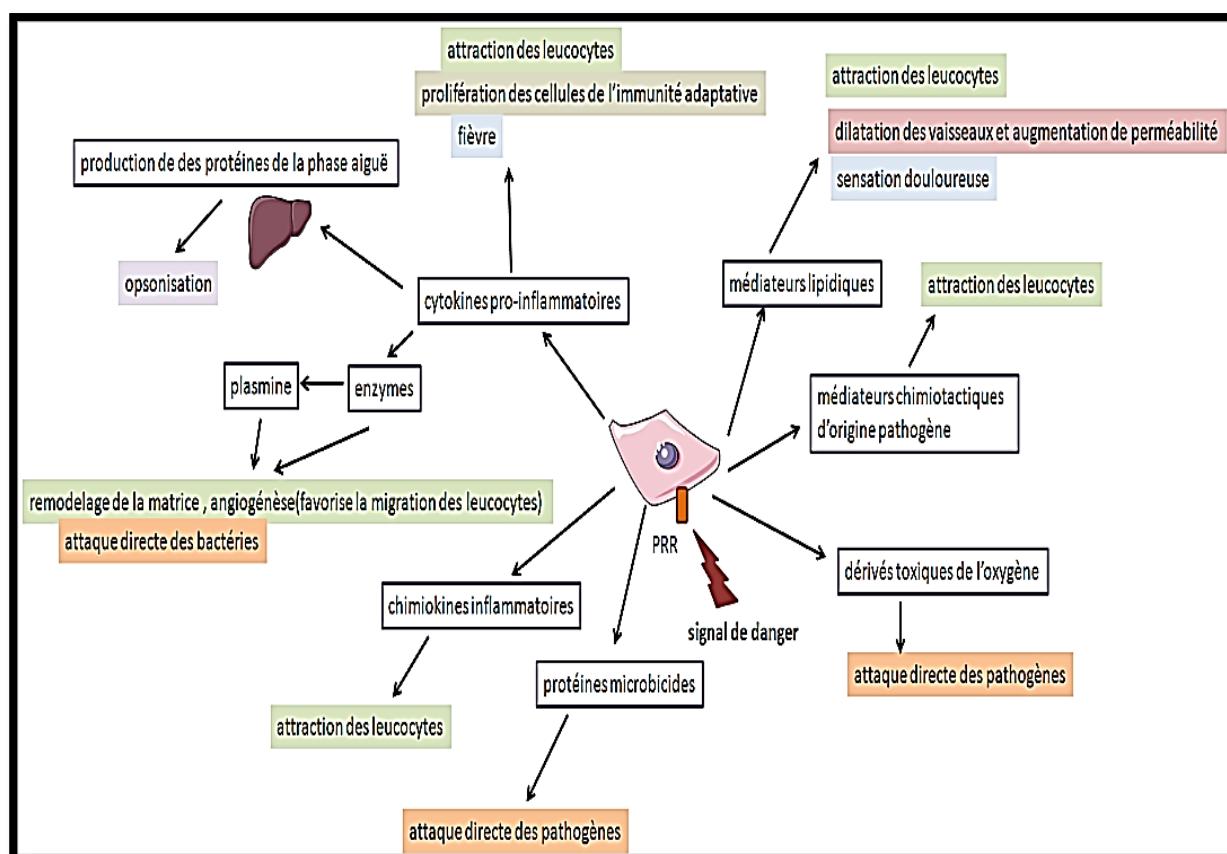


Figure 5 : le mode d'action des médiateurs de l'inflammation (katya mayol, 2021).

1.6. Relation entre l'inflammation et différentes pathologies

De nombreuses maladies inflammatoires sont associées à des mécanismes supposés être des dérégulations immunitaires, à savoir des maladies auto-immunes systémiques et localisées, Les états auto-inflammatoires, en particulier les états inflammatoires de mécanisme inconnu, les états iatrogènes ou paranéoplasiques de mécanismes non auto-immuns (Charles *et al*, 2010). (Tableau .1)

Tableau 1 : Exemples des maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002).

Origine	Types de la maladie
<p>Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Artériosclérose ✓ Arthrose ✓ Asthme ✓ Polyarthrite rhumatoïde ✓ Eczéma ✓ Maladie de Crohn (MC) ✓ Goutte ✓ Thyroïdite d'Hashimoto ✓ Maladie d'Alzheimer ✓ Lupus érythémateux disséminé
<p>Maladies d'origine infectieuse dans lesquelles l'inflammation contribue dans la pathologie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hépatite C ✓ Tuberculose ✓ Dysenterie bactérienne
<p>Maladies d'origines divers dans lesquelles la fibrose poste inflammatoire est la cause principale de la pathologie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cirrhose hépatique poste virale ou alcoolique ✓ Fibrose pulmonaire idiopathique ✓ Bilharziose

2. Traitement de l'inflammation

2.1. Anti-inflammatoires de synthèse

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui sont utilisés pour réduire l'inflammation, la douleur et la fièvre. Ils sont souvent utilisés pour traiter des conditions inflammatoires telles que l'arthrite, la douleur menstruelle, les maux de tête et les douleurs musculaires (**Rainsford, 2009**). Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (respectivement AIS et AINS) sont actuellement les médicaments les plus utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires aigus, malgré leurs effets secondaires négatifs sur les reins et l'estomac (**Verma, 2016**).

2.1.1 Anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont des médicaments qui contiennent des hormones stéroïdes telles que la cortisone, la prednisone et la dexaméthasone. Ils sont utilisés pour traiter des conditions inflammatoires plus graves, telles que l'arthrite rhumatoïde, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn et l'asthme (**Cutolo and Soldano, 2004**).

Les stéroïdes anti-inflammatoires ou glucocorticoïdes sont des dérivés de la cortisone, qui sont sécrétés naturellement par les glandes surrénales. Ce sont de puissants anti-inflammatoires qui ont également des propriétés antiallergiques (**Heymonet, 2013**). Ils ont tous une activité hormonale régulée et ils mettent les surrénales au repos par arrêt hypothalamo-hypophysaire (**Muster, 2005**).

Les corticostéroïdes ont un mécanisme d'action principalement spécifique à un gène pour l'activation ou la suppression de plusieurs gènes cibles (**Maison, 2005**). Elles inhibent toutes les phases de la réponse inflammatoire, la plupart des phénomènes immunologiques, et inhibent la production d'eicosanoïdes, produisant des prostaglandines et des leucotriènes qui bloquent la phospholipase A2 (**Girgis, 2012**).

Ils réduisent la vascularisation de l'inflammation, par leurs effets vasculaires directs, et leurs effets antiprolifératifs sur les histiocytes, les monocytes, les macrophages de toutes sortes, les lymphocytes, les plasmocytes, les fibroblastes et les neutrophiles, ils inhibent l'inflammation cellulaire précoce et tardive. (**Faure, 2009**). (**Figure. 6**)

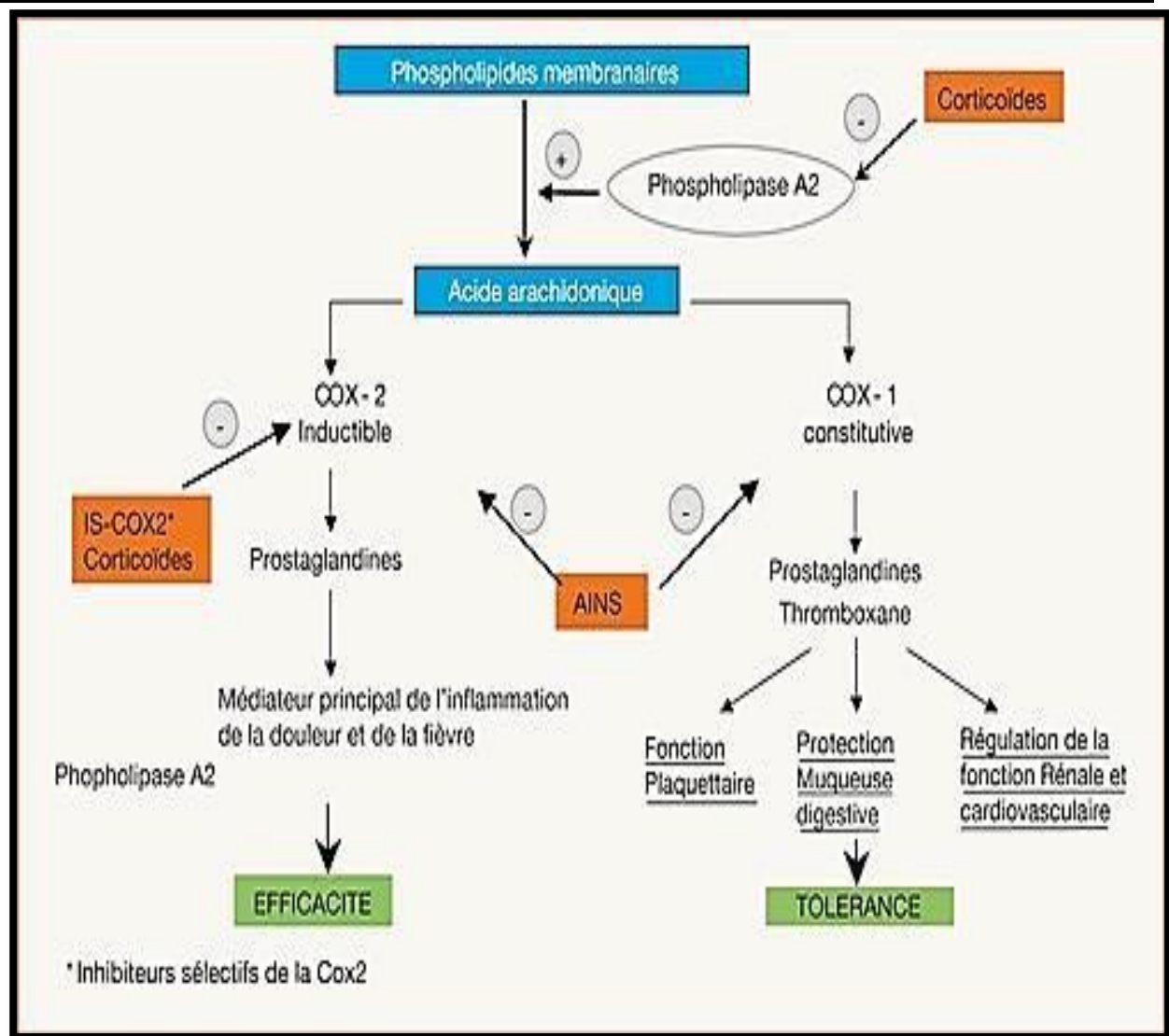


Figure 6 : mécanisme d'action des anti-inflammatoire ((Brune et Patrignani, 2015)

2.1.2. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments couramment utilisés pour réduire l'inflammation et soulager la douleur. Les AINS agissent en inhibant l'enzyme cyclooxygénase (COX), qui est responsable de la production de prostaglandines, des médiateurs inflammatoires. Les AINS peuvent être divisés en deux groupes principaux en fonction de leur spécificité pour les différentes isoformes de la COX : les AINS non sélectifs, qui inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2, et les AINS sélectifs de la COX-2, qui inhibent sélectivement la COX-2.

Les AINS non sélectifs, tels que l'aspirine, l'ibuprofène et le naproxène, ont été utilisés depuis des décennies pour réduire l'inflammation et la douleur. Cependant, leur utilisation prolongée peut entraîner des effets secondaires indésirables, notamment des ulcères gastriques, des saignements gastro-intestinaux et des effets rénaux.

Les AINS sélectifs de la COX-2, tels que le célécoxib, ont été développés pour réduire le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux tout en maintenant une efficacité anti-inflammatoire similaire à celle des AINS non sélectifs. Cependant, leur utilisation est également associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires (Gettigan and Henry, 2011). (Figure.7)

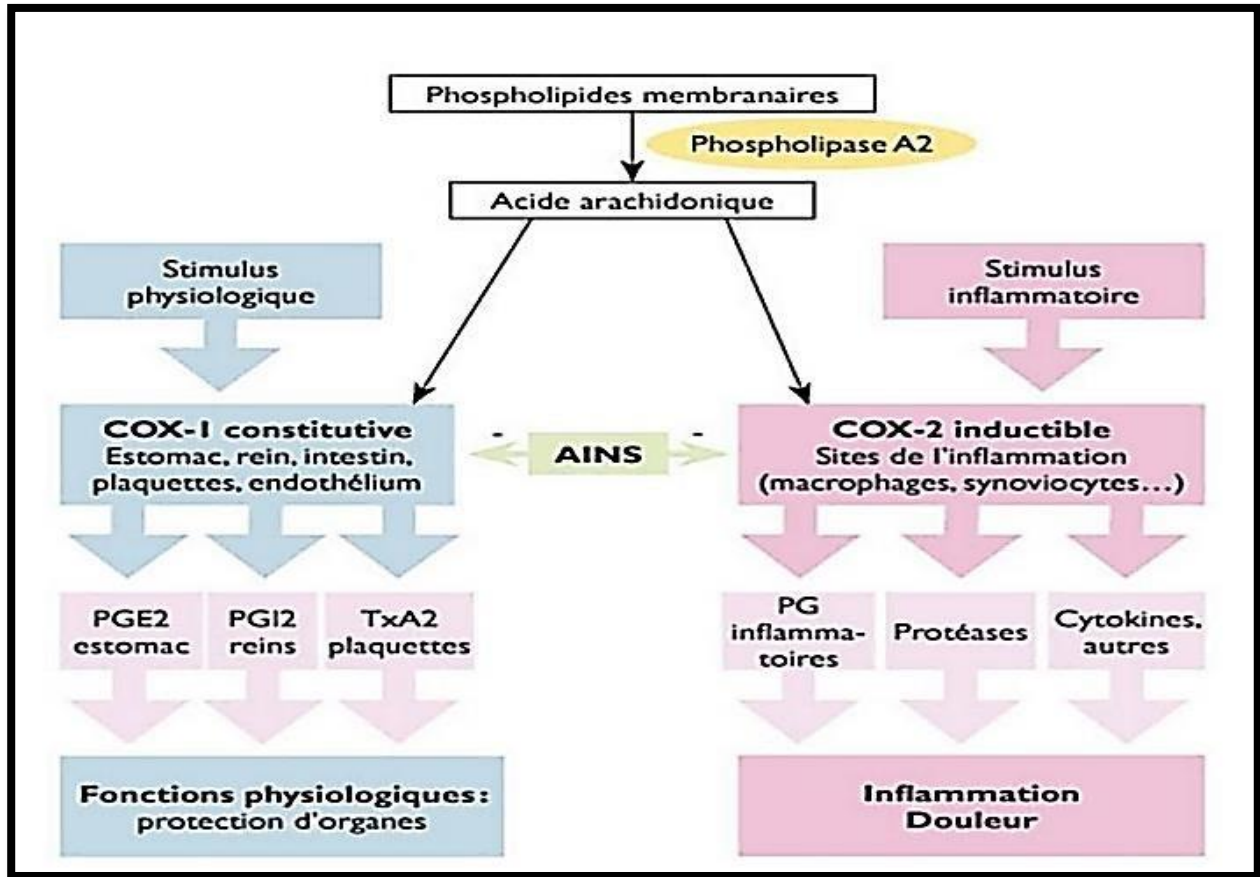


Figure 7 : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Mansour, 2015).

2.3. Effets indésirables

Les anti-inflammatoires peuvent avoir des effets secondaires indésirables, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les effets secondaires courants des AINS incluent des problèmes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des ulcères gastriques, des saignements gastro-intestinaux et des perforations. Les AINS peuvent également entraîner des problèmes rénaux, notamment une réduction de la fonction rénale et une insuffisance rénale. Ils peuvent également entraîner une rétention d'eau et une hypertension artérielle. Les AINS peuvent également augmenter le risque de saignement, en particulier chez les personnes prenant également des anticoagulants (Monteiro-Steagall et al, 2013).

De plus, les AINS peuvent également avoir des effets indésirables plus rares mais graves, notamment des réactions allergiques sévères, des lésions hépatiques et rénales, des problèmes de vision et des problèmes cardiovasculaires (Davis et al, 2019).

2.4. Anti-inflammatoire à base naturelle

Les anti-inflammatoires naturels ou végétales sont celles qui existent dans la nature qui ne subissent pas de modification de la structure chimique après les procédés de leur obtention. Plusieurs travaux ont été réalisés sur les substances naturelles d'origine végétale dotées de propriétés anti-inflammatoires grâce à la présence des molécules naturelles bioactives permettant de traiter certaines maladies inflammatoires (Bourkhiss et al, 2010).

2.4.1. Quelques plantes médicinales possédant des propriétés anti-inflammatoires

Il existe plusieurs plantes médicinales qui ont une activité anti-inflammatoire, voici quelques exemples :

a) Le curcuma (*Curcuma longa* L)

Le curcuma, également connu sous son nom scientifique *Curcuma longa*, est une plante herbacée originaire d'Asie du Sud-Est et couramment utilisée comme épice et plante médicinale. Il est populaire pour sa couleur jaune vif et son parfum unique. Les principaux composants bioactifs du curcuma sont un groupe de composés appelés curculionidés, dont le plus étudié est la curcumine (Jurenka, 2009). En tant que composé anti-inflammatoire, la curcumine inhibe les voies de signalisation pro-inflammatoires, réduit la production de cytokines pro-inflammatoires et bloque l'activité des enzymes pro-inflammatoires. Cela offre un potentiel pour le traitement de diverses maladies inflammatoires (Hewlings and Kalman, 2017). (Figure. 8)

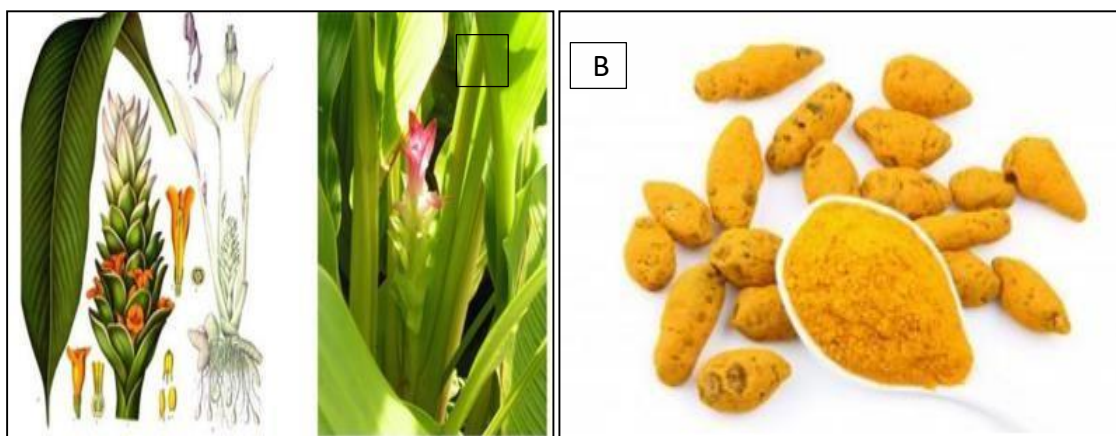


Figure 8 : A) feuilles et fleurs de la plante *Curcuma longa* L . B) Les rhisomes de *Curcuma longa* (Jean-Pierre , 01 décembre 2015) .

b) Le gingembre (*Zingiber officinale* L)

Est une plante originaire d'Asie tropicale et largement cultivée pour son rhizome comestible et pour ses propriétés médicinales. Il est utilisé dans la médecine traditionnelle depuis des milliers d'années (**Rahmani et al, 2018**). Il contient des composés anti-inflammatoires tels que le gingérol et le shogaol, qui peuvent réduire l'inflammation et la douleur (**Henrotin, Priem et al, 2015**). (**Figure 9**).

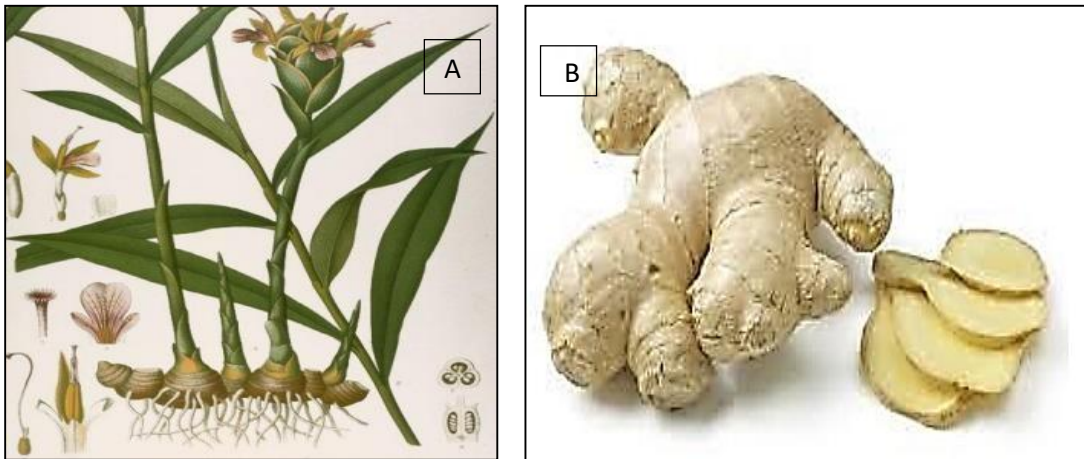


Figure 9 : A) aspect général de *Zingiber officinale* Roscoe. B) Rhizome de *Zingiber officinale* (Butin anne, 03 avril 2017).

c) Capsaïcine (*Capsicum annuum* L)

Est un composé naturellement présent dans les piments rouges et d'autres membres de la famille Capsicum. Il est responsable du piquant et du piquant propre au paprika. En raison de ses propriétés anti-inflammatoires, la capsaïcine est également utilisée dans des produits topiques tels que les gels et les crèmes de capsaïcine pour soulager les douleurs musculaires et articulaires. Il peut réduire l'inflammation en inhibant la libération de certains produits chimiques inflammatoires dans le corps (**Surh et al 2005**). (**Figure 10**)



Figure 10 : Planche botanique de *Capsicum annuum* (GOMEZ Valentin 24 juin 2022).

2.5. L'apiculture

Depuis l'aube des temps, l'homme a toujours été intéressé par la nature qui l'entourait. Il a su tirer parti des ressources naturelles pour s'adapter à son environnement et ainsi évoluer, créant la domestication de l'agriculture telle que l'apiculture (**Gharbi, 2011**).

L'apiculture est l'art d'élever les abeilles dans le but de retirer le maximum de rendement des différents produits de la ruche (miel, pollen, gelée royale, propolis, cire d'abeille...etc). Pratiquée depuis la plus haute antiquité, l'apiculture connaît ces derniers temps un développement important, générant une plus-value économique et garantissant la protection de l'environnement(**Cran, 1990**).

2.5.1. Situation de l'apiculture dans le monde

L'apiculture est pratiquée dans le monde entier et sert à la production et à la commercialisation du miel et des autres produits. Selon une étude de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), environ 60 % de l'ensemble des abeilles à butin mondiales sont exploitées pour l'apiculture. Les principaux pays producteurs de miel sont Chine, USA, Argentine, Inde, Canada et Russie (**Schleicher, 2019**).

2.5.2. Situation de l'apiculture en Algérie

L'ALGERIE possède des grandes aptitudes à développer la filière apicole, qui résident dans les potentialités mellifères abondantes et variées notamment au nord, le climat est favorable sans oublier la présence d'une race d'abeille possédant un potentiel génétique intéressant (**Berkani, 2008**).

Selon une étude menée par le centre d'information et de documentation agricole en Algérie (**CIDAG**), il y a plus de 200 000 apiculteurs actifs en Algérie qui produisent environ 12 000 tonnes de miel par an. La production moyenne par apiculteur est d'environ 60 kg par an. Ces chiffres montrent que l'apiculture est très importante pour l'Algérie et que les apiculteurs jouent un rôle crucial dans la production de miel et le maintien de l'équilibre écologique.

2.6. L'abeille

Les abeilles sont des insectes sociaux, de l'espèce *Apis mellifera*, formant des colonies permanentes et constituant de ce fait un super organisme soudé par des relations de travail complexes entre ses différentes composantes (**Gowthorpe, 2011**).

Ces organismes représentent d'excellents bienfaiteurs pour l'homme non seulement par leur travail de pollinisation nécessaire à la biodiversité mais aussi par la richesse des aliments qu'elles lui fournissent, c'est un véritable trésor de la nature.

Apis mellifica est l'espèce dont les diverses races sont élevées pour produire du miel, du Pollen, de la gelée royale, de la propolis, de la cire et, dans certains cas, du venin (**Ravazzi, 2007**).

2.6.1. Classification

Les abeilles appartiennent à l'ordre des Hyménoptères (qui comprend au moins 250 000 espèces et inclut presque tous les insectes sociaux sauf les termites), à la superfamille des Apoïdes, et à la famille des Apidés. Ces derniers renferment environ 20 000 espèces d'abeilles dont la majorité sont des espèces solitaires et la plupart des abeilles produisent du miel et vivent en colonies organisées par un système de castes spécialisées et hiérarchisée. Les Apidés à leur tour sont divisés en quatre tribus dont celle des Apini qui inclut le genre *Apis*. Ce dernier comprend plusieurs espèces dont l'abeille domestique, *Apis mellifera* (**Philippe, 2007**).

2.6.2. La morphologie de l'abeille

Le corps de l'abeille est divisé en plusieurs segments On distingue facilement trois parties : la tête, le thorax et l'abdomen (**Clément et al, 2006**).

La tête est en quelque sorte le centre nerveux et sensitif de l'abeille. On y retrouve les organes des sens (antennes, ocelles, yeux composés) et les pièces buccales. Les glandes hypo pharyngiennes, labiales et mandibulaires sont également situées dans la tête de l'abeille (**Jean- Prost, 2005**).

Le thorax est composé de trois segments soudés : le pro-, méso- et métathorax. Il porte les éléments locomoteurs de l'abeille : trois paires de pattes et deux paires d'ailes membraneuses (**Lehneer et al, 2003**).

L'abdomen ou ventre est morphologiquement constitué de sept segments reliés entre eux par une membrane souple. De chaque côté de l'abdomen, on peut retrouver les stigmates ce sont de petits orifices respiratoires, qui permettent d'apporter de l'oxygène au réseau de trachée (**Clément et al, 2006**). (**Figure.11**)

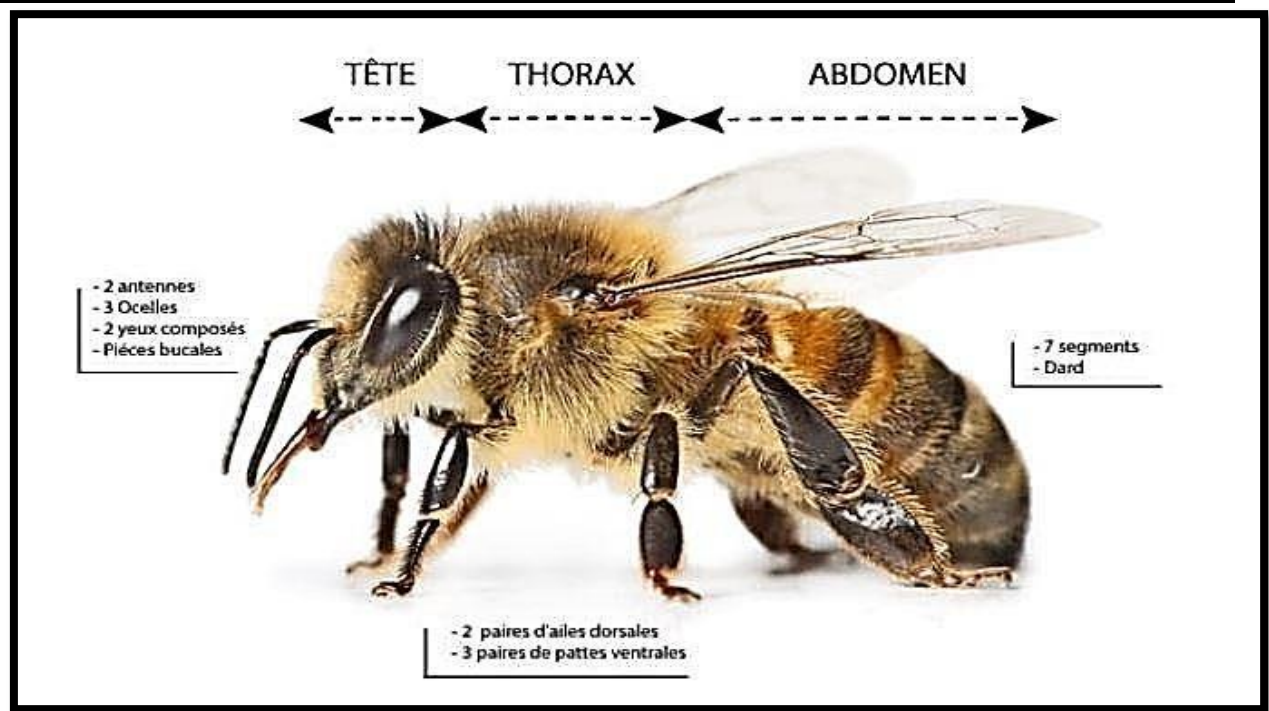


Figure 11 : La morphologie de l'abeille

(www.researchgate.net/figure/Morphologie-de-labeille , Anonyme, mars 2020)

2.7. Les produits de l'apiculture

Tableau 2 : quelque produit de l'apiculture

Les produits de l'apiculture	Définition	Propriété
 <p style="text-align: center;">miel</p>	<p>le miel est une substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce <i>Apis mellifera</i>, à partir du nectar des fleurs, qu'elles récoltent dans leur jabot et entreposent dans les alvéoles de la ruche (Codex, 2001).</p>	<p>Une action cicatrisante et désinfectante</p> <p>Une action dynamisante, apéritive et antioxydante.</p> <p>Une activité antibactérienne. (Ahmadi et al., 2013).</p>
 <p style="text-align: center;">Propolis</p>	<p>La propolis est une substance résineuse,gommeuse,balsamique, de couleur variable, récoltée par les abeilles sur l'écorce et les bourgeons de certaines plantes ou arbres à laquelle elles ajoutent leurs propres sécrétions (salivaires et cire) (Sauvager, 2014).</p>	<p>Anti tumorale</p> <p>Antibactérienne</p> <p>Antioxydante</p> <p>Cicatrisante</p> <p>-Lutte contre les affections des voies respiratoires et troubles digestifs (Seo et al, 2003).</p>
 <p style="text-align: center;">Pollen</p>	<p>Substance finement poudreuse récoltée par les abeilles sur les étamines des fleurs, mise en réserve et utilisée pour nourrir le couvain (Peterson, 2008).</p>	<p>Accroit les défenses immunitaires ;</p> <p>antihypertenseur ;</p> <p>Action régulatrice des fonctions intestinales ;</p> <p>Et antidépressives (Ravazzi, 2007).</p>

 <p style="text-align: center;">Venin</p>	<p>Le venin est une substance sécrétée à partir des glandes acides et basiques caudales des abeilles ouvrières, le venin est un liquide incolore à l'odeur forte, caractéristique. C'est un composé complexe formé de 85% d'eau et de 15% de matières sèches (Jean-Prost, 2005).</p>	<p>Vasodilatatrices Anticoagulantes Cardiotoniques et révulsives Traite les arthrites (Peterson, 2008).</p>
 <p style="text-align: center;">La cire</p>	<p>La cire est le produit de sécrétion des glandes cirières de l'abeille ouvrière, c'est une matière grasse qui se solidifie sous forme de fines lamelles presque transparente (Khenfer al, 2001). Cette substance est inoxydable et insoluble dans l'eau (Straub, 2007).</p>	<p>Bactériostatique, émolliente, anti-inflammatoire et cicatrisante (Jean-prost, 2005). -Conception de bougies (Peterson, 2008).</p>
 <p style="text-align: center;">Gelée royale</p>	<p>La gelée royale est le produit de sécrétion des glandes hypo pharyngiennes et mandibulaires des ouvrières âgées de 5 à 14 jours, elle se présente sous la forme d'une matière visqueuse, blanchâtre, à odeur phénolique et acide (Khenfer et al.,2001).</p>	<p>Anti-inflammatoire Antioxydante Antidiabétique (Sivash et al, 2011). Action anti hypertensive (Tokunaga, 2004). .Antifongique (Mateescu, 2016).</p>



Chapitre 2 : La gelée royale

3. La gelée royale

3.1. Définition

Selon la norme ISO La gelée royale est définie comme une substance crémeuse sécrétée par les glandes hypo pharyngiennes, et mandibulaire, de jeunes ouvrières nommées nourricières (âgées de 4 à 11 jours). Cette substance est la seule nourriture donnée à toutes les larves âgées de 2 à 3 jours, tandis que, pour les larves qui deviendront de futures reines. Il s'agit d'un lait blanc visqueux (Butenand, 1959) se présente sous forme d'un aliment brut et naturel, non transformé (hormis la filtration) et exempt d'additifs. La couleur, le goût et la composition chimique de la gelée royale sont déterminés par l'absorption et la transformation par les abeilles nourries avec les deux types d'aliments suivants pendant la période de production de gelée royale :

- **Type 1** : uniquement les aliments naturels de l'abeille (pollen, nectar et miel).
- **Type 2** : les aliments naturels de l'abeille et d'autres nutriments (protéines, hydrates de carbone, Etc.).

La gelée royale est partiellement soluble dans l'eau avec une densité de 1,1 g / ml (Figure.12).



Figure 12 : Cellule royale contenant une larve de reine baignant dans la gelée royale

(TOURNERET ERIC. Le peuple des abeilles, 01 /11/2007)

3.2. L'histoire de la Gelée royale

La découverte de la puissance de la Gelée Royale et ses propriétés thérapeutiques n'est pas nouveau. Tout a commencé au XVIII^e siècle avec François Huber, un naturaliste suisse. Il a rendu compte qu'il y avait un liquide spécial dans les cellules occupées par les larves serait futures reines de la ruche, Grâce à cette substance. **(Calvarese et al, 2006)**.

La Gelée royale été utilisée dans les médecines traditionnelles égyptienne depuis des millénaires. Ils ont découvert des restes de gelée royale dans des tombeaux datant de 5000 ans.

De plus elle a été régulièrement utilisée dans les médicaments chinois au cours de la dynastie Chine (221-207 av. J.-C.). Celle-ci a été mentionnée dans le classique médical "Treatise on Cold Injury Disorders" écrit par Zhang Zhongjing, l'un des plus célèbres médecins chinois, et publié en 312 av. J.-C **(Barrett Stephen., 2011)**.

La production à grand échelle n'a débuté qu'au début du XX^e siècle, avec la mise en point par des apiculteurs d'un procédé permettant d'augmenter la production de gelée royale. **(Donnadiou., 2011)**.

3.3. Origine

Les origines de la gelée royale remontent à environ 5000 ans. Dans les médecines traditionnelles, elle était considérée comme une forme miraculeuse de médecine et utilisée pour traiter de nombreuses conditions. **(Taïeb A et al, 2012)**

La gelée royale (GR) est le produit de la sécrétion des glandes hypopharyngiennes (sécrétion claire) et des glandes mandibulaires (sécrétion blanche) des ouvrières âgées généralement de 5 à 15 jours, lorsqu'elles disposent de pollen, nectar, d'eau, de miel et, dans leur ruche, à une température convenable. La sécrétion des glandes labiales céphaliques pourrait participer aussi à la formation de la GR **(Ravazzi, 2007)**.

➤ Situation géographique de la gelée royale

La production de gelée royale est concentrée dans certaines régions géographiques, notamment en Chine, où elle est produite en grandes quantités. D'autres pays producteurs de gelée royale sont la Corée, le Japon et certains pays européens tels que la France et la Bulgarie et en turque **(Sibatini et al, 2011)**.

3.4. Composition chimique

La gelée royale, est une substance, d'origine naturelle, n'est pas standardisé. La composition de cette dernière n'est pas constante, elle varie en fonction du climat et de la zone géographique, des espèces d'abeilles (**Babin, 2015**) est destinée aux larves d'abeilles ouvrières ou aux larves de reines. Selon la littérature, elle peut varier en fonction de l'état métabolique et physiologique des ouvrières ainsi que l'âge (**Sano et al, 2004**) et les conditions saisonnières et régionales (**Biondi et al, 2003**).

Cependant, elle est toujours particulièrement riche en éléments nutritifs tels que l'eau, les protéines, le sucre, les acides gras, les vitamines, les sels, les acides aminés. La gelée royale possède une molécule qui lui est spécifique : l'acide 10-hydroxy-décénoïque (10-HDA) qui représente 50% des lipides. Nous proposons des extraits lyophilisés de gelée royale de «type 1» conforme à la norme ISO 12824, standardisés à 4%-5%-6% en 10-HDA. Le 10-HDA est le principal principe actif de la gelée royale. Il s'agit d'un acide gras de la famille d'oméga 3 (composant important des neurones et des membranes de cellules). Cet acide gras assure le bon fonctionnement du cerveau, et contribue également au bon fonctionnement du cœur et de la vision (**Serra and Escola, 1991**). (**Figure.13**)

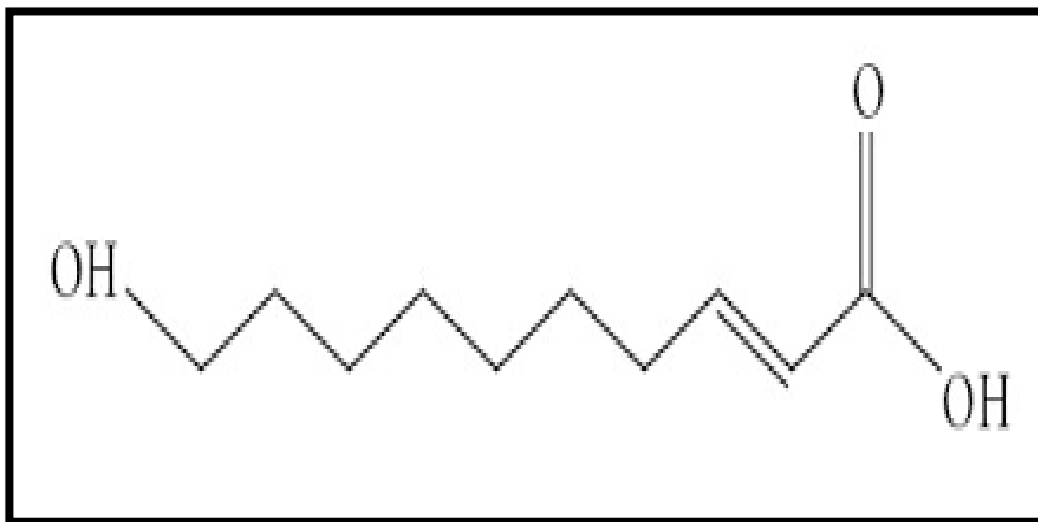


Figure 13 : structure chimique de : l'acide 10-hydroxy-décénoïque (10-HDA)

La composition générale de la gelée royale est décrite dans le tableau 3.

Tableau 3 : Composition chimique de la gelée royale (Rigal, 2012)

Composition	Pourcentage total	Type de composés	Principaux composants
Eau	57 à 70 (moyenne à 70 %)	_____	_____
Hydrate de carbone	14 %	Monosaccharides Disaccharides Polysaccharides	Glucose et fructose Saccharose, maltose Mélbiose, erlose
Protéines	13 %	Acides aminés essentiels Peptides Protéines	Proline, lysine, leucine Défensine ; royalisine jelleines I, II, III, IV MRJP1, MRJP2, MRJP3, MRJP4
Lipides	4,5 %	Acides gras Stérols Cires et phospholipides	Trans -10-hydroxy-2-décénoïque Cholestérol et Stigmastérol _____
Substances diverses	2 à 8 %	Minéraux Vitamines Enzymes Acides nucléique Hormones	K, Na, Mg, Ca, Fe, Zn B1, B2, B3, B5, B6, B8 Glucose-oxydase (ADN et ARN) Estradiol, testostérone, progéstérone

MRJP: Major Royal Jelly Protein (MRJP1 ou Apalbumine-1...) les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces; les pourcentages sont donnés par rapport au poids total de la gelée royale. Il faut noter que le taux d'acide 10-hydroxy-2-décénoïque (10 HDA) est un des facteurs permettant de déterminer la qualité de la gelée royale et que la teneur en acide

Pantothénique (vitamine B5) est l'une des plus fortes que l'on connaisse pour une substance naturelle. (Rigal, 2012).

3.5. Technique de production de la gelée royale

La production de gelée royale est un travail minutieux qui demande rigueur et patience chez l'apiculteur souhaitant se lancer dans cette activité. (Clement, 2009).

3.5.1 L'élevage de ruches très performantes

La production de gelée royale demande beaucoup d'effort aux abeilles. Ils consomment plus de miel pour produire de la gelée royale que pour les autres produits de la ruche ce qui demande un suivi personnalisé très important.

Les ruches utilisées pour produire de la gelée royale doivent être très peuplées et forte. Gelée royale (Thivin, 2016).

Le principe de la production de gelée royale repose sur isolement de la reine afin que la colonie d'abeille se sente orpheline. Dans cette colonie (orpheline), les abeilles développent leur instinct naturel de pérennité et vont ainsi nourrir des larves, âgées de moins de trois jours, exclusivement à la gelée royale pour élever une nouvelle reine (Clement, 1999).

Par ailleurs, l'isolement de la reine s'effectue grâce à une grille à reine, c'est-à-dire une grille qui laisse passer les ouvrières mais pas la reine de par sa taille plus importante. Une partie de la ruche est alors isolée (Fert, 2007). (Figure. 14)

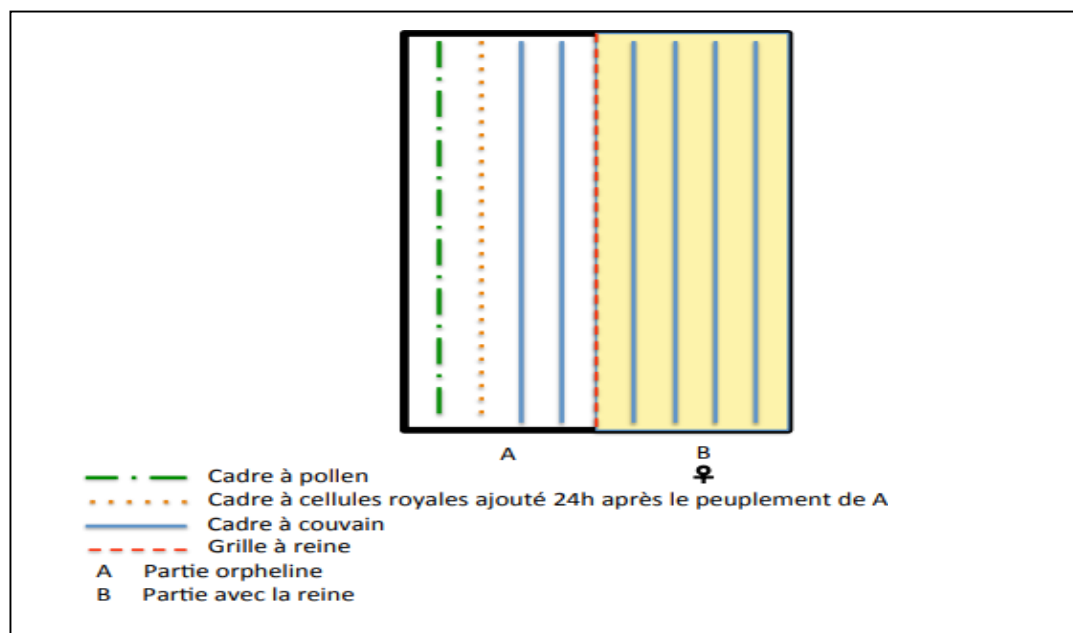


Figure 14 : Organisation d'une ruche destinée à la production de gelée royale d'après (Fert, 2007).

Le compartiment B comporte que des cadres de couvain avec la reine. Le compartiment A possède deux cadres de couvain afin d'attirer les abeilles nourrices dans celui-ci. La reine n'ayant pas accès au compartiment A, elle ne peut y déposer ses phéromones, marques de sa présence. Les nourrices se sentent alors orphelines en zone A. On peut alors ajouter un cadre à cellules royales greffées dans la zone A. Les nourrices s'alimentant avec du pollen, il semble judicieux de placer un cadre de pollen dans la zone A à proximité du cadre de cellules royales afin que les nourrices soient dans des conditions optimales pour la production de gelée royale (Clement,1999).

3.5.2 La préparation des cadres de cellules royales (d'un cadre à pondre (Jour J).

Dans l'étape suivante, le producteur de gelée royale devra greffer dans des cupules des larves de reine d'abeille nées depuis moins de 24 heures. Pour pouvoir avoir ces larves à disposition, l'apiculteur doit au préalable installer dans les ruches des cadres vides spécifiques, où la reine y pondra afin que cette ponte serve au greffage. Les cellules royales ou appelées cupules, peuvent être en cire ou plus couramment en plastique. Elles sont fixées sur des lattes, elles-mêmes emboîtées dans un cadre classique de ruche (Gilles ,1999). (Figure.15)



Figure 15 : cadre de la cellule royale (Photographie M. Babin)

3.5.3 Le greffage des larves (J+1)

Le greffage des larves peut se faire de manière manuelle et à l'œil nu mais compte tenu de la très petite taille de celle-ci, le producteur de gelée royale préférera s'équiper d'outils optiques (loupes éclairées) et d'outils de picking spécialement conçus.

La larve devra être transférée avec une quantité précise de gelée royale et d'eau afin d'amorcer sa croissance.

Cette dernière, sont installées dans des cupules spéciales, de taille équivalente aux cellules royales naturelles dans la ruche. Les abeilles nourrices comprendront alors que ces larves doivent être élevées comme des reines et rempliront les cupules de gelée royale. (Donadieu, 1993).

(Figure. 16).



16 : greffage des cellules (Fraude à la gelée royale sur le site www.miel-factory.com
Anonyme 04, 2012)

3.5.4 L'introduction du cadre porte-lattes (J+1)

Dans chaque ruche, l'apiculteur va introduire des cadres vides qui vont inciter la reine à pondre des œufs, qui deviendront ensuite des larves.

Le jour même du greffage, la porte latte devra être insérée dans la ruche, dans une partie qu'on appelle « orphelinée » puisque la reine n'y a pas accès. Si tel était le cas, elle détruirait certainement ces futures concurrentes et les ouvrières auraient de toute façon moins tendance à élever de futures reines. On dit que le taux d'acceptation des cupules serait alors plus bas et donc la production de gelée royale moindre.

L'orphelinage se fait tout simplement à l'aide d'une grille à reine. Cette grille, souvent verticale et placée au ventre de la ruche empêche la reine (plus grande) de passer tout en laissant passer les ouvrières. Le miracle de la gelée royale (Raymond, 1994). (Figure. 17)

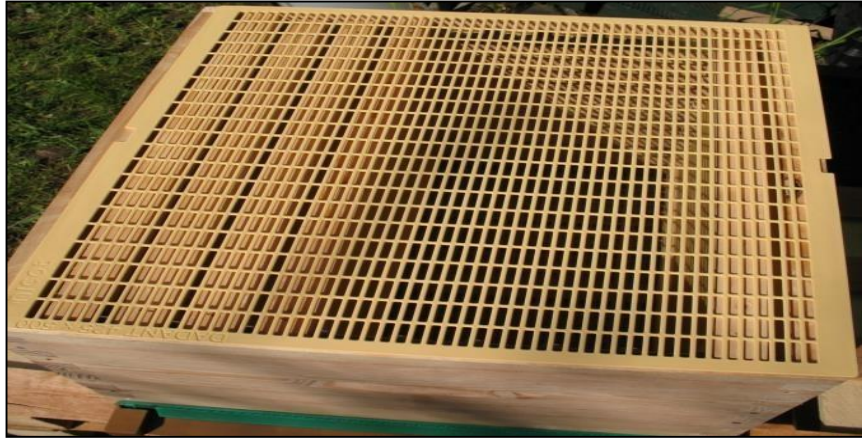


Figure 17 : grille à reine (<https://coteruche.com> , Anonyme 5, 08/05/2023)

3.5.5 La récolte (J+4)

La récolte de gelée royale s'effectue à partir du mois d'avril jusqu'au moins de juillet - août, les nourrices la sécrètent en quantité nécessaire pour l'élevage du couvain et pour nourrir la reine. Elle est prélevée directement dans les cellules royales, et il convient de suivre un certain protocole si une production importante est souhaitée les colonies rendues partiellement orphelines, doivent élever des larves comme si elles devaient produire une nouvelle reine. (Clement, 2009). Lors de la récolte, l'apiculteur va sortir le cadre porte-latte de la ruche en le tenant bien droit. Celui-ci sera alors emmené très rapidement au laboratoire où il sera désoperculé. (Cousin, 2014).

3.5.6 Le découpage des opercules

Généralement après trois jours, la quantité de gelée royale dans les cellules a atteint son maximum. L'apiculteur va alors passer à la récolte. Après avoir récupéré les lattes, il va procéder aux désoperculations : il coupe la partie supérieure des cellules faite de cire fabriquée par les abeilles (Cousin, 2014). (Figure. 18)



Figure 18 : découpage des opercules (Dole, 20 juillet 2020).

3.5.7 Le délarvage (J+4)

Les cupules sont délarvées (on retire les larves). (**Figure. 19**)



Figure 19 : Etape de délarvage (Dubin, 2015).

3.5.8 Extraction de la gelée royale (J+4)

La gelée royale est extraite à l'aide d'une seringue ou plus couramment d'une petite pompe à vide. L'apiculteur profite de cette étape pour peser les cupules pleines et vides et ainsi pouvoir évaluer la production de ses ruches. La gelée fraîche ainsi récoltée sera alors placée dans un bocal unique pour ce jour de récolte, puis placée au réfrigérateur (clement, 2009). . Celle-ci pourra être consommée jusqu'à 18mois après sa récolte (Babin, 2015). (**Figure. 20**)



Figure 20 : Aspiration et filtration cellule par cellule à l'aide d'une pompe à vide (Clement, 2009).

3.5.9 Conditionnement

La gelée royale est ensuite immédiatement stockée 4°C à l'abri de la lumière dans des pots en verre sombre et préalablement désinfectés, puis conditionnée en piluliers de contenance de 10 ou 20g. Qu'elle ne se dégrade irréversiblement (Biri, 2011).

3.5.10 Étiquetage

La gelée royale est généralement conditionnée dans des pots de 10g. Son emballage doit comporter :

- Une dénomination de vente (en général : « Gelée royale »)
- Une date de durabilité minimale (DDM, sous la forme « À consommer de préférence avant le jj/mm/aaaa »).
- Origine ou provenance.
- Les conditions particulières d'utilisation.
- Les préconisations de conservation (obligatoires car la gelée royale est reconnue comme un produit se conservant au frais. Exemple : « à conserver au frais (entre +2 et +5 °C) ») (Biri, 2011)

3.6 Groupement de producteur de gelée royale (GPGR)

Le groupe a été fondé en 1999 et regroupe des fabricants de gelée royale. Créer une charte de qualité en plus des obligations réglementaires au niveau national, Cela nous permet de nous

Différencier des autres fabricants. Cette Charte, notamment : Le regroupement permet d'établir les conditions de production, de récolte et de stockage. Vente et exposition des propriétés physico-chimiques de la gelée royale (**Cuvillier, 2015**).

La Chine est unanimement reconnue comme le premier producteur et exportateur mondial. Nous vendons de la gelée royale à des prix compétitifs. La production chinoise de gelée royale est estimée Jusqu'à 2000 tonnes/an (représentant plus de 60% de la production mondiale), dont Presque tous sont exportés vers le Japon, les États-Unis et l'Europe (**Sabatini et al, 2009**). D'autres pays comme la Corée du Sud, Taïwan et le Japon sont également d'importants producteurs, les exportateurs aussi. Dans d'autres parties du monde, la gelée royale est principalement produite dans : Europe de l'Est et Amérique : surtout le Mexique est un grand pays Fabricant (**Sabatini et al, 2009**).

3.7 Propriétés biologiques de la gelée royale

3.7.1. Activité anti-lipidémique (Métabolisme des lipides)

De nos jours, la dyslipidémie est un facteur de risque élevé de maladies cardiovasculaires qui s'aggrave en raison de mauvaises habitudes alimentaires. La maladie cardiovasculaire athérosclérose est produite par de faibles niveaux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité(HDL-C) et des niveaux élevés de triglycérides et de cholestérol à lipoprotéines de basse densité(LDL-C) dans le plasma (**Hackam and Kertland, 2006**) . De nombreuses études ont été réalisées sur la façon dont la GR affecte la concentration de lipides dans le sang. Une méta-analyse de ces études a montré que les traitements par GR pouvaient réduire le cholestérol total dans le sang et augmenter les taux de HDL-C (**Hadi and Golpur, 2018**).

3.7.2. Effet anti-cancer

La gelée royale révèle des propriétés anticancéreuses potentielles telles que l'inhibition de la croissance tumorale et des métastases dans le foie ou les poumons, par l'inhibition de l'angiogenèse induite par la tumeur et l'activation de la fonction immunitaire (**Kimura, 2008**).

De plus elle arrête les dommages du bisphénol A, qui provoque l'élargissement des cellules cancéreuses du sein humain (**Nakaya ,2007**). Le traitement pendant trois mois avec GR présente de meilleurs effets sur la diminution de l'antigène spécifique de la prostate et améliore la qualité de vie des patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (**Pajovic and Toomovic**

,2016). Elle peut réduire les effets cytotoxiques de la doxorubicine (DOX) sur la lignée cellulaire du cancer de la prostate (PC3) (Zabihi ,2018).

Les protéines 10-HDA et interféron-alpha humain (HuIFN-An3) ont une activité similaire en ce qui concerne la réponse antitumorale et leur combinaison diminue le niveau de glutathion et améliore le niveau de peroxydation lipidique via MDA dans les cellules CaCo-2. Toutes les fractions lipophiles de GR partagent un effet antitumoral commun contre le neuroblastome humain et empêchent l'apparition et ralentissent la croissance du neuroblastome humain (Gismondi, 2017).

3.7.3. Effet anti-inflammatoire

Le processus inflammatoire est stimulé par une large cascade d'aspects biologiques et chimiques, y compris les cytokines, les enzymes pro-inflammatoires et les composés de faible poids moléculaire (eicosanoïdes) ou la dégradation enzymatique des tissus (Libby and Ridker, 2002).

L'administration de GR inhibe avec succès la production de cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-1, -6 et TNF- α de manière dose-dépendante sans avoir d'influence cytotoxique sur les macrophages (Kohno and Okamoto, 2004)

En outre elle pourrait améliorer la réponse inflammatoire dans les cellules microgliales en supprimant la phosphorylation de p38, un inhibiteur de kappa B (IkBa) et des kinases c-jun NH2-terminal (JNK), et en arrêtant la translocation du noyau du facteur nucléaire kappa B (NF -kB) et p-65. En raison de ses propriétés anti-inflammatoires, l'ERJ a le potentiel d'être développé comme adjuvant pour renforcer les activités immunitaires afin de prévenir les maladies inflammatoires (Gu et al, 2018)

3.7.4. Activité antioxydante

L'activité antioxydante de la RJ pourrait être explorée en tant que prévention et traitement de diverses maladies chroniques et dégénératives elle améliore la formation de glutathion peroxydase et en réduisant les effets de peroxydation lipidique et génération de radicaux libres (El-Nekeety et al, 2007). RJ pourrait également récupérer de la génotoxicité et du stress oxydatif, ce qui améliore le statut antioxydant via le glutathion (GSH) et réduit la production de malondialdéhyde (MDA) (Çavuşoğlu et al, 2009), de plus elle diminue la production de MDA et en augmentant la concentration d'enzymes antioxydantes cellulaires, telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion réductase (GR) et la glutathion peroxydase (GPx) (Karadeniz et al ,2011)

3.7.5. Effet neuroprotecteur

La gelée royale joue un rôle clé dans la différenciation des cellules cérébrales comme le neurone à partir de cellules progénitrices neurales cultivées / tiges neurales (NPC / NS), et produit également une neurogenèse dans le gyrus denté de l'hippocampe dans un modèle *in vivo*. L'administration de GR pourrait stimuler la croissance des neurites à partir d'une lignée PC12 cultivée.

Par voie orale, le traitement GR améliore la fonction neurale en raison de la régénération des cellules granulaires de l'hippocampe, qui est essentielle pour le processus cognitif et protège également le cerveau des lésions oxydatives (**Cihan et al, 2011**).



Partie expérimentale



Matériels et méthodes

4. Matériels et méthode

Objectif

Ce travail a pour objectif d'évaluer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire de la Gelée royale. Cette étude a été réalisée au niveau du laboratoire de « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » Université de Mostaganem.

4.1. La Gelée royale

La Gelée royale qui nous étudié est un produit commercial turque « BALPARMAK », récolté en 2018. (Figure.21)



Figure 21 : la Gelée royale.

4.2. Matériel animal

Des souris femelles de la souche NMRI provenant de l'Institut de Pasteur d'Alger (IPA) avec un poids corporel (26 ± 2 g) ont été nécessaires afin d'accomplir notre étude *in vivo*. L'activité anti-inflammatoire a été réalisée au niveau de l'animalerie de laboratoire de recherche

« Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem.

Les animaux ont été élevés et adaptés aux conditions de l'animalerie standard suivante :

- Une température moyenne variante de 20°C à 25° C.
- Une photopériode obscurité et lumière de 12 heures/ 12 heures.

Ils disposent de l'eau et aliment standard (ONAB).

4.2.1. Test de toxicité :

Les tests de toxicité sont des études en laboratoire menées pour évaluer la possibilité que des substances externes aient des effets nocifs pour la santé (trouble de l'activité et réaction, dénutrition, coma, mortalité). Le test de toxicité sur la Gelée royale a été réalisé selon la méthode décrite par l'Organisation De la coopération Économique et Développement OECD (Ejebe et al,2010).

Ce test est réalisé sur un effectif de souris femelles pesant ($26\pm 2g$), répartis en trois lots et maintenus à jeun 12 heures avant le début de chaque expérimentation. Comme suivant :

- **Lots 1** : administration de la gelée royale 100 mg/kg par gavage à l'aide d'une sonde gastrique.
- **Lots 2** : administration de la gelée royale 300 mg/kg par gavage à l'aide d'une sonde gastrique.
- **Lots 3** : administration de la gelée royale 2000 mg/kg par gavage à l'aide d'une sonde gastrique.

4.2.2. Prétraitement

Les souris ont été réparties en 05 lots (n=5) :

- Lot 1 **témoin** : reçoit par voie orale de l'eau.
- Lot 2 **contrôle de l'inflammation** : ne reçoit aucun traitement.
- Lot 3 **dose 1** : reçoit par gavage 150 mg/kg de la gelée royale.
- Lot 4 **dose 2** : reçoit par gavage 300 mg/ kg de la gelée royale.
- Lot 5 **standard** : reçoit par voie orale Diclofénac® à 50mg/kg (**Figure.22**)



Figure 22 : Répartition des groupes d'expérimentation.

Tous les animaux ont été mis à jeûne 12 heures avant l'administration par voie intra-gastrique des différentes solutions à l'aide d'une sonde gastrique, à usage unique. (**Figure.23**)



Figure 23 : Administration des solutions par voie intra-gastrique.

4.2.3. Induction de l'inflammation

L'induction de l'inflammation a été réalisée par injection de 0,1 ml d'une suspension de la carragénine de 1 % dissoute dans Na Cl 0,9 % aux niveau de la patte arrière droite de souris par voie intra articulaire selon le protocole décrit par **Winter et al (1962)**. (**Figure.24**)



Figure 24 : Induction de l'inflammation par la carragénine.

4.2.4. Mesure de l'œdème de la patte

Le diamètre de la patte a été mesuré, à l'aide d'un pied de coulisse digital avant et après induction de l'œdème à des intervalles d'une heure pendant six heures d'expérimentation (Figure.25).

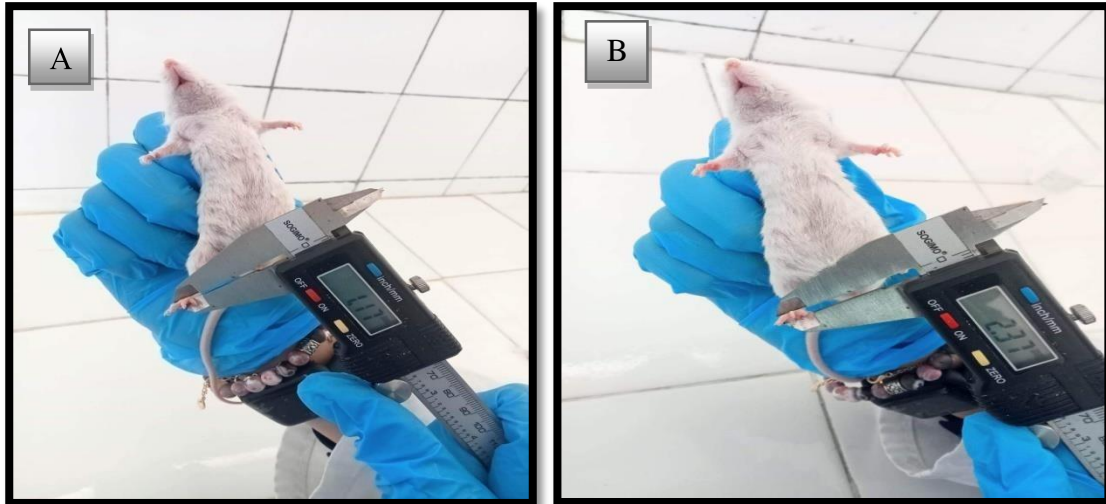


Figure 25 : Mesure de l'œdème de la patte avant l'injection (A), et après (B).

4.2.4.1. Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG)

Le pourcentage d'augmentation (%AUG) de l'œdème est calculé pour chaque groupe de souris. Il est donné par la formule suivante (Marzocco et al, 2004).

$$\% \text{ AUG} = \frac{(D_n - D_0) \times 100}{D_0}$$

D_n : diamètre de la patte la x ème heure après l'injection de la carragénine.

D_0 : diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine.

4.2.4.2. Calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème (% INH)

Le pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème est calculé pour chaque groupe de souris traitées par rapport au lot témoin. Il est obtenu par la formule suivante (Marzocco et al, 2004).

$$\% \text{ INH} = \frac{(\% \text{ AUG témoin} - \% \text{ AUG traité}) \times 100}{\% \text{ AUG témoin}}$$

4.3. Etude histologique

L'analyse histopathologie a été réalisée au niveau de laboratoire de recherche « Pharmacognosie & Api- phytothérapie » de l'université de Mostaganem.

Au début de l'expérimentation, les souris ont été anesthésiées par inhalation au diethyle éther, ensuite leur patte a été prélevées et mises immédiatement dans le formaldéhyde à 10%.

L'étude histologique a été attestée selon le manuel de techniques d'anatomie-cytopathologie de (Marck, 2010), suivant plusieurs étapes :

4.3.1. Post-fixation

Les pièces prélevées (pattes de souris) ont été fixes au formaldéhyde à 10%, durant un mois (01).

4.3.2. Décalcification

La dureté du tissu osseux, représenté par le cartilage de la patte dans notre cas, nécessite une décalcification par un agent chimique qui assure la corrosion du calcium osseux, afin d'obtenir des coupes fines exploitables d'un point de vue microscopique. Le produit décalcifiant qui a été utilisé dans notre expérimentation est l'acide chlorhydrique (HCl) à 10%.

4.3.3. Macroscopie

Les fragments ont été coupés longitudinalement pour chaque patte, puis placés dans des cassettes d'inclusion.

4.3.4. Circulation (Imprégnation)

Une succession de bac a été suivie afin d'introduire la paraffine dans les tissus.

- Matière dure lui donne la résistance mécanique voulue, afin d'obtenir des coupes de l'épaisseur désirée.
- L'imprégnation repose sur la substitution de l'eau qui est dans les tissus par une substance totalement hydrophobe et chimiquement inactive, telle que la paraffine. (Fig.26)

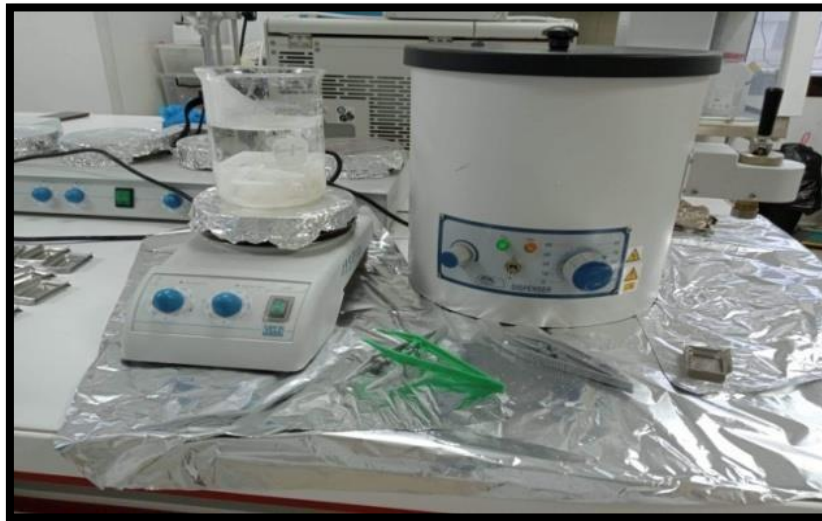


Figure 26 : Distributeur de la paraffine.

✓ **Déshydratation**

Un bac d'éthanol 96% pendant 1 heure.

Un bac d'éthanol 96% pendant 1 heure.

Un bac d'acétone pendant 2 heures.

✓ **Substitution**

Un bac de toluène pendant 2 heures.

✓ **Imprégnation**

Un bac de paraffine à 70°C pendant 1 heure.

4.3.5. Inclusion (enrobage)

Mise de la pièce prélevée (patte) dans un moule en acier et son enrobage avec la paraffine liquide. Une fois le bloc préparé, en va les stocké dans un congélateur à -20°C jusqu'à l'obtention de blocs solides.

4.3.6. Microtomie

Les coupes des blocs ont été effectuées à l'aide d'un microtome, pour obtenir des séries régulières de section très fine de 4µm. Ces tranches ont été placées sur des lames de verre. **(Figure. 27).**



Figure 27 : appareil de la microtomie.

4.3.7. Coloration

✓ **Déparaffinage**

1 bac de toluène durant 20 minutes.

✓ **Réhydratation**

Un bac d'éthanol à 70% durant 5 mn.

Un bac d'éthanol à 80% durant 5 mn.

Un bac d'éthanol à 96% durant 5 mn.

Rinçage à l'eau durant 10 mn.

✓ **Coloration**

Un bac d'hématoxyline de Mayer (3mn).

Un bac de solution de lavage (eau) pour le rinçage.

Un bac d'eau acidifié 2g HCL.

Un bac d'une solution de lavage (eau) pour le rinçage.

Un bac d'une solution basique. Li_2CO_3 (5 sec).

Un bac de solution de lavage (eau) pour le rinçage.

Un bac d'éthanol 96% (2 mn).

Un bac d'éosine (1 à 2 mn).

✓ Déshydratation

Trois bacs d'acétone de 2 minutes chacun (2mn ×3).

✓ Substitution

Un bac de toluène, jusqu'au montage (2mn). **(Figure 28)**



Figure 28 : La circulation.

4.3.8. Montage des lames

Pour fixer et conserver les coupes colorées, les lames ont été adhérentes aux lamelles pour à l'aide d'une résine synthétique (EUKITT), ainsi que les lames sont prêtes à être observées au microscope après avoir été séchées.

4.3.9. Lecture microscopique

La lecture microscopique a été réalisée par un microscope-photonique et chaque coupe a été photographiée.

4.4. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés en moyenne \pm SD. L'analyse statistique a été réalisée par le test t de Student à l'aide du logiciel XLSTAT. Les valeurs de $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$ ont été considérées comme significatifs (*), très significatifs (**) et hautement significatif (***) respectivement.



Résultats et discussion

5. Résultats et discussion

5.1. Test de toxicité

Aucun signe de toxicité n'a été détecté (trouble de comportement, dénutrition, mort) n'a été constaté chez les souris aux cours des 14 jours d'observation suivant l'administration par gavagede la Gelée royal à 100, 300, 2000 mg/kg. (**Tableau.4**)

Tableau 4 : les résultats de signe de toxicité observé aux cours des 14 jours après l'administration de la Gelée royal.

Doses	Troubles de l'activité	Troubles de réactions	dénutrition	mort
Lot 1 100 mg/kg	-	-	-	-
Lot 2 300 mg/kg	-	-	-	-
Lot 3 2000 mg/kg	-	-	-	-

(-) : Absence de signes.

5.2. Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (% AUG)

L'injection de la carragénine a provoqué une augmentation remarquable du %AUG chez le groupe contrôle de l'inflammation (C-inf) à partir de la première heure de l'expérience. Cette augmentation a rencontré un léger décroissement jusqu'à la 6 ème heure.

L'administration de la Gelée royale à 150 et 300 mg/kg a induit une diminution hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'œdème de la patte chez les groupes D1 et D2 respectivement à partir de la 1ère heure, pour atteindre une diminution hautement et très significative ($P < 0,01$), ($P \leq 0.001$) à la 5 ème et 6 ème heure, comparativement au groupe contrôle de l'inflammation (C-inf).

Au moment même, le groupe standard (STD) traité avec le Diclofénac à 50mg/kg entraine une atténuation de %AUG hautement significative ($P \leq 0.001$) à la 5^{ème} et 6^{ème} heure comparativement au groupe contrôle de l'inflammation.

Cependant, le groupe GRD2 traité avec 300 mg/kg de la Gelée royale à indiquer une diminution hautement significative ($p \leq 0.001$) dès la deuxième heure, et à partir la 4^{ème} jusqu'à la 6^{ème} heure on observe une atténuation significative ($p \leq 0.05$) par rapport le groupe standard. (**Figure. 29**)

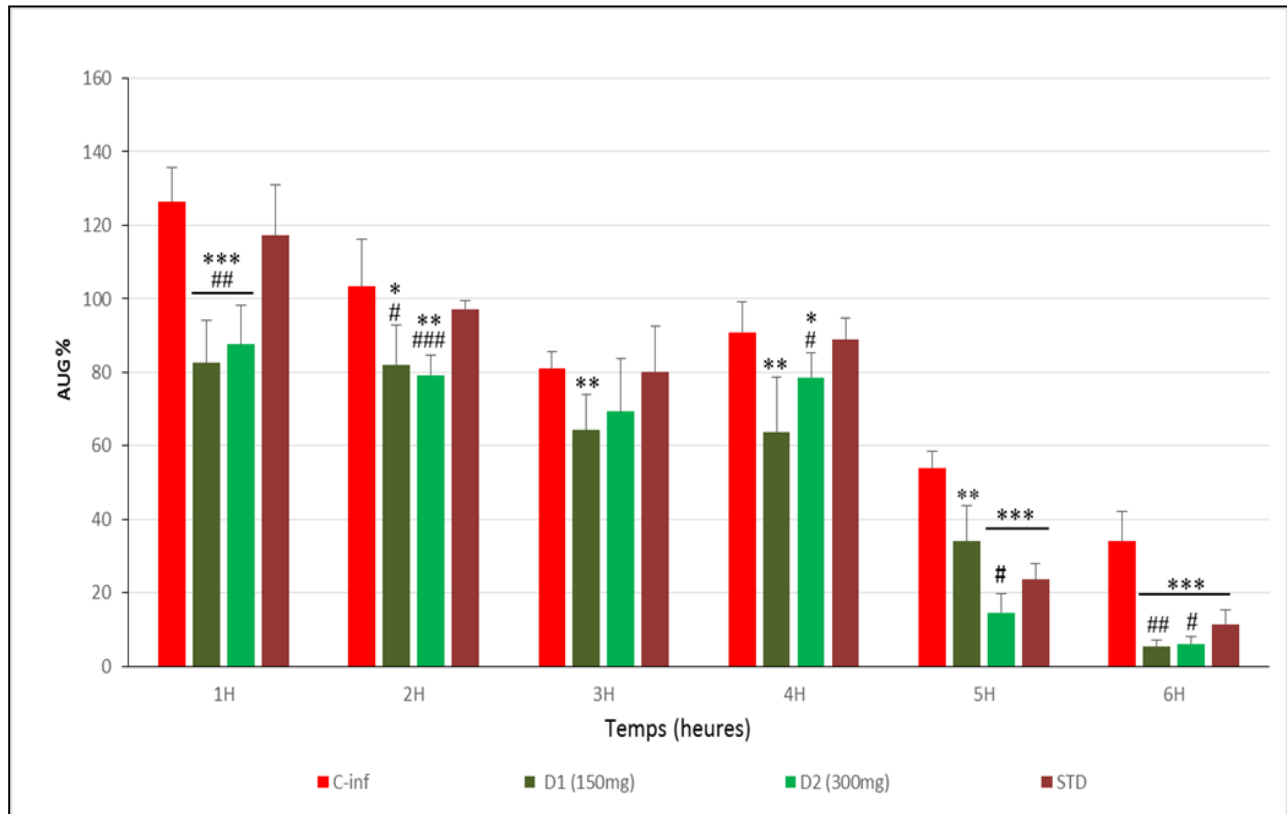


Figure 29 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. C-inf : control de l'inflammation, groupes traités avec la Gelée royale (GR) GRD1 (150mg/kg), GRD2 (300mg/kg), groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg(STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P < 0,05$ significatif, ** $P < 0,01$ très significatif, *** $P < 0,001$ hautement significatif comparativement au groupe (C-inf). # $P \leq 0,05$ significatif, ## $P \leq 0,01$ très significatif, ### $P \leq 0,001$ hautement significatif comparativement au groupe standard (STD).

5.3. Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (% INH) :

Le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte %INH chez les souris traitées avec la dose 150 mg/kg révèle une augmentation très significative ($P \leq 0,01$) par rapport aux groupe standards dès la 1^{ère} heure jusqu'au dénouement de l'expérience.

Par ailleurs, la dose 300mg/kg qui expose une augmentation hautement significative ($P < 0,001$) à la 2^{ème} heure et significative ($P \leq 0,05$) de la 4^{ème} heure jusqu'à la 6^{ème} heure d'expérience. Comparativement aux groupes standards. (**Figure. 30**)

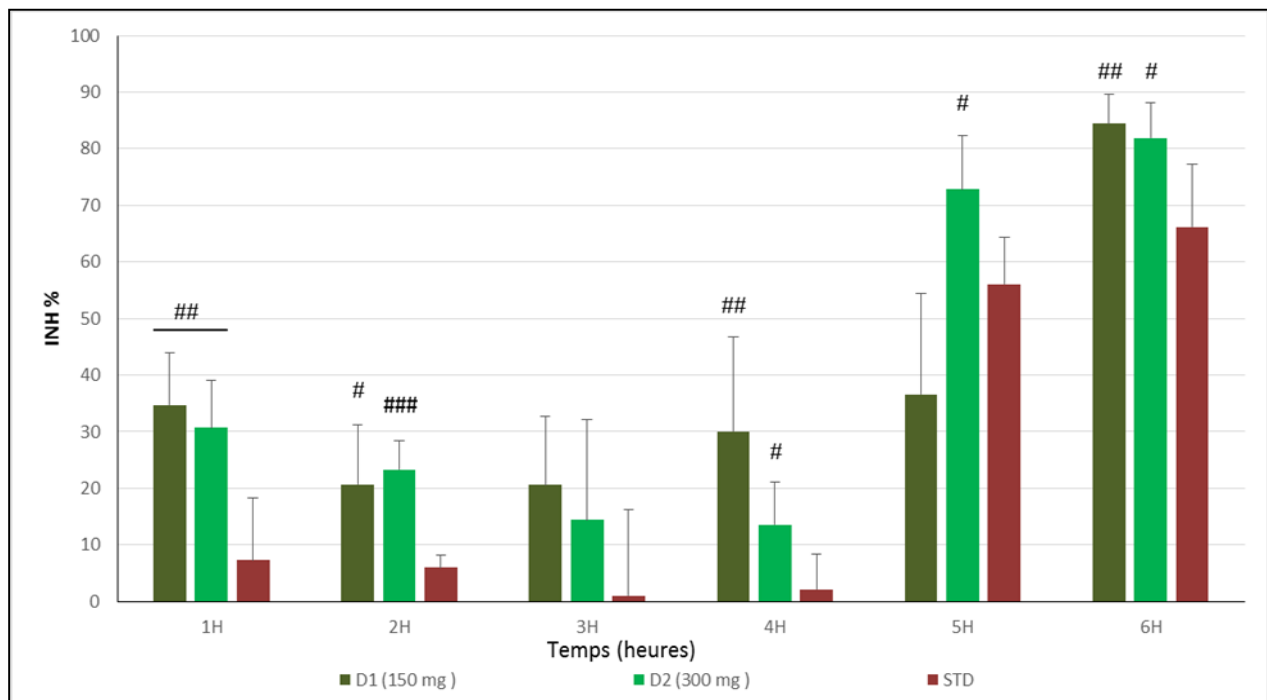


Figure 30 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupes traités avec la Gelée royale (GR) :GRD1 (150mg/kg), GRD2 (300mg/kg), groupe traité avec le Diclofénac (STD) à 50mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). # $P \leq 0,05$ significatif, ## $P \leq 0,01$ très significatif, ### $P \leq 0,001$ hautement significatif comparativement au groupe standard (STD).

5.4. Étude histologique

5.4.1. Examen microscopique du tissu de la peau chez le groupe témoin et le contrôle de l'inflammation

L'examen microscopique réalisé au niveau de la patte des souris chez le groupe témoin (T), qui n'a subi aucune induction de l'inflammation et aucun traitement représenté, démontre un aspect normal de la peau, correspondant du superficiel au profond : à un épiderme régulier formé distinctement de la cellule sur quatre couches qui constituent l'hypoderme (Couche cornée, couche granuleuse, corps muqueux, couche basale), le derme est composé : du derme papillaire, très riche en collagène et le plus proche de la jonction derme-épidermique, le derme réticulaire où l'on trouve les glandes sébacées absence des leucocytes. (**Figure. 31**)

Cependant, l'histologie a manifesté chez le groupe contrôle de l'inflammation (C-inf) un tissu conjonctif lâche et irrégularité correspondant à l'exsudat au niveau de l'épiderme, provoquant

Ainsi un désordre de la répartition anarchique des couches épidermique de ce dernier sa distinction de la jonction épidermique, avec un infiltrat leucocytaire contenant principalement des polynucléaires neutrophiles (PNN) a été nettement observé. (Figure.32)



Figure 31 : aspect microscopique du tissu de la patte chez les souris témoins.

(T) obtenue par coloration d'hématoxyline + éosine (H/E) Grossissement (X 40).

Ep : épiderme. Der : derme. J (D-E) : Jonc dermo-épidermique. Cb : couche basale.

CM : couche Malpighi. Cg : couche granuleuse Cc : chouchecorné.

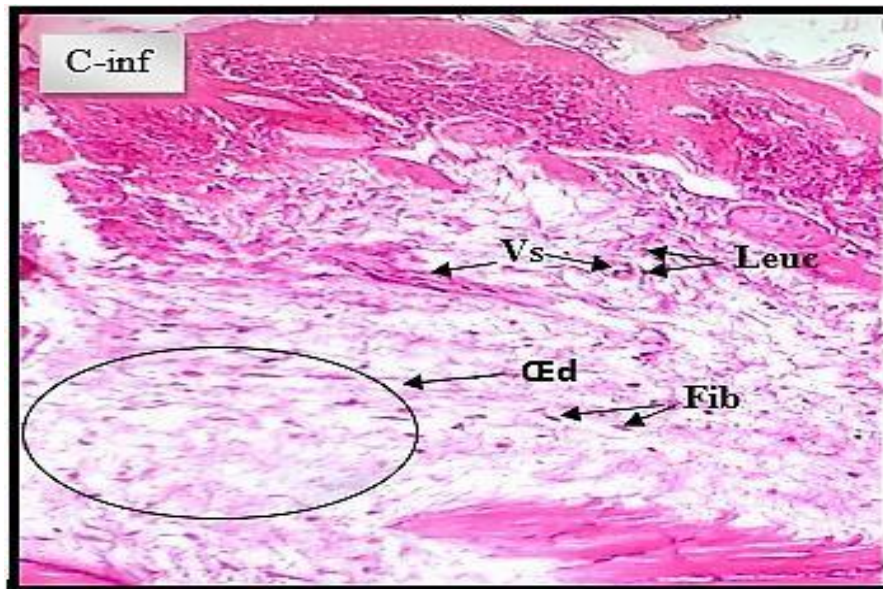


Figure 32 : aspect microscopique du tissu de la patte chez les souris de l'inflammation.

(Inf) obtenue par coloration d'hématoxyline + éosine (H/E) Grossissement X 40).

Fib : Fibroblaste. Leuc : leucocytes. Vs : Vaisseau sanguin. œd : œdème.

5.4.2. Examen microscopique du tissu de la peau chez les groupes traités avec la Gelée royale à 150 et 300mg/kg

L'histologie du groupe GRD1 150 mg/kg et GRD2 300 mg/kg traité avec la Gelée royale a montré un œdème étendu au niveau du derme profond, absence de infiltrat leucocytaire, des couches régulières de l'épiderme, sans anomalies apparentes avec une bon jonction et distinction.

Alors que, l'administration de la Gelée royale à 150 et 300mg/kg a nettement réduit la réponse inflammatoire de la patte des souris, en se manifestant par une disparition quasi-totale de l'œdème, et une absence totale de l'infiltrat leucocytaire.

Il apparait également un tissu conjonctif riche en fibroblastes, ce qui pourrait évoquer la phase de réparation du processus inflammatoire. (**Figure. 33**)

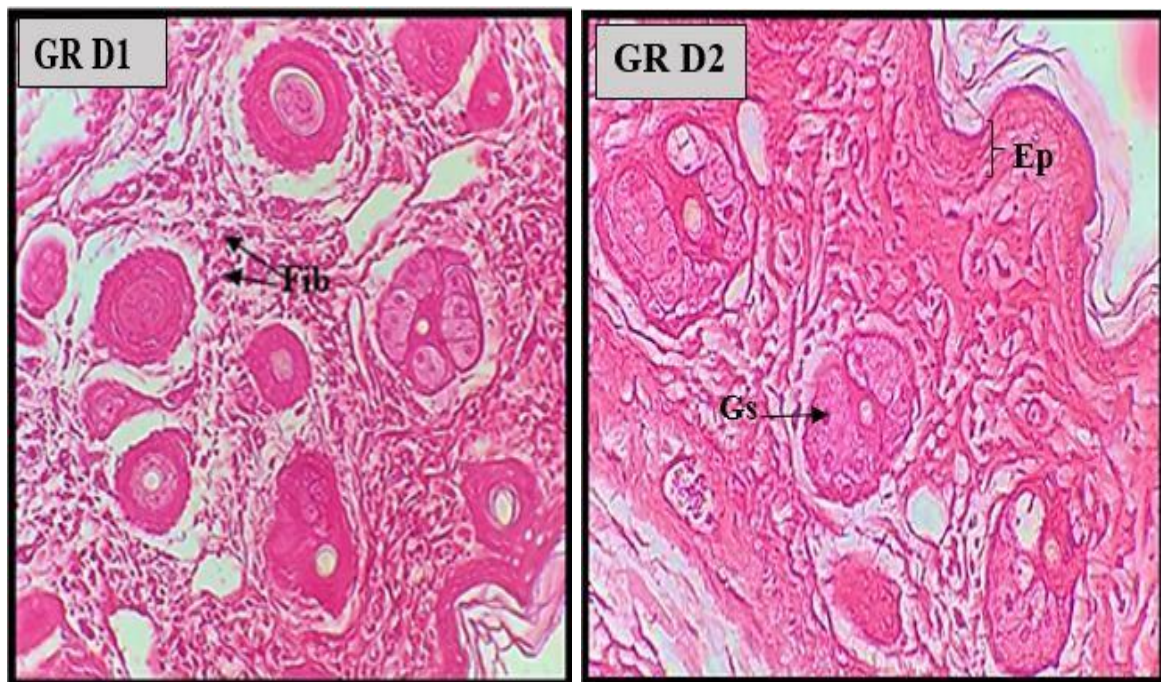


Figure 33 : Aspect microscopique du tissu de la patte chez les groupes traités avec la Gelée royale 150 et 300mg/kg correspondant à GRD1, GRD2 respectivement, obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E). Grossissement X40.

Fib : Fibroblaste. Gs : Glandes sébacée. Ep : épiderme .

5.4.3. Examen microscopique du tissu de la peau chez le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg

L'histologie du groupe standard traité avec le diclofénac à 50 mg/kg (STD) démontre un œdème localisé, une couche épidermique fine, Nous remarquons également une dilatation discrète des vaisseaux engorgé avec atténuation des congestions. (**Figure. 34**)

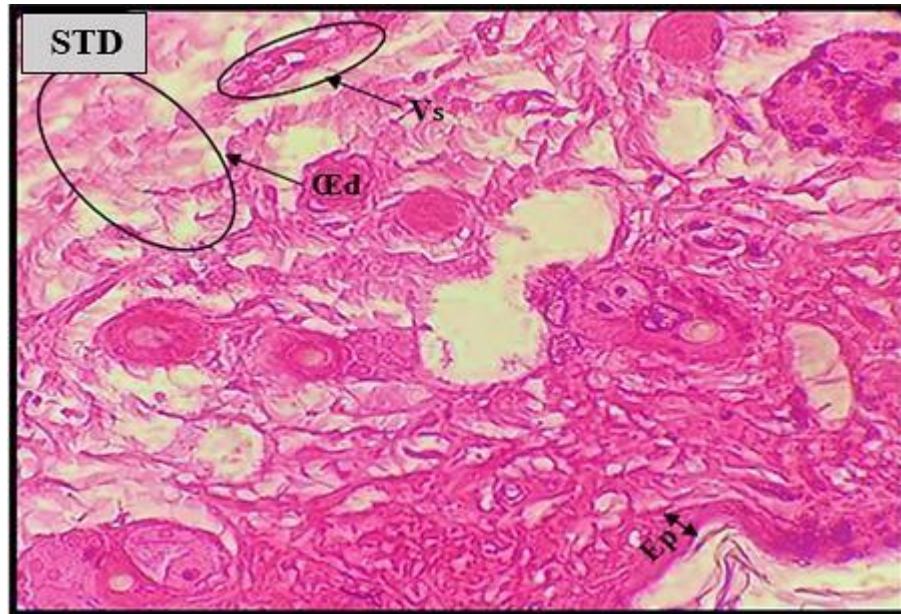


Figure 34 : Examen microscopique du tissu de la patte chez le groupe standard traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD) obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E). Grossissement X40.

Œd : Œdème. Vs : vaisseaux sanguins. Ep : épiderme.



Discussion Générale

Discussion générale

La Gelée royale a rencontré ces dernières années une importance considérable dans les milieux pharmaceutique, c'est un aliment qui peut aider à réduire l'inflammation et la douleur. Car elle contient des acides gras essentiels, qui sont connus pour être des agents anti-inflammatoires puissants. **(Farhadi et al, 2007)** Le traitement actuel de l'inflammation comprend des médicaments stéroïdiens (glucocorticoïdes) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces principes actifs, bien qu'efficaces, ont souvent des effets indésirables ou toxiques. Cela a incité les chercheurs à étudier les mécanismes d'action et d'isolement de composés actifs naturels **(Das et al, 2010)**.

Le travail réalisé au cours de cette étude a pour objectif d'évaluer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire de la Gelée royale.

Avant d'aborder le protocole expérimental *in vivo*, un test de toxicité a été effectué au préalable afin d'examiner les effets toxique et indésirable de la Gelée royale. D'après les résultats obtenus, l'administration par gavage gastrique des doses choisies ; 100, 300, et 2000 mg/kg, n'exercent aucuns troubles de comportements ni de mortalité durant la période de 14 jours post-gavage. Cela signifie que la gelée royale est dépourvue d'effets toxiques.

Lors de notre étude, un modèle expérimental d'inflammation induite par la carragénine pour spécifier l'activité anti-inflammatoire *in vivo* a été réalisé selon le protocole de **Winter et al. (1962)**. Cet agent phlogistique est un polysaccharide sulfaté qui provoque un œdème au niveau des pattes des souris, qui est considéré comme un marqueur caractéristique dont l'activité pro- inflammatoire c'est un paramètre très important pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés **(Morris, 2003)**. Ce dernier est injecté dans la patte droite des souris se manifestant par un gonflement et une rougeur **(Elion Itou et al, 2014)**.

Le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien : le diclofénac 50 mg/kg examiné dans notre étude comme un médicament de référence sont utilisés pour comparer son effet avec la Geléeroyale à différentes doses (150 et 300 mg/kg) chez les souris. Ce produit de synthèse est largement utilisé en raison de ses propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Ces effets thérapeutiques reposent sur le fait que le diclofénac sous forme d'acide amphiphile, se lie à l'interphase lipidique et aqueuse des membranes cellulaires, inhibant ainsi la synthèse et la libération des prostaglandines **(Schwaiger et al, 2004)**, le diclofénac peut réduire les symptômes douloureux et l'inflammation liés à diverses affections médicales **(Kumar and Narayan, 2019)**.

Les paramètres que nous avons étudiés sont : les mesures du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (AUG %), pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (INH%) et l'étude histopathologie.

L'injection de la carragénine à 1 % au niveau de la patte arrière droite des souris a provoqué chez tous les groupes d'expérimentation sauf le groupe témoin un œdème visible dès la première heure qui a suivi cette administration. Ce qui a prouvé l'effet pro-inflammatoire de cet agent phlogistique. Cependant le pourcentage d'augmentation de la patte (%AUG) a manifesté une forte augmentation du volume de la patte dès la première heure après l'injection de la carragénine à 125% chez le groupe contrôle de l'inflammation (C-inf.). Au cours du suivi les groupes traités avec la Gelée royale à 150 et 300 mg/kg pendant les six heures après l'injection de la carragénine. Nous avons noté un % AUG diminué hautement significatif ($p \leq 0.001$) à 80 % dès la première heure par rapport au groupe contrôle de l'inflammation qui est à 125 % (%AUG) chez la dose 150mg/kg en aboutissant par la suite une atténuation très significatif $P < 0,01$ à la 3^{ème} jusqu'à la 5^{ème} heure de l'expérimentation, afin de donner une diminution hautement significatif ($p \leq 0.001$) à la 6^{ème} heure. Toutefois, l'administration de la Gelée royale à 300mg/kg a permis une réduction hautement significative ($p \leq 0.001$) à la 1^{ère} heure et la 5^{ème} et la 6^{ème} heure d'expérimentation par rapport aux groupes contrôle de l'inflammation (C-inf). Ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Kontogianni et al, 2017**).

Cependant, le groupe traité avec la dose 300 mg/kg de la Gelée royale a indiqué une diminution hautement significatif ($p \leq 0.001$) dès la deuxième heure, et à partir la 4^{ème} jusqu'à la 6^{ème} heure on observe une altération significatif ($p \leq 0.05$) par rapport le groupe standard.

D'autre part, nos résultats nous ont permis d'apporter l'efficacité de la Gelée royale à réduire significativement l'œdème de la patte, obéissant la relation effet-dose. Ceci a été en accord avec une littérature attribuant les bienfaits anti-inflammatoires de la Gelée royale (**Bisignano et al, 2015**).

Ainsi que L'administration du diclofenac à 50 mg/kg chez le groupe standard (STD) entraîne une atténuation de %AUG hautement significative ($P \leq 0.001$) à la 5^{ème} et 6^{ème} heure comparativement au groupe contrôle de l'inflammation. Ces résultats ont été en accord ou en désaccord avec ceux apporté par (**Schwaiger et al, 2004**).

De plus les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) en ce voient une relation accord avec cela les résultats du AUG%. Le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte INH% chez les souris traitées avec la dose 150 mg/kg révèle une augmentation très significative ($P \leq 0,01$) par rapport aux groupes standards dès la 1^{ère} heure jusqu'au dénouement de

L'expérience. En outre, la dose 300mg/kg qui expose une augmentation hautement significative ($P < 0,001$) à la 2^{ème} heure et significative ($P \leq 0,05$) de la 4^{ème} heure jusqu'à la 6^{ème} heure d'expérience. Comparativement aux groupes standards.

On peut dire que la gelée royale est connue pour avoir des propriétés anti-inflammatoires bénéfiques. Elle est considérée comme utile dans le traitement de l'inflammation due à des affections, Les chercheurs suggèrent que ces propriétés peuvent également se traduire chez les humains sous forme de bienfaits pour la santé (**Youssef et al, 2019**).

La gelée royale contient, des protéines et des acides gras, des vitamines et des minéraux. De plus, des enzymes et des flavonoïdes (**Elsharawy, 2019**). Qui peuvent aider à combattre l'inflammation induite par la carragénine. Des études ont montré que les composants actifs présents dans ce dernier peuvent réduire le taux d'inflammation en inhibant l'activité des enzymes inflammatoires et la production des substances pro-inflammatoires. Elle peut également stimuler le système immunitaire et aider à se défendre contre les agents pathogènes (**Thongbai et al, 2013**).

Des études *in vivo* ont démontré que, la gelée royale semblerait inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1), par les macrophages activés avec le lipo-polysaccharides (LPS) et l'IFN γ , de façon dépendante de la dose, et sans effets cytotoxiques sur les macrophages (**Librowski and Czarnecki, 2000**).

Dans un second temps, l'histopathologie de la patte des souris a révélé chez le groupe contrôle de l'inflammation des altérations et dommages caractéristiques de l'inflammation, ceci a confirmé les résultats macroscopiques obtenus par les pourcentages d'augmentation et de diminution de l'œdème. Cependant, l'histologie a manifesté chez le groupe contrôle de l'inflammation (C-inf) un tissu conjonctif lâche et irrégularité correspondant à l'exsudat au niveau de l'épiderme, provoquant ainsi un désordre de la répartition anarchique des couches épidermique de ce dernier son distinction de la jonction épidermique, avec un infiltrat leucocytaire contenant principalement des polynucléaires neutrophiles (PNN), en comparant au tissu sain des souris témoins négatifs (qui n'ont pas subi une inflammation induite par la carragénine), cette constatation microscopique confirme l'action inflammatoire de la carragénine et ces résultats sont d'accord avec (**Gonzalez-Callejo et al, 2010**).

En ce qui concerne l'étude histologique des groupes traités avec la Gelée royale (GRD1 et GRD2) elle confirme les résultats rapportés par les paramètres de mesures de l'œdème (%AUG et %INH).

Par ailleurs, l'histologie montrée un œdème étendu au niveau du derme profond, absence d'infiltrat leucocytaire, des couches régulières de l'épiderme, sans anomalies apparentes avec une bonne jonction et distinction.

Alors que, l'administration de la Gelée royale à 150 et 300mg/kg a nettement réduit la réponse inflammatoire de la patte des souris, en se manifestant par une disparition quasi-totale de l'œdème, et une absence totale de l'infiltrat leucocytaire, et la restauration du dommage causé par la carragénine. Il apparaît également un tissu conjonctif riche en fibroblastes, ce qui pourrait évoquer la phase de réparation du processus inflammatoire.

Par rapport à l'examen microscopique chez le groupe standard traitées avec le Diclofénac, a montré une atténuation de l'œdème avec une résolution partielle des tissus enflammés il diminue l'intensité de l'infiltrat et réduit la taille des follicules. Par rapport au groupe contrôle de l'inflammation (C-inf). Ce qui prouve que les souris ont répondu positivement au traitement anti-inflammatoire correspondent à ceux rapportés par **(Rahmani et al ,2012)**.

A la lumière de résultats obtenus, nous pouvons dire que la Gelée royale a des propriétés anti inflammatoires, cette propriété a été prouvée par les doses 150 et 300mg/kg de qui sera considérée dans notre étude comme étant une dose thérapeutique par excellence.



Conclusion & Perspectives

La Gelée royale rencontrée ces dernières années une importance considérable dans les milieux pharmaceutique, c'est un aliment naturel qui peut aider à réduire l'inflammation et la douleur. Car elle contient des acides gras essentiels, qui sont connus pour être des agents anti-inflammatoires puissants.

Le travail réalisé au cours de cette étude a pour objectif d'évaluer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire de la Gelée royale chez les souris de souche NMRI.

Le test de toxicité établi avec les trois doses étudiées : 100, 300, et 2000 mg/kg de la Gelée royale n'a indiqué aucun effet nocif durant les 14 jours qui ont suivi leur administration.

L'évaluation de l'activité anti inflammatoire *in vivo* a été réalisée selon le modèle de l'œdème de la patte chez la souris induit par la carragénine. Le pourcentage d'augmentation chez les groupes traités avec la gelée royale à 150 et 300mg/kg respectivement ont enregistré un % AUG diminué hautement significatif ($p \leq 0.001$) à 80 % dès la première heure par rapport au groupe contrôle de l'inflammation qui est à 125 % (%AUG) chez la dose 150 mg/kg en aboutissant par la suite une atténuation très significatif $P < 0,01$ à la 3^{ème} jusqu'à la 5^{ème} heure de l'expérimentation, afin de donner une diminution hautement significatif ($p \leq 0.001$) à la 6^{ème} heure. Toutefois, l'administration de la gelée royale à 300mg/kg a permis une réduction hautement significative ($p \leq 0.001$) à la 1^{ère} heure et la 5^{ème} et la 6^{ème} heure d'expérimentation par rapport au groupe contrôle de l'inflammation (C-inf).

Cependant, le groupe GRD2 traité avec 300 mg/kg de la Gelée royale a indiqué une diminution hautement significative ($p \leq 0.001$) dès la deuxième heure, et à partir la 4^{ème} jusqu'à la 6^{ème} heure on observe une altération significative ($p \leq 0.05$) par rapport le groupe standard.

Ces résultats nous ont permis d'apporter l'efficacité de la Gelée royale à réduire significativement l'œdème de la patte, obéissant la relation effet-dose. Ceci a été en accord avec une littérature attribuant les bienfaits anti-inflammatoires de la Gelée royale.

En outre, le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) a confirmé les résultats du pourcentage de l'augmentation du volume de la patte %AUG. Effectivement, l'administration de la Gelée royale à 150 mg/kg révèle une augmentation très significative ($P \leq 0,01$) par rapport aux groupes standards dès la 1^{ère} heure jusqu'au dénouement de l'expérience.

En outre, la dose 300mg/kg qui expose une augmentation hautement significative ($P < 0,001$) à la 2^{ème} heure et significative ($P \leq 0,05$) de la 4^{ème} heure jusqu'à la 6^{ème} heure d'expérience. Comparativement aux groupes standards.

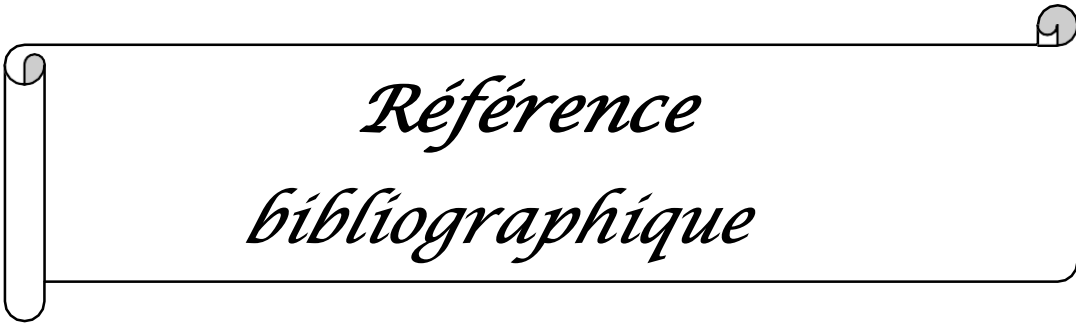
D'autre part, l'étude histologie des tissus de pattes de souris a appuyé les résultats des paramètres de mesure de l'œdème (%AUG et %INH). En effet, l'examen microscopique chez les groupes traités avec la Gelée royale l'histologie montrée une atténuation de l'œdème, absence de infiltrat leucocytaire, des couches régulières de l'épiderme, sans anomalies apparentes avec une bonne jonction et distinction.

Alors que, l'administration de la Gelée royale à 150 et 300mg/kg a nettement réduit la réponse inflammatoire de la patte des souris, en se manifestant par une disparition quasi-totale de l'œdème, et une absence totale de l'infiltrat leucocytaire, et la restauration des dommages causés par la carragénine. Il apparaît également un tissu conjonctif riche en fibroblastes, ce qui pourrait évoquer la phase de réparation du processus inflammatoire.

À la lumière de résultats obtenus, nous pouvons dire que la Gelée royale a des propriétés anti inflammatoires, cette propriété a été prouvée par les doses 150 et 300mg/kg de qui sera considérée dans notre étude comme étant une dose thérapeutique par excellence.

Ce travail est considéré comme une recherche préliminaire qui pourrait éventuellement être approfondie et développée dans le futur par plusieurs mesures et suggestions intéressantes, incluant par exemples :

- ✓ Des études de pharmacocinétique et pharmacodynamique des extraits de la Gelée royale
- ✓ Prolonger la durée du traitement et élaborer d'autres voies d'administration. - Il serait souhaitable également de réaliser d'autres études *in vivo* pour confirmer nos résultats tels.
- ✓ Comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de ces effets



*Référence
bibliographique*

Références bibliographiques

« A »

- Abandansari, RM ; Parsien, H. ; Kazerouni, F. ; Porbagher, R. ; Zabihi, E. ; Rahimipour, A. (2018). Effet dutraitement simultané à la gelée royale et à la doxorubicine sur la survie de la lignée cellulaire du cancer de la prostate (PC3) : une étude in vitro. *Int. J. Cancer Management*. Article. 11, e13780.
- Ashley, N.T., Weil, Z.M., Nelson, R.J. (2012). Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 43, 385-406. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-040212-092530>
- Aird, W.C. (2007). Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation Research*, 100(2), 158-173.

« B »

- Babin, M. (2015). La gelée royale de son origine à sa valorisation pharmaceutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de médecine, Angers.
- BERKANI M-L. (2008). Etude des paramètres de développement de l'apiculture algérienne. Thèse de doctorat en sciences agronomiques. Institut National Agronomique, Alger.
- Bisignano et De Luca (2015) "Gelée royale et ses effets anti-inflammatoires", revue *Phytothérapie*.
- Babin, M. (2015). La gelée royale de son origine à sa valorisation pharmaceutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de médecine, Angers.
- Black, P.H., Garbutt, L.D. (2002). Stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(4), 1-23. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00302-6
- Barnes, P. J. (2009). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*, 116(8), 453-467.
- Bourkhiss, M.B., Hnach, M., Paolini, J., Costa, J., Farah, A., Satrani, B. (2010). Propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des huiles essentielles des différentes parties de *Tetraclinis articulata* (Vahl) Masters du Maroc. *Bulletin de la Société royale des sciences de Liège*, 79, 141-154.
- Borregaard, N. (2010). Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*, 33(5), 657-670.

« C »

- Clement, H. (2009). Le traité rustica de l'apiculture. Editions Rustica Paris. 528.
- Clément, H., Contes, Y. L., Barbançon, J. M., Vaissière, B., Collectif. (1999). Le traité rusticate laculture. Rustica édition.
- Cousin, L. (2014). L'abeille et le conseil à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Poitiers.
- Cran, (1990). Bees and keeping, science practice and world ressources, Heineman, London. P:614. ISBN 0-8014-2429-1.
- Çavuşoğlu, K.; Yapar, K.; Yalçın, E. (2009). La gelée royale (abeille) est un antioxydant potentiel contre la génotoxicité induite par le cadmium et le stress oxydatif chez les souris albinos. J. Med. Alimentation, 12, 1286–1292.
- Cihan, YB; Arsav, V.; Gocen, E.(2011). Royal Jelly dans la prévention des lésions cérébrales induites par les radiations. J. Neurol. Sci. (Turc.), 28, 475–486.
- Cutolo, M., & Soldano, S. (2004). Corticosteroids in the treatment of inflammatory diseases: an overview of clinical effectiveness and pharmacological factors. American Journal of Medicine, 117(4), 63-73. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.01.018
- Cahill, R.A., & Spiegel, K. (2009). Evolution of the immune system and its relevance to pathogenesis and therapy of infections and malignancies. Infectious Disease Clinics of North America, 23(3), 587-608.
- Chaplin, D.D. (2010). Overview of the immune response. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 125(2), S3-S23.

« D »

- Das, K., Tiwari, R., & Shrivastava, D. (2010). Technique for evaluation of medicinal plant products and antimicrobial agent: current methods and future trends. 4:104-111.
- Di Rosa, M. (1972). Biological properties of carrageenan. J Pharma and Pharmacol, 24.
- Davis, J.S., Lee, H.Y., & Kim, J. (2019). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Considerations for the Pharmacist. American Family Physician, 100(9), 551-556.
- Dinarello, C.A. (2000). Proinflammatory cytokines. Chest, 118(2), 503-508.
- Domerego Roch. (2001) Ces abeilles qui nous guérissent, Éditions JC Lattès, France.

- Dayer j.-M., Schorderet M. (1998). Physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de L'inflammation : Analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. In : Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques (coordonné par M Schorderet), pp 569-581. 3ème édition, Frison-Roche, Slatkine, Paris-Genève.

« E »

- Elion Itou, R. D. G., Sanogo, R., Etou Ossibi, A. W., Nsondé Ntandou, F. G., Ondelé, R., Pénémé, B. M., Okiémy Andissa, N., Diallo, D., Ouamba, J. M., & Abena, A. A. (2014). Anti-inflammatory and analgesic effects of aqueous extract of stem bark of *Ceiba pentandra* Gaertn. *Pharmacology & Pharmacy*, 5: 1113-1118.
- El-Nekeety, AA; El-Kholy, W.; Abbas, NF; Ebaid, A.; Amra, HA; Abdel-Wahhab, MA . (2007). Efficacité de la gelée royale contre le stress oxydatif des fumonisines chez le rat. *Toxicon* , 50, 256–269.
- Elsharawy, M. A. (2019). Anti-Inflammatory Activity of Royal Jelly: A Review. *Molecules*, 24(18),3290.

« F »

- Farhadi, A., Brandt, S., Laemmler, U., & Laroia, A. (2007). Anti-inflammatory activity of royal jelly. *Planta Medica*, 73(3), 260-263.
- Fert, G., Clément, H. (2007). L'élevage des reines. Paris: Editions Rustica. 128p.
- Furie, M.B. (2014). An Overview of Inflammation. *A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms. Reference Module in Biomedical Sciences*, 226-230. doi: 10.1016/B978-0-12-386456-7.01801-3
- Feldmann, M., & Maini, R. N. (2003). Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nature Medicine*,9(10), 1245-1250.

« G »

- Gelée royale (2016), Serge Thivin, [S.l.] : Éditions NLP, DL 2016.
- 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 Vétérinaire. Université Claude-Bernard, Lyon.

- Gowthorpe, P. (2011). L'abeille & sa colonie. Disponible sur : <http://www.adaif.fr/1-abeille/abeille-colonie.html> (consulté le 10/05/2023).
- Gismondi, A. ; Trionfera, E. ; Canuti, L. ; Di Marco, G. ; Canini, A. (2015) La fraction lipophile de la geléroyale induit des effets antiprolifératifs sur les cellules de neuroblastome humain SH-SY5Y. *Oncol. Rép*, 38, 1833–1844.
- Gu, H. ; Song, I.-B. ; Han, H.-J. ; Lee, N.-Y. ; Cha, J.-Y. ; Fils, Y.-K. ; Kwon, J. (2018) Effets anti- inflammatoires et immunostimulants de la gelée royale traitée aux enzymes. *Appl. Biol. Chim.*,61, 227–233.
- Galli, S.J., & Tsai, M. (2012). Mast cells in allergy and infection : versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *European Journal of Immunology*, 42(11),3114-3125.
- Galliucci, S., & Maffei, M.E. (2017). Inflammation and immunity. In *Immunosenescence* (pp.23-33). Springer, Cham.

«H »

- Hozerov, A., et al. (2006). L'œdème inflammatoire. *Soins infirmiers*, 94(11), 60-63.
- Hadi, A.; Najafgholizadeh, A.; Aydenlu, ES; Shafiei, Z.; Pirivand, F.; Golpour, S.; Pourmasoumi, M. (2018). La gelée royale est une approche alternative efficace et relativement sûre de la modulation des lipides sanguins : une méta-analyse. *J. Fonction. Aliments*, 41, 202–209.
- Heymonet, C. (2013). Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine. France, 36-37.
- Henrotin, Y., Priem, F., & Mobasheri, A. (2012). Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis. *SpringerPlus*, 1(1), 56.
- Hotamisligil, G.S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867. doi: 10.1038/nature05485
- Hewlings, S.J., & Kalman, D.S. (2017). Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*, 6(10), 92.

« J »

- Jean-Prost, P. (2005). *Apiculture*, 7e Edition. LAVOISIER.
- Jurenka, J.S. (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*, 14(2), 141-153.

« K »

- Kontogianni, V. G., et al. (2017). L'efficacité de la gelée royale dans le traitement de l'inflammation. *European Review of Medical and Pharmacological Sciences*.
- Kumar, M., & Narayan, S. (2019). Diclofenac: A Review on Its Mechanism of Action, Therapeutic Uses, Adverse Effects and Drug Interactions. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 13(1), LA01-LA04.
- Karadeniz, A.; Simsek, N.; Karakus, E.; Yildirim, S.; Kara, A.; Puis-je.; Kisa, F.; Emre, H.; Turkeli, M.(2011). La gelée royale module le stress oxydatif et l'apoptose dans le foie et les reins de rats traités au cisplatine.
- Kimura, Y.(2008). Actions anti tumorales et anti métastatiques de divers produits naturels. En *Études en Chimie des Produits Naturels* ; Elsevier : Amsterdam, Pays-Bas ; Tome 34, p. 35–76.
- Kohno, K.; Okamoto, I.; Sano, O.; Arai, N.; Iwaki, K.; Ikeda, M.; Kurimoto, M.(2004) La gelée royale inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages activés. *Biosci. Biotechnol. Biochimie.*, 68, 138–145.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C., & Robbins, S.L. (2021). *Robbins basic pathology* (10th ed.). Elsevier.

« L »

- Lehnert, C., Bässler, R., Brandl, P. J., Burton, J., & Müller, J. (2003). Conservation value of forests attacked by bark beetles: Highest number of indicator species is found in early successional stages. *Journal of Nature Conservation*, 21(4), 97-104.
- Librowski, T., Czarnecki, R. (2000). Comparative analysis of Apistmul Crataegi Forte and royal jelly in the experimental heart action disturbance. *Herba Pol.*, 46(3), 145-150.
- Linné, C. (1761). *Systema Naturae*. Stockholm: Lars Salvius.
- Libby, P.; Ridker, PM; Maseri, A. Inflammation et athérosclérose. *Diffusion* 2002, 105, 1135–1143.

« M »

- Mateescu, C. (2016). Les produits de sécrétion et leurs rôles dans la colonie d'abeilles.
AdresseURL: <https://www.researchgate.net/publication/237480596> (consultée le 20/04/2023).
- Morris, C. J. (2003). Carrageenan-induced paw oedema in the rat and mouse
Inflammation protocols, 115-121.

- Mansour, S. (2015). Evaluation de l'effet anti-inflammatoire de trois plantes médicinales *Artemisia absinthisme* L, *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericumscarboide*-étude in vivo. Thèse Doctorat en sciences Spécialité : Bi
- Mosser, D.M., & Edwards, J.P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), 958-969.
- Monteiro-Steagall, B.P., Steagall, P.V., Lascelles, B.D., & Taylor, P.M. (2013). Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(5), 341-350.
- Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. Edition Elsevier Paris, 21-29.
- McGettigan, P., & Henry, D. (2011). Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicine*, 8(9), e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435. doi: 10.1038/nature07201
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006

« O »

- Oeckinghaus, A., & Ghosh, S. (2009). The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(4), a000034.

« N »

- Nakaya, M.; Onda, H.; Sasaki, K.; Yuki Yoshi, A.; Tachibana, H.; Yamada, K. (2007). Effet de la gelée royale sur la prolifération induite par le bisphénol A des cellules cancéreuses du sein humain. *Biosci. Biotechnol. Biochimie*, 71, 253–255.
- Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.

« P »

- Piroux, M. (2014). Ressources poulinières et mellifères de l'Abeille domestique *Apis Poitiers*. 100.
- Poirot, B. (2013). L'apithérapie médecine moderne. 23p.

- Pajovic, B.; Radojevic, N.; Dimitrovski, A.; Tomovic, S.; Vukovic, M. (2016). Le potentiel thérapeutique de la gelée royale dans l'hyperplasie bénigne de la prostate. Comparaison avec la littérature contemporaine. *Homme vieillissant*, 19, 192–196.

« R »

- Rahmani, A., Taleban, F., Khatami, M., Hosseini, A., & Vaezi, A. (2012). Étude comparée de l'efficacité et des effets secondaires du diclofénac à libération immédiate versus le diclofénac à libération
- Ravazzi, G. (2007). Abeilles et apiculture. Edition de Vecchi.
- Rousselet, M. C., Vignaud, J. M., Hofman, P., & Chatelet, F. P. (2005). Inflammation et Pathologie Inflammatoire. Paris: Maloine.
- Rios, J.L., Francini, F., & Schinella, G.R. (2015). Natural products for the treatment of inflammatory joint diseases: a review. *Current Medicinal Chemistry*, 22(5), 589-638.
- Rahmani, A.H., Alsahli, M.A., & Aly, S.M. (2018). Therapeutic implications of black seed and its constituents in the prevention and management of cancer and other diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*,.
- Rainsford, K. D. (2007). Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Sub-cellular Biochemistry*, 42, 3-27.

« S »

- Schleicher, D. (2019). Apiculture: état des lieux. FAO Organisations des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.
- Schwaiger, J., Ferlinga, U., Mallowa, H., Wintermayr, R., Negelea, D. (2003). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Aquatic Toxicology*, 68, 141-150.
- Serhan, C.N., Ward, P.A., & Gilroy, D.W. (2010). Fundamentals of inflammation. Cambridge University Press.
- Srivastava, J.K., Shankar, E., & Gupta, S. (2010). Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. *Molecular Medicine Reports*, 3(6), 895-901. doi: 10.3892/mmr.2010.377
- Sabatini, A.G., Marcazzan, G., Caboni, M.F., Bogdanov, S., Almeida-Muradian, L.B. (2009). Quality and standardization of royal jelly. *JAAS*, 1, 1-6.
- Surh, Y.J., Lee, S.S., Park, K.K., & Chun, K.S. (2005). Capsaicin, a double-edged

sword: Toxicity, metabolism, and chemo preventive potential. *Life Sciences*, 76(8), 935-946.

- Serhan, C. N., Chiang, N., & Dalli, J. (2015). New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Molecular Aspects of Medicine*, 64, 1-17.

- Sizer F., Whitney E, (2013). Nutrition: Concepts and controversies. 13th edition, Cengage Learning, Ohio, USA, 848p

« T »

- Taïeb, A., et al. (2012). Health benefits of royal jelly: a review. *J Med Food*, 15(7), 600-616.
- Thongbai, B., et al. (2013). Effet anti-inflammatoire et antidouleur de la gelée royale (*Apis mellifera*). *Journal Phytopharmaceutique*, 4(7), 267–276.

« W »

- Winter, M., Gautschi, F. (1962). Odeur et Constitution. XX. Synthèses des cis- et trans-Hexène-3- al. *Helvetica Chimica Acta*, 45(7), 2567-2575.
- Ward, P.A. (2010). The dark side of C5a in sepsis. *Nature Reviews Immunology*, 10(4),

« V »

- Verma, S. (2016). Medicinal plants with anti-inflammatory activity. *Journal of Phytopharmacology*, 5(4), 157-159.

« Y »

- Youssef, N. F., et al. (2019). Gelée royale - une source riche en antioxydants pour le traitement de l'inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Yan, AT; Yan, RT; Tan, M.; Hackam, DG; Leblanc, KL; Kertland, H.; Tsang, JL; Jaffer, S.; Kates, ML; Leiter, LA; (2006) . Prise en charge contemporaine de la dyslipidémie chez les patients à haut risque : les objectifs ne sont toujours pas atteints. *Suis. J. Med.* 119, 676–683.

« Z »

- Zhu, X., et al. (2011). Inhibition of cyclooxygenase by carrageenan: A potential anti-inflammatory agent. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(2), 1113-112.

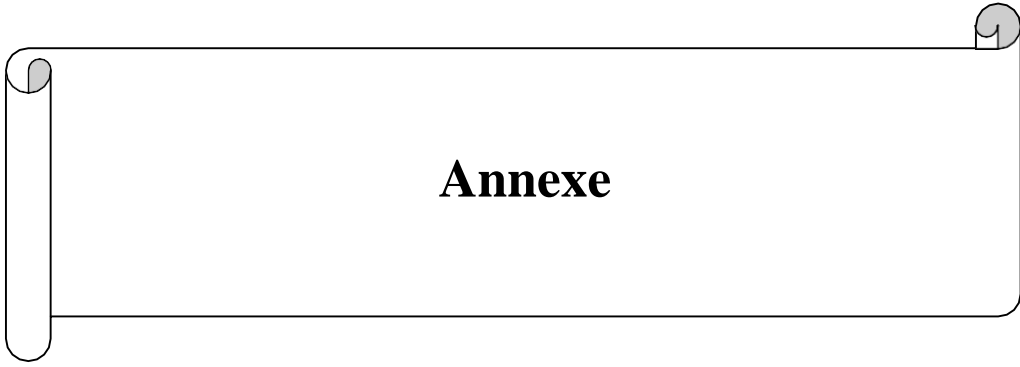
Anonyme 1 : (<https://www.maxicours.com/se/cours/la-reactio-inflammatoire/19/04/2023>).

Anonyme 2 : (<https://www.pensersante.fr/inflammation-chronique> 19/04/2023).

Anonyme 3 : (www.researchgate.net/figure/Morphologie-de-labeille mars 2020).

Anonyme 4 : (www.miel-factory.com, 2012).

Anonyme 5 : (<https://coteruche.com>, 08/05/2023).



Annexe

Annexe 1 : Photos des étapes de l'étude histologique



1- Déshydratation



2- Imprégnation (Enrobage)



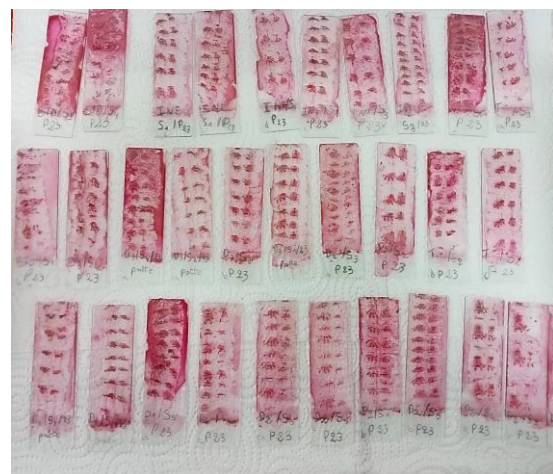
3- Inclusion



4- Microtomie



5- Coloration H/E



6- Montage des lames

Annexe 2 : pourcentage d'augmentation (AUG %) chez le groupe contrôle de l'inflammation .

c-inf	1H	2H	3H	4H	5H	6H
S1	114,18	88,6525	77,305	85,106	48,227	29,9645
S2	120,86	100	79,8561	81,295	59,712	28,777
S3	132,35	101,471	78,6765	96,324	54,779	37,5
S4	127,21	102,206	79,4118	90,441	50,735	27,2059
S5	137,88	124,242	89,3939	101,52	56,061	46,9697
\bar{X}	126,5	103,314	80,9287	90,936	53,903	34,0834
σ	9,3231	12,9283	4,83001	8,1872	4,5117	8,21817

Annexe 3 : pourcentage d'augmentation (AUG %) chez le groupe traité avec la Gelée royale à 150 mg/kg.

D150	1H	2H	3H	4H	5H	6H
S1	88,811	76,224	69,93	58,042	44,755	7,5524
S2	80,795	70,861	50,993	49,007	25,828	4,6358
S3	76,871	86,395	66,667	59,184	30,442	4,0816
S4	98,473	98,473	58,015	89,313	44,275	6,8702
S5	68,056	77,778	75,694	62,5	25,694	3,4722
\bar{X}	82,601	81,946	64,26	63,609	34,199	5,3225
σ	11,599	10,793	9,794	15,213	9,6109	1,7891

Annexe 4 : pourcentage d'augmentation (AUG %) chez le groupe traité avec la Gelée royale à 300 mg/kg.

D300	1H	2H	3H	4H	5H	6H
S1	69,388	77,041	77,551	71,43	22,449	6,1224
S2	93,007	86,713	71,795	88,81	16,434	7,6923
S3	88,356	82,192	68,265	73,29	13,699	3,4247
S4	95,238	72,789	45,578	80,27	11,565	4,8469
S5	92,308	77,622	83,217	79,02	9,0909	8,7413
\bar{X}	87,659	79,271	69,281	78,56	14,647	6,1655
σ	10,512	5,3298	14,42	6,835	5,1316	2,1341

Annexe 5 : pourcentage d'augmentation (AUG %) chez le groupe standard traité avec Déclofénac à 50 mg/kg.

STD	1H	2H	3H	4H	5H	6H
S1	125,58	97,158	93,8	88,89	28,682	13,178
S2	103,15	100,26	82,87	92,91	25,591	14,961
S3	101,48	97,037	74,81	80,49	21,481	5,9259
S4	124,6	97,619	87,3	95,24	25,397	9,5238
S5	131,25	93,75	61,72	87,5	17,188	14,063
\bar{X}	117,21	97,165	80,1	89,01	23,668	11,53
σ	13,847	2,3173	12,38	5,676	4,433	3,7527

Annexe 6 : pourcentage d'inhibition (INH %) chez le groupe traité avec la Gelée royale à 150 mg/kg.

D150	0H	1H	2H	3H	4H	5H	6H
S1		29,792	26,221	13,59	36,173	16,971	77,841
S2		36,129	31,412	36,99	46,109	52,085	86,399
S3		39,231	16,377	17,623	34,917	43,524	88,025
S4		22,154	4,6857	28,313	1,7851	17,862	79,843
S5		46,2	24,717	6,4677	31,271	52,332	89,813
\bar{X}		34,701	20,683	20,597	30,051	36,555	84,384
σ		9,1695	10,447	12,102	16,729	17,83	5,2491

Annexe 7 : pourcentage d'inhibition (INH %) chez le groupe traité avec la Gelée royale à 300 mg/kg.

D300	0H	1H	2H	3H	4H	5H	6H
S1		45,147	25,431	4,1736	21,45	58,353	82,037
S2		26,475	16,068	11,286	2,337	69,513	77,431
S3		30,152	20,445	15,648	19,41	74,586	89,952
S4		24,711	29,546	43,681	11,73	78,545	85,779
S5		27,028	24,868	-2,827	13,1	83,135	74,353
\bar{X}		30,702	23,272	14,392	13,61	72,826	81,91
σ		8,3098	5,1588	17,818	7,517	9,5201	6,2615

Annexe 8 : pourcentage d'inhibition (INH %) chez le groupe standard traité avec Déclofénac à 50 mg/kg.

STD	0H	1H	2H	3H	4H	5H	6H
S1		0,7239	5,9592	-15,9	2,251	46,789	61,335
S2		18,457	2,9539	-2,404	-2,174	52,525	56,106
S3		19,776	6,0759	7,555	11,48	60,148	82,613
S4		1,4972	5,5125	-7,875	-4,731	52,884	72,057
S5		-3,757	9,2575	23,74	3,779	68,114	58,741
\bar{X}		7,3392	5,9518	1,022	2,122	56,092	66,171
σ		10,946	2,2429	15,3	6,241	8,224	11,01

Annexe 9: Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) chez les groupes d'expérimentation.

AUG%	Temps (Heures)						
	1H	2H	3H	4H	5H	6H	
C-inf	126,50	103,31	80,93	90,94	53,90	34,08	
Inf-RJ150	82,60	81,95	64,26	63,61	34,20	5,32	
Inf-RJ300	87,66	79,27	69,28	78,56	14,65	6,17	
Inf-STD	117,21	97,17	80,10	89,01	23,67	11,53	

Annexe 10 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) chez les groupes d'expérimentation

INH%	Temps (heures)						
	1H	2H	3H	4H	5H	6H	
Inf-RJ150	34,70	20,68	20,60	30,05	36,55	84,38	
Inf-RJ300	30,70	23,27	14,39	13,61	72,83	81,91	
Inf-STD	7,34	5,95	1,02	2,12	56,09	66,17	