

2014-2015

Thèse

Pour le

**Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

# **La gelée royale, de son origine à sa valorisation pharmaceutique**

**BABIN Marie**

Née le 11 juin 1990

Sous la direction de  
**Mme LE RAY Anne-Marie**

Membres du jury  
LARCHER Gérald | Président  
LE RAY Anne-Marie | Directrice  
GUILLAUME Lucie | Membre



Soutenue publiquement le :

10 avril 2015

**UFR SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES  
ET INGÉNIERIE  
DE LA SANTÉ**



## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée Marie Babin,

déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

À Angers, le 13 mars 2015

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Marie Babin".



# LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2014-2015

## Département Pharmacie

### ***PROFESSEURS***

	<b><i>Disciplines</i></b>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

### ***PAST***

	<b><i>Disciplines</i></b>
BRUNA Étienne	Industrie

### ***MAITRES DE CONFERENCES***

	<b><i>Disciplines</i></b>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILET David	Chimie Analytique

***MAITRES DE CONFERENCES******Disciplines***

HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
RIOU Jérémie	Biostatistiques
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

***A.H.U.******Disciplines***

BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

***PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)******Disciplines***

BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais
-----------------------	---------

***ATER (Assistants Enseignement Supérieur et Recherche).******Disciplines***

BOISARD Séverine	Chimie analytique
DESHAYES Caroline	Bactériologie
RODIER Marion	Pharmacologie
VERRIER Julie	Parasitologie et mycologie médicale

## Département ISSBA

### ***PROFESSEURS***

	<b><i>Disciplines</i></b>
BOURY Franck	Biophysique
CALENDÀ Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

### ***MAITRES DE CONFERENCES***

	<b><i>Disciplines</i></b>
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
BONNIN Marie	Management intégré / qualité logistique
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
FAISANT Nathalie	Génie des produits industriels
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles

### ***PRAG (Professeurs Agrégés)***

	<b><i>Disciplines</i></b>
HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

### ***PRCE***

***(Professeurs certifiés affectés dans  
l'enseignement supérieur)***

	<b><i>Disciplines</i></b>
LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

### ***PAST***

	<b><i>Disciplines</i></b>
BERGER Virginie	Sureté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
COLLE Stéphane	Prévention des risques innovation et conception HQS du bâti

DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité
MATHIEU Éric	Ingénierie de projets dans les domaines de santé
NORMAND Yves	Systèmes d'information santé
POURIAS Marie-Annick	Projets professionnels – Formation continue
VERBORG Soisik	Management – Qualité

***ATER (Assistants Enseignement***

***Supérieur et Recherche).***

MARTINEZ Émilie

***Disciplines***

Biologie et Physiologie de la nutrition

# REMERCIEMENTS

À Monsieur Larcher Gérald

De me faire l'honneur d'avoir accepté la présidence de ma thèse.

À Madame Le Ray Anne-Marie,

D'avoir encadré ma thèse. Merci pour vos remarques judicieuses et vos encouragements tout au long de mon travail.

À Madame Guillaume Lucie,

De t'être rendue disponible et d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Je te remercie pour ton partage d'expérience et de savoir-faire tous les jours à l'officine.

Au service de Prêt Entre Bibliothèques de la Bibliothèque Universitaire d'Angers, notamment Pascale Lecureur,

Pour votre travail de recherche de publications d'une rapidité incroyable, merci encore pour votre aide !

À Monsieur Humeau et toute l'équipe de la pharmacie des Fougères à Saint Georges sur Loire,

Dans un premier temps pour votre accueil et votre formation dans le cadre de mon stage de sixième année d'officine et puis pour le plaisir que j'ai de venir y travailler au quotidien.

À mes parents,

Pour votre accompagnement et votre présence depuis toujours. Merci pour vos encouragements et votre soutien sans faille.

À Anne et Christophe,

Pour votre porte toujours ouverte, pour l'inspiration du sujet, pour la relecture et les conseils avisés de professionnels de la langue française et de l'apiculture.

À Jean, Emilie et Paul,

Pour vos encouragements dans la réalisation de cette thèse.

## REMERCIEMENTS

Aux « minus », Léa, Juliette, Baptiste et Adèle,

Pour vos sourires, vos éclats de rire, votre joie de vivre qui illuminent toujours plus nos moments partagés ensemble.

À tous ceux qui ont partagé les bancs de la fac avec moi,

Hélène, pour notre belle rencontre quoique tardive. Merci pour nos rires passés et à venir ! À nos prochains défis sportifs...

Mylène, pour nos années de fac ensemble.

Aude, pour nos instants partagés en TP tout au long de ces années.

Amélie, pour ton aide précieuse !

À Camille,

Merci pour ton œil avisé et vivement notre destination prochaine, à l'aventure !

À Pierre-Yves,

Des origamis à Amsterdam en passant par Paris, Dakar, Berlin et Londres, à notre longue amitié !

# Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>27</b>
<b>PARTIE 1 : L'ORIGINE DE LA GELEE ROYALE ET SA RECOLTE.....</b>	<b>29</b>
<b>1. L'abeille.....</b>	<b>31</b>
1.1. La classification systématique de l'abeille .....	31
1.2. Sa morphologie.....	32
1.3. Le système glandulaire.....	33
<b>2. La ruche, habitat de l'abeille.....</b>	<b>36</b>
2.1. L'organisation de la vie dans la ruche .....	36
2.2. La ruche, habitat de la colonie.....	36
<b>3. La vie des abeilles.....</b>	<b>38</b>
3.1. Les métiers d'une abeille ouvrière.....	38
3.2. Le rôle des faux-bourdons.....	40
3.3. La vie de la reine .....	40
3.4. La communication entre individus .....	41
3.4.1. La danse des abeilles.....	41
3.4.2. Les phéromones.....	44
3.5. Le cycle de développement .....	46
3.6. La nourriture et les produits de la ruche.....	49
3.6.1. Les fleurs et leur mode de reproduction.....	49
3.6.2. Le miel.....	51
3.6.3. Le pollen.....	52
3.6.4. La propolis.....	54
3.6.5. La cire .....	55
3.7. Le cycle biologique de la colonie au fil des saisons .....	55
<b>4. L'histoire de l'apiculture et l'extraction de la gelée royale .....</b>	<b>56</b>
<b>4.1. Les abeilles dans l'Histoire .....</b>	<b>56</b>
4.1.1. L'Histoire et les légendes .....	56
4.1.2. L'histoire de l'apiculture .....	60
<b>4.2. La filière apicole.....</b>	<b>60</b>
<b>4.3. Technique de production de la gelée royale .....</b>	<b>65</b>

4.3.1. Les pré-requis.....	65
4.3.2. L'organisation dans la ruche .....	66
4.3.3. La préparation des cadres de cellules royales.....	67
4.3.4. La récolte.....	68
<b>4.4. L'utilisation traditionnelle de la gelée royale.....</b>	<b>70</b>
<b>PARTIE 2 : DE LA COMPOSITION AUX PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES....</b>	<b>71</b>
<b>1. Les caractères organoleptiques et physico-chimiques .....</b>	<b>73</b>
<b>2. La composition .....</b>	<b>73</b>
2.1. L'eau.....	74
2.2. Les glucides.....	76
2.3. Les protéines.....	78
2.3.1. Les Major Royal Jelly Proteins (MRJP).....	80
2.3.2. La royalisine .....	82
2.3.3. Les jelleines .....	84
2.4. Les lipides .....	85
2.4.1. Le 10H2DA.....	87
2.5. Les vitamines .....	89
2.5.1. La vitamine B1 ou thiamine .....	91
2.5.2. La vitamine B2 ou riboflavine.....	91
2.5.3. La vitamine B3 ou vitamine PP ou niacine .....	92
2.5.4. La vitamine B5 ou acide pantothénique .....	92
2.5.5. La vitamine B6 ou pyridoxine.....	93
2.5.6. La vitamine B8 ou biotine .....	94
2.5.7. La vitamine B9 ou l'acide folique .....	94
2.5.8. Autres vitamines .....	95
2.5.9. Bilan vitaminique .....	95
2.6. Les minéraux.....	95
2.7. Autres .....	96
2.8. Bilan de la composition de la gelée royale.....	96
<b>3. Conservation et qualité de la gelée royale .....</b>	<b>98</b>
<b>4. La gelée royale et ses propriétés <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> chez l'animal.....</b>	<b>99</b>
4.1. La gelée royale, un potentiel antioxydant ? .....	100

4.1.1.	Le stress oxydant.....	100
a)	La physiopathologie du stress oxydant.....	102
b)	Antioxydants et alimentation .....	106
4.1.2.	Et la gelée royale dans l'oxydation ?.....	107
<b>4.2.</b>	<b>Endocrinologie .....</b>	<b>117</b>
<b>4.3.</b>	<b>Anti-infectieux .....</b>	<b>123</b>
4.3.1.	Les peptides antibactériens et leurs mécanismes d'action.....	123
4.3.2.	La royalisine .....	126
4.3.3.	Les jelleines .....	131
4.3.4.	Le 10H2DA.....	133
<b>4.4.</b>	<b>Immunomodulateur et anti-inflammatoire .....</b>	<b>133</b>
4.4.1.	Inhibition de la réponse immunitaire innée.....	134
4.4.2.	Modulation de l'immunité acquise .....	137
4.4.3.	La gelée royale et les maladies auto-immunes .....	139
<b>4.5.</b>	<b>Stimulant .....</b>	<b>141</b>
<b>4.6.</b>	<b>Neurogénique et antidépresseur.....</b>	<b>142</b>
<b>4.7.</b>	<b>Antitumoral .....</b>	<b>145</b>
<b>PARTIE 3 : LA GELEE ROYALE ET L'HOMME, ENTRE UTILISATION ET SOURCE D'INSPIRATION .....</b>	<b>149</b>	
<b>1. Des légendes aux études <i>in vivo</i> chez l'Homme .....</b>	<b>151</b>	
<b>1.1.</b>	<b>La gelée royale fait son apparition auprès du grand public .....</b>	<b>151</b>
<b>1.2.</b>	<b>Les effets de la gelée royale chez l'Homme .....</b>	<b>152</b>
1.2.1.	Les effets physiologiques de la gelée royale chez l'Homme .....	152
1.2.2.	Les effets indésirables : description de quelques cas .....	157
<b>1.3.</b>	<b>Le statut des produits disponibles à l'officine et l'utilisation de la gelée royale .....</b>	<b>159</b>
1.3.1.	La réglementation des compléments alimentaires et leur place à l'officine .....	159
a)	La législation des compléments alimentaires .....	159
b)	Le marché des compléments alimentaires .....	163
c)	Quelles sont les garanties attendues d'un achat en officine de compléments alimentaires ? .....	164
1.3.2.	Les produits à base de gelée royale : les conseils à l'officine.....	165
a)	Les allégations de la gelée royale : avant et après 2007.....	165
b)	Les indications et les pistes de recherches .....	167
c)	Les contre-indications.....	169

d) Les interactions médicamenteuses.....	170
1.3.3. Quelques compléments alimentaires disponibles à l'officine.....	170
a) La gelée royale pure.....	171
b) La gelée royale en mélange .....	172
<b>2. L'acide 10-hydroxy-2-décenoïque, un élément majeur d'inspiration pour la recherche ? .....</b>	<b>178</b>
2.1. Les peaux à tendance atopique .....	178
2.2. L'Hydroxydécine® .....	181
2.3. La Filaxerine® .....	182
2.4. Les produits dermo-cosmétiques inspirés par le 10H2DA .....	183
2.4.1. Ictyane® HD (Ducray) .....	183
2.4.2. Exomega® (A-Derma) .....	185
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>191</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>193</b>
<b>ANNEXE 1 : L'ATTRACTION DES ABEILLES POUR CERTAINES PLANTES EN FONCTION DU POLLEN ET DU NECTAR DISPONIBLE.....</b>	<b>205</b>
<b>ANNEXE 2 : CHARTE DE QUALITE DU GPGR.....</b>	<b>207</b>
<b>ANNEXE 3 : LES ACIDES ORGANIQUES DETECTES DANS LA GELEE ROYALE (50).....</b>	<b>217</b>
<b>ANNEXE 4 : LES GARANTIES DE LA GELEE ROYALE DE LA GAMME ARKO ROYAL® (ARKOPHARMA) .....</b>	<b>219</b>
<b>ANNEXE 5 : LISTE DES ALLEGATIONS ET LEUR STATUT .....</b>	<b>221</b>
<b>ANNEXE 6 : LA GAMME ARKO ROYAL® (ARKOPHARMA).....</b>	<b>227</b>
<b>ANNEXE 7 : ELUSANES VITALITE (NATURACTIVE) .....</b>	<b>229</b>

## Liste des abréviations

%	Pourcentage
10H2DA	Acide 10-hydroxy-2-décénoïque
3,10-DDA	Acide 3,10-dihydroxydécénoïque
9-HDA	Acide (2E)-9-hydroxydécénoïque
9-ODA	Acide (2E)-9-oxodécénoïque
AAL	Acide Aminé Libre
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFNOR	Association Française de Normalisation
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIS	Anti-inflammatoires Stéroïdiens
AJR	Apports Journaliers Recommandés
ALAT	Alanine Amino Transférase
ANC	Apports Nutritionnels Conseillés
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	ARN messager
ASAT	Aspartate Amino Transférase
ATP	Adénosine Triphosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-Vitamine K
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAT	Catalase
cf	<i>confer</i>
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CPG	Chromatographie Phase Gazeuse
CREB	<i>cAMP-response element-binding protein</i>
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
CZE	<i>Electrophorèse capillaire de zone</i>
DA	Dermatite Atopique
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DLUO	Date Limite d'Utilisation après Ouverture
DNP-KLH	<i>Dinitrophenylated keyhole limpet hemocyanin</i>
E <sub>2</sub>	17 $\beta$ -estradiol
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
ERK1/2	<i>Extracellular signal-regulated kinase 1 et 2</i>
ex	Exemple
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>

FB	Fumonisine
g	Gramme
GDNF	<i>Glial cell line-derived neurotrophic factor</i>
GM-CFU	<i>Granulocyte-macrophage colony forming unit</i>
GMS	Grandes et Moyennes Surfaces
GPGR	Groupement des Producteurs de Gelée Royale
GPX	Glutathion Peroxydase
h	Heure
Ha	Hectare
Hb	Hémoglobine
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	High Density Lipoprotein
HGPO	Hyperglycémie Provoquée <i>Per Os</i>
IDM	Infarctus Du Myocarde
IFN-γ	Interferon-Y
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
IRS	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
j	Jour
kDa	kiloDalton
kg	kilogramme
LB	Lymphocyte B
LDL	Low Density Lipoprotein
LED	Lupus Erythémateux Disséminé
Loi HPST	Loi Hôpital Patient Santé Territoire
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Lymphocyte T
Lymphocyte Th2	Lymphocyte T helper 2
m	Mètre
m/m	masse/masse
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MDA	Malondialdéhyde
mg	Milligramme
MH	<i>Mental health</i>
mL	Millilitre
mm	Millimètre
mM	Millimole
mmHg	Millimètre de mercure
MMP	Métalloprotéinases matricielles
MRJP	<i>Major Royal Jelly Proteins</i>
MSDA	Manuel Suisse des Denrées Alimentaires
NB	<i>Nota Bene</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NO	Monoxyde d'azote
PAR	Polyarthrite Rhumatoïde

pH	Potentiel Hydrogène
PKA	<i>Protein kinase A</i>
PO-SCORAD	<i>Patient oriented Severity scoring of atopic dermatitis</i>
QMP	<i>Queen mandibular pheromones</i>
ROS = ERO	<i>Reactive Oxygen Species</i> ou Espèces Réactives de l'Oxygène
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SCORAD	<i>Severity scoring of atopic dermatitis</i>
SDS-PAGE	<i>Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>
SOD	SuperOxyde Dismutase
SREB-1	<i>Sterol regulatory element-binding protein</i>
Synadiet	Syndicat National des Compléments Alimentaires
t-BOOH	<i>tert</i> -butyl hydroperoxyde
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TG1	Transglutaminase-1
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TSLP	<i>Thymic stromal lymphopoietin</i>
TTC	Toutes Taxes Comprises
UV	Ultra violet
V/V	Volume/volume
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
$\mu$ g	Microgramme
$\mu$ M	Micromole



# Liste des figures

Figure 1 : Arbre phylogénétique des hyménoptères (1) .....	31
Figure 2 : Morphologie de l'abeille (4) .....	32
Figure 3 : Schéma comparatif des genres (de gauche à droite : reine, faux-bourdon, ouvrière) [d'après (3)] .....	33
Figure 4 : Les principales glandes de l'abeille (4) .....	34
Figure 5 : Cellules en nid d'abeille (Photographie M. Babin) .....	36
Figure 6 : Exemple de ruches actuelles (Photographie M. Babin).....	37
Figure 7 : Une ruchette et ses cadres (Photographie M. Babin) .....	37
Figure 8 : Les métiers de l'abeille ouvrière (3) .....	39
Figure 9 : Danse en ronde : le butin est proche (8).....	41
Figure 10 : Danse en huit : le butin est plus lointain (8).....	42
Figure 11 : Danse en huit : information de la distance qui sépare la ruche de la source alimentaire (8), la partie b représente un zoom de l'accolade de la partie a.....	42
Figure 12 : Rythme de la danse des abeilles en fonction de la distance du butin : en ordonnée, le nombre de tours effectués en quinze secondes, en abscisse la distance en kilomètres entre le butin et la ruche (8).....	43
Figure 13 : Direction du butin en fonction de la ruche et du soleil (8).....	44
Figure 14 : Grappe d'essaimage (12).....	46
Figure 15 : Schéma temporel d'évolution des abeilles selon les genres et la nourriture .....	48
Figure 16 : Schéma morphologique d'une fleur (15).....	50
Figure 17 : Répartition des apiculteurs et des ruches en fonction des régions [d'après (25)] .....	61
Figure 18 : Catégorie socioprofessionnelle des apiculteurs selon la taille du cheptel (25) .....	62
Figure 19 : Organisation d'une ruche destinée à la production de gelée royale, vue du dessus [d'après(27)] .....	66
Figure 20 : Cadre à cellules royales (Photographie M. Babin).....	67

Figure 21 : Le greffage (28) .....	68
Figure 22 : Cellules royales (29) .....	69
Figure 23 : Composition des phases après centrifugation de la gelée royale [d'après (42)] .....	81
Figure 24 : Structure de la royalisine (45) .....	83
Figure 25 : Structure chimique du 10H2DA [d'après (32)] .....	87
Figure 26 : La composition de la gelée royale .....	98
Figure 27 : Balance entre les sources de ROS et les systèmes antioxydants (63) .....	102
Figure 28 : Implication du stress oxydant dans les pathologies .....	106
Figure 29 : Activité antioxydante (étudiée par inhibition de la peroxydation des lipides) de 4 dipeptides comparée à celles de l'acide ascorbique, de la carnosine et du tocophérol (65) .....	108
Figure 30 : Effet des 4 dipeptides sur la viabilité des cellules U937 traitées par t-BOOH (en blanc) et sans traitement par t-BOOH (en gris) .....	108
Figure 31 : Effet de la gelée royale sur l'activité métabolique cellulaire de <i>S. cerevisiae</i> (réflétée par la fluorescence) .....	110
Figure 32 : Croissance cellulaire de <i>S. cerevisiae</i> en fonction du temps et de la quantité de gelée royale mise en présence .....	111
Figure 33 : Effet de l'administration de gelée royale sur les taux de GPX, de MDA et de SOD dans le foie contaminés par la fumonisine (69) .....	112
Figure 34 : Taux de MDA, SOD, CAT, GPX, testostérone chez les rats traités par cis-platine et gelée royale [d'après (70)] .....	113
Figure 35 : Taux hépatique de MDA et activité des enzymes SOD, CAT et GPX en fonction des doses de gelée royale ingérée (71) .....	114
Figure 36 : Effet de la gelée royale sur la taux de survie de souris mâles (72) .....	115
Figure 37 : Effets de la gelée royale sur la croissance des cellules MCF-7. L'absorbance (A570) caractérise la croissance cellulaire : (A) : Les cellules sont incubées pendant 3 jours avec de la gelée royale (RJ), le contrôle est effectué par de l'E <sub>2</sub> à 10 pg/mL ; (B) : Les cellules sont incubées avec 10 pg/mL d'E <sub>2</sub> ou 1 mg/mL de gelée royale (RJ) avec (with) ou sans (without) tamoxifène à 1M pendant 3 jours (74) .....	118
Figure 38 : Effets de la gelée royale sur l'expression du gène du VEGF chez les rattes ovariectomées (OVX) dans l'utérus et le cerveau (brain). La RT-PCR a été réalisée 6h après	

l'injection sous-cutanée de 20 mg/kg de E<sub>2</sub> ou de 1 g/kg de gelée royale (RJ). Le GAPDH est un contrôle (74).....119

Figure 39 : Effet de l'administration de gelée royale sur la densité minérale osseuse (*Bone mineral density*) du tibia de ratten opérés sans ovariectomie (*Sham*) ou avec ovariectomie (*OVX*). Pendant 7 semaines, les ratten ont reçu quotidiennement 0,5 % m/m de gelée royale (+RJ-1), 2,0 % m/m de gelée royale (+RJ-2), 0,5 % m/m de gelée royale préalablement traitée par protéase (+pRJ-1), 2,0 % m/m de gelée royale préalablement traitée par protéase (+pRJ-2), 10  $\mu$  g/kg de 17  $\beta$  -estradiol (+Est), du polyéthylène glycol 400 (+Peg) [D'après (77)].....121

Figure 40 : Représentation au microscope électronique à balayage de la partie proximale du tibia des ratten, 7 semaines après l'ovariectomie et selon les traitements reçus : non ovariectomié (A), ovariectomié (B), ovariectomié et supplémenté en 17  $\beta$  -estradiol (C), ovariectomié et traité par polyéthylène glycol 400 (D), ovariectomié et supplémenté en gelée royale à 0,5 % m/m (A'), ovariectomié et supplémenté en gelée royale à 2,0 % m/m (B'), ovariectomié et supplémenté en gelée royale à 0,5 % m/m traitée par protéase (C'), ovariectomié et supplémenté en gelée royale à 2,0 % m/m traitée par protéase (D'). D'après (77). .....122

Figure 41 : Structure de la paroi des bactéries Gram + (81) .....123

Figure 42 : Structure de la paroi des bactéries Gram - (81) .....124

Figure 43 : Modèle "barrel stave" (81).....125

Figure 44 : Modèle "pores toroïdaux" (81) .....125

Figure 45 : Modèle "carpet" (81) .....126

Figure 46 : Antibiogrammes de l'effet de la royalisine sur plusieurs souches bactériennes : *Bacillus subtilis* (A) et 3 souches de *Paenibacillus larvae larvae* (B, C, D). Pour les antibiogrammes A, B, C, la concentration des spots en royalisine : 108  $\mu$  g/mL (1), 54  $\mu$  g/mL (2), 27  $\mu$  g/mL (3), 5,4  $\mu$  g/mL (4) ; en tétracycline 50  $\mu$  g/mL (5). Pour l'antibiogramme D, la concentration des spots en royalisine : 108  $\mu$  g/mL (1), 54  $\mu$  g/mL (2), 270  $\mu$  g/mL (3), 5,4  $\mu$  g/mL (4) ; en Tris-HCl 0,2 M (5) (solvant de la royalisine) ; en tétracycline 50  $\mu$  g/mL (6). D'après (83). .....128

Figure 47 : Inhibition de la croissance fongique de *Botrytis cinerea* par la royalisine à 27  $\mu$  g/mL (A) et à 135  $\mu$  g/mL (B). Le contrôle sans antifongique est visible en C et avec du peroxyde d'hydrogène à 17  $\mu$  g/mL en D (83) .....128

Figure 48 : Détermination de l'hydrophobicité membranaire, reflet de son intégrité, par mesure de son adhésion cellulaire à l'hexadécane en fonction du traitement : royalisine (*Racc-royalisin*), nisine (*nisin*), contrôle négatif (*Blank*) (84) .....130

Figure 49 : Effet de la royalisine sur la membrane cellulaire des bactéries Gram +, par mesure de l'absorbance à 260 nm, en fonction du temps et en comparaison à l'effet de la nisine (84).....130

Figure 50 : L'immunité innée (86) .....	134
Figure 51 : Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages en fonction de la quantité de gelée royale (88).....	136
Figure 52 : Effet de la MRJP3 sur le taux de production de IL-2, IL-4 et IFN- $\gamma$ par les lymphocytes CD4 $^{+}$ (94) .....	138
Figure 53 : Augmentation de l'expression de l'ARNm du GDNF en fonction du nombre de jours de nourriture avec de la gelée royale (en blanc : J0 ; en gris : J3 ; en noir : J10) (103) .....	142
Figure 54 : Temps d'immobilité des souris ayant subi un stress (en gris) et non stressée (en blanc) selon les traitements reçus (vehicle = contrôle négatif ; HDEA = 10H2DA) (105) 144	
Figure 55 : Effets du traitement par la gelée royale à différentes doses durant 23, 28 et 33 jours consécutifs (la tumeur (EAT) est inoculée au 20 <sup>ème</sup> jour de traitement par gelée royale), sur le nombre de GM-CFU de la moelle osseuse de souris auxquelles on a inoculé des cellules de sarcome ascitique d'Ehrlich ( <i>days after EAT inoculation</i> : nombre de jours après inoculation de cellules de sarcome ascitique d'Ehrlich) (107).....	146
Figure 56 : Effet de la gelée royale sur le développement des cellules MCF-7 (108)...	147
Figure 57 : Glycémie des volontaires à t0, t1h et t2h par rapport à l'ingestion de glucose (en noir : sans administration préalable de gelée royale, en gris : avec administration préalable de 20g de gelée royale) (117) .....	156
Figure 58 : Répartition du chiffre d'affaire TTC du marché des compléments alimentaires en 2013 (VPC : Vente par correspondance, GMS : Grandes et moyennes surfaces) (133) .....	163
Figure 59 : Monographies de l'Apiserum® Fort dans le dictionnaire Vidal de 2003 (à gauche) et de 2015 (à droite) .....	166
Figure 60 : Arko Royal® 100 % Gelée Royale Bio.....	171
Figure 61 : Arko Royal® Dynergie .....	172
Figure 62 : Arko Royal® Gelée Royale 1000 mg.....	173
Figure 63 : Arko Royal® Gelée Royale Bio 1500 mg .....	173
Figure 64 : Arko Royal® Gelée Royale & Miel de Manuka.....	174
Figure 65 : Arko Royal® Préparation à base de Gelée Royale lyophilisée Ferments lactiques + Vitamine D3 (Adulte).....	174
Figure 66 : Arko Royal® Préparation à base de Gelée Royale lyophilisée + Ferments lactiques + Vitamine D3 (Enfant) .....	175

Figure 67 : Arko Royal® Sirop Bio .....	175
Figure 68 : Elusanes Gelée royale .....	176
Figure 69 : Elusanes Gelée royale 1500 mg.....	176
Figure 70 : Elusanes Vitalité .....	177
Figure 71 : Structure de l'épiderme et processus de cornification (139) .....	179
Figure 72 : Effets de l'Hydroxydécine® (HD) à différentes concentrations (17, 50 et 100 $\mu$ M) sur l'expression de l'ARNm de filaggrine. Contrôle négatif ( <i>Control</i> ), contrôle positif ( <i>Calcium</i> ) (141) .....	181
Figure 73 : Effets de l'Hydroxydécine® (HD) à différentes concentrations (17 $\mu$ M, 50 $\mu$ M, 100 $\mu$ M) sur les quantités d'involucrine ( <i>involucrin</i> ), de filaggrine ( <i>filaggrin</i> ) et de TG1 produites. Contrôle négatif ( <i>Control</i> ), contrôle positif ( <i>Calcium</i> ), contrôle en cours de processus : <i>TATA-box binding protein (TBP)</i> (141) .....	182
Figure 74 : Gamme Ictyane® HD (Ducray) .....	184
Figure 75 : Effet de l'Hydroxydécine® sur l'hydratation de la peau après xérose induite par les rayons UV (141) .....	185
Figure 76 : Exomega® D.E.F.I. : Baume et crème émollients.....	186
Figure 77 : Exomega® D.E.F.I. : Huile nettoyante et bain apaisant .....	186
Figure 78 : Tolérance et sensibilisation de la crème Exomega® (142) .....	187
Figure 79 : Impact de l'application bi-quotidienne de crème Exomega® sur la sévérité de la dermatite atopique (mesurée par le SCORAD et le PO-SCORAD) (142) .....	188
Figure 80 : Impact des produits de la gamme Exomega® sur la dermatite atopique et ses symptômes associés (142).....	189



# Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition du pollen (3,19) .....	54
Tableau 2 : Teneur en eau de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : pourcentage moyen (masse/masse) ; - : non renseigné).....	75
Tableau 3 : Teneur en glucides de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse ; - : non renseigné).....	77
Tableau 4 : Teneur en protéines de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse, - : non renseigné).....	79
Tableau 5 : Teneur en acides aminés libres de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse) .....	80
Tableau 6 : Abréviations des acides aminés [d'après (46)] .....	83
Tableau 7 : Séquences des acides aminés des différentes jelleines (49) .....	84
Tableau 8 : Teneur en lipides de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse, - : non renseigné).....	85
Tableau 9 : Teneur en 10H2DA de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse ; - : non renseigné).....	88
Tableau 10 : Apports journaliers recommandés (AJR) en vitamines selon l'arrêté du 24 février 2010 modifiant l'arrêté du 3 décembre 1993 portant application du décret n° 93-1130 du 27 septembre 1993 concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires (57).....	90
Tableau 11 : Les vitamines B, leurs rôles et les conséquences de leur carence (58,59)	90
Tableau 12 : Teneur en vitamine B1 de la gelée royale .....	91
Tableau 13 : Teneur en vitamine B2 de la gelée royale .....	92
Tableau 14 : Teneur en vitamine B3 de la gelée royale .....	92
Tableau 15 : Teneur en Vitamine B5 de la gelée royale .....	93
Tableau 16 : Teneur en vitamine B6 de la gelée royale .....	94
Tableau 17 : Teneur en vitamine B8 de la gelée royale .....	94
Tableau 18 : Teneur en vitamine B9 de la gelée royale .....	95
Tableau 19 : Quantité de minéraux dans la gelée royale.....	96
Tableau 20 : Composition de la gelée royale .....	96

Tableau 21 : Les radicaux libres oxygénés impliqués dans le stress oxydant.....	100
Tableau 22 : Spectre antibiotique et CMI (MIC) pour chaque jelleine (49).....	132
Tableau 23 : Synergie du potentiel antibactérien des jelleines en association avec les temporines (ICB : Inhibition de la croissance bactérienne en pourcentage) (48) .....	133

## Introduction

Depuis la nuit des temps, l'abeille mellifère fascine l'Homme : au cœur d'une société hiérarchisée et organisée de façon optimale, ses mystères ont longtemps (et encore aujourd'hui) intrigué. L'abeille est également admirée pour son ardeur au travail et ses bienfaits pour l'Homme au travers des divers produits de la ruche qu'elle fabrique (miel, propolis,...).

Mais le rôle des abeilles ne se limite pas à la production de miel. Véritables actrices de nombreuses pollinisations des cultures et plantes sauvages, les abeilles ont un rôle économique central dans l'agriculture pour la survie et le développement de la flore. La prise de conscience de leur rôle indispensable et la décroissance des effectifs d'abeilles inquiètent.

De façon générale, les produits issus de la ruche sont considérés comme source de santé. La tendance actuelle du « retour à la nature » place les abeilles et les produits de la ruche comme une alternative pour « se soigner ». Parmi les produits de la ruche, la gelée royale est réputée pour de nombreuses propriétés. On peut alors se questionner sur la légitimité des vertus attribuées à celle-ci : uniquement consommée dans la ruche par la reine dont la longévité et la fécondité impressionnent, aurait-elle des effets semblables pour un Homme qui en consommerait ?

La première partie détaillera la biologie de l'abeille et l'organisation de la vie dans la ruche ainsi que l'Histoire de sa relation avec l'Homme au travers de l'apiculture. Cette introduction s'attachera à comprendre l'origine de la gelée royale. La seconde partie sera consacrée à dresser le portrait de la gelée royale, d'un point de vue qualitatif et quantitatif. De sa composition découlent des propriétés pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* chez l'animal dans divers domaines. Enfin, la troisième partie de ce propos commenterà l'utilisation humaine de la gelée royale, brute, et de celle d'un de ses composés particuliers, l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque. Il sera évoqué notamment quelques produits disponibles à l'officine, leur législation et leurs recommandations d'utilisation.



## **Partie 1 : L'origine de la gelée royale et sa récolte**



## 1. L'abeille

### 1.1. La classification systématique de l'abeille

L'abeille, insecte, appartient, tout comme la guêpe et la fourmi à l'ordre des Hyménoptères (signifiant « ailes membraneuses », du grec *hymen*, « membrane » et *pteron* « aile ») (Figure 1). Elle dépend, de par sa taille et la présence d'un aiguillon, du sous-ordre des Apocrites et de l'infra-ordre des Aculéates. Les abeilles au sens large, se distinguent des guêpes (superfamille des *Vespoïdea*) et forment la superfamille des *Apoïdea*. Au sein de celle-ci, l'abeille appartient à la famille des *Apidae* et à la sous-famille des *Apinae* grâce à son caractère social. Le genre qui nous intéressera par la suite est *Apis*, social et producteur de miel, et particulièrement l'espèce *mellifera*, domestique. La suite de ce propos concernera exclusivement cette dernière (1-3).

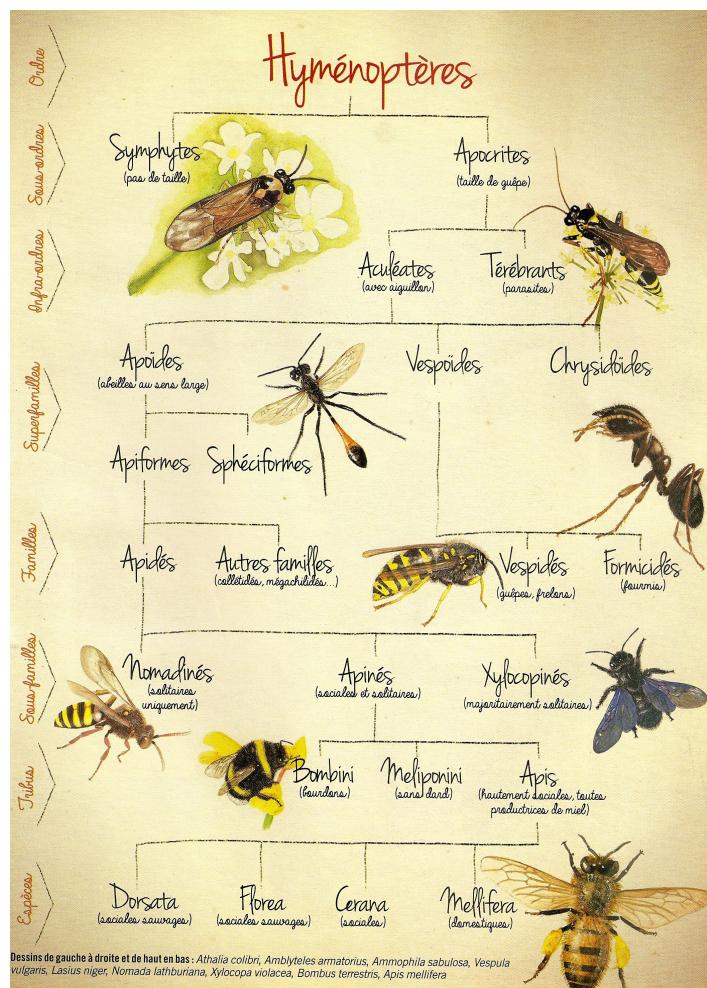


Figure 1 : Arbre phylogénétique des hyménoptères (1)

## 1.2. Sa morphologie

Le corps d'*Apis mellifera*, l'abeille domestique, est recouvert d'une cuticule dure. Cette dernière est divisée en trois parties : la tête, le thorax et l'abdomen, toutes velues, qui forment l'exosquelette (Figure 2).

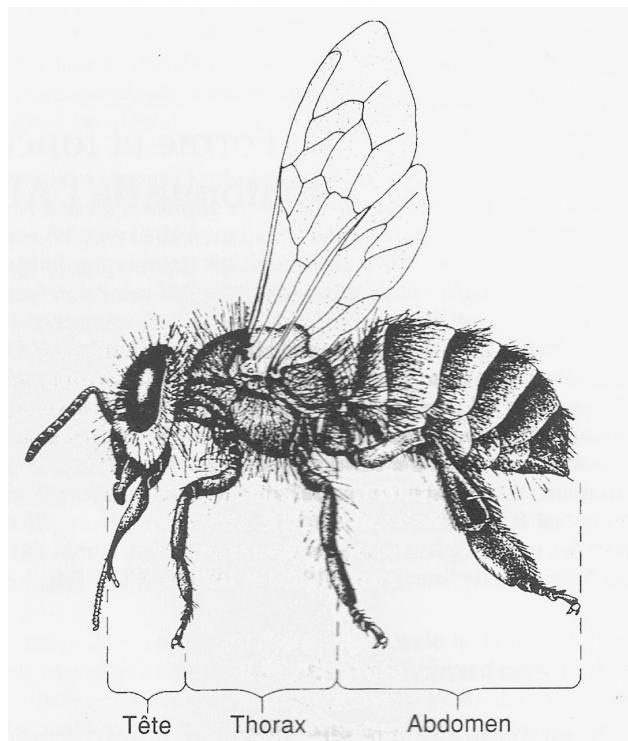


Figure 2 : Morphologie de l'abeille (4)

- La tête : De forme ovoïde, elle comporte deux yeux et trois ocelles qui permettent de repérer les variations de luminosité, ainsi que deux antennes et des pièces buccales. La tête est également le siège des glandes hypopharyngiennes, labiales et mandibulaires, dont la présence est très importante pour la suite de ce propos.
- Le thorax : Il fait suite à la tête. Il est porteur de l'appareil locomoteur, c'est-à-dire des trois paires de pattes et des deux paires d'ailes. C'est également à ce niveau que s'abouchent les stigmates de l'appareil respiratoire.
- L'abdomen : Il est composé de sept segments reliés entre eux par une membrane intersegmentaire plus ou moins mobile, qui permet selon les besoins, d'étendre ou de resserrer les segments. L'abdomen comprend sept paires de stigmates, qui permettent chez l'ouvrière la production de cire (glandes cirières) et de phéromones

(glande de Nasonov). L'abdomen se termine par l'aiguillon, partie externe de l'organe venimeux, possédé seulement par la reine et les ouvrières. Cette partie de l'insecte contient notamment le système respiratoire ainsi que les systèmes digestif et reproducteur.

On distingue parmi les abeilles, des caractéristiques propres aux genres (Figure 3). Ainsi on différencie la reine dont le corps est plus allongé, de l'ouvrière, plus légère. Le mâle, appelé faux-bourdon, est plus lourd et plus trapu que les femelles. Par ailleurs, il ne possède pas d'aiguillon (2,5).

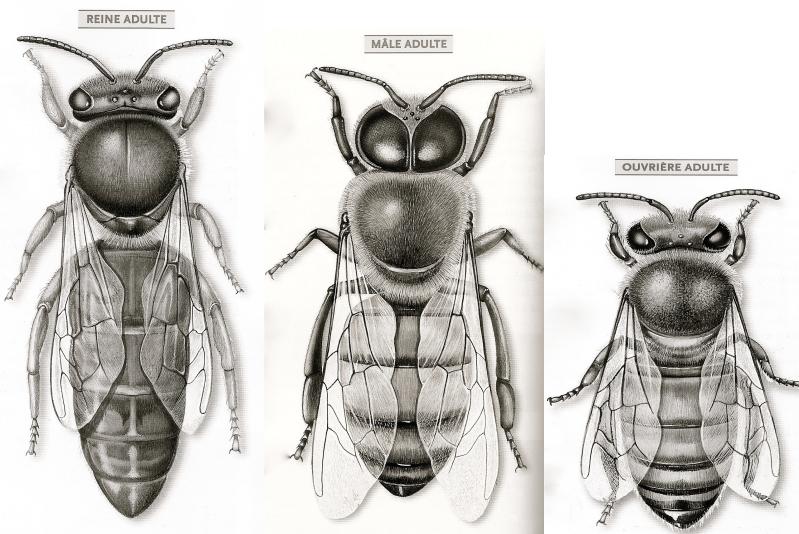


Figure 3 : Schéma comparatif des genres (de gauche à droite : reine, faux-bourdon, ouvrière) [d'après (3)]

Une reine pèse en moyenne 200 mg et mesure 17 mm de long, une ouvrière pèse 125 mg et mesure 12 mm de long tandis qu'un mâle pèse environ 230 mg pour 16 mm de long (6).

### 1.3. Le système glandulaire

Par définition, une glande est un « organe principalement constitué de cellules spécialisées qui secrètent des substances spécifiques » (7). Chez l'abeille, elles ont plusieurs grandes fonctions, notamment la transformation des denrées alimentaires, la production de cire, la communication entre individus et la défense.

On distingue principalement 8 types de glandes exocrines (Figure 4) :

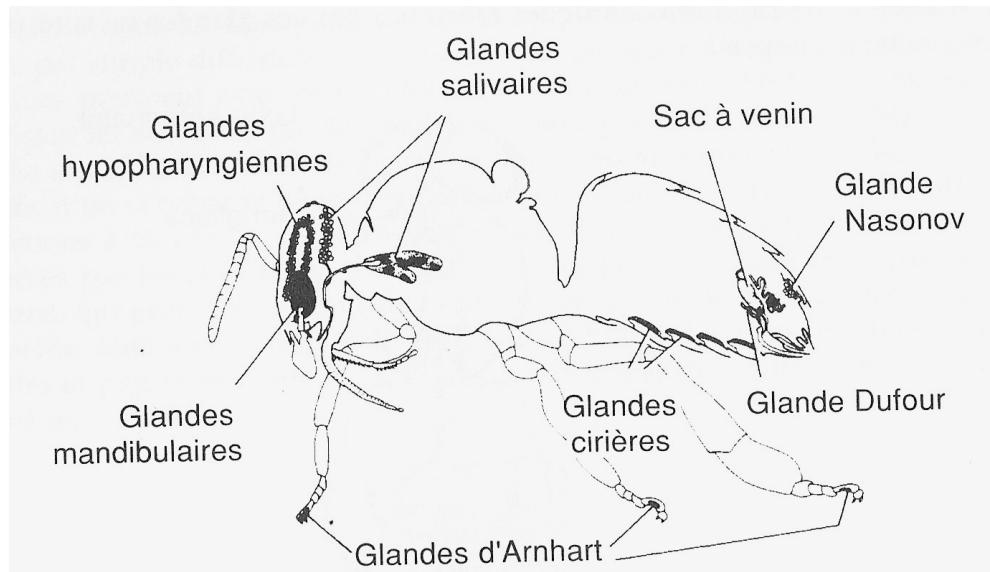


Figure 4 : Les principales glandes de l'abeille (4)

- Les glandes labiales : Elles sont de plusieurs types, l'ensemble formant les glandes salivaires. La première, appelée glande post-cérébrale, appartenant à la tête, sécrète une substance lipophile à base d'hydrocarbures, probablement utilisée à des fins de reconnaissance chimique. La seconde, la glande thoracique, déverse dans la bouche, à la base de la langue, ses sécrétions aqueuses permettant ainsi la digestion des aliments (par l'action de diastases) et le ramollissement de la nourriture solide comme le pollen.
- Les glandes hypopharyngiennes : Uniquement présentes chez les ouvrières, elles sécrètent la gelée royale chez les jeunes abeilles, les nourrices. Les sécrétions sont déversées dans la bouche de l'abeille qui peut alors nourrir le couvain. Chez les abeilles plus vieilles, ces glandes sécrètent des enzymes impliquées dans la fabrication du miel.
- Les glandes mandibulaires : Elles sont situées dans la tête à proximité des mandibules. Elles sont particulièrement développées chez les ouvrières qui nourrissent le couvain (défini plus loin). Elles sécrètent majoritairement l'acide 10-hydroxy-2-décenoïque (4). La sécrétion de ces glandes permet également aux abeilles plus âgées de manipuler la cire et la propolis en les ramollissant pour ensuite les travailler (6). Selon d'autres sources, les glandes mandibulaires produiraient aussi une substance d'alarme en cas de danger, le 2-heptanone (4). Elles sont, chez la

reine, à l'origine des phéromones, substances chimiques « induisant un comportement ou un développement particulier chez les autres individus de la même espèce » (cf 3.3) (7).

- Les glandes cirières : Elles sont uniquement présentes chez les ouvrières, entre les segments de la partie abdominale. Les plaquettes de cire (environ 0,5 mm d'épaisseur) produites par les cellules cérifères sont récupérées par les pattes de l'abeille, acheminées à la bouche puis mastiquées et ramollies avant d'être modelées pour la construction des cellules (6).
- La glande de Nasonov : Située sur le dernier segment abdominal, elle libère sa production lorsque l'abeille ouvre son canal odoriférant, relève son abdomen et bat des ailes. La composition de la sécrétion, à base de géraniol, d'acide néroliique et de farnésol, est odoriférante et serait notamment utilisée dans l'orientation, le repérage de l'entrée de la colonie et le marquage des fleurs visitées (4).
- Les glandes d'Arnhart : Positionnées à l'extrémité des pattes, elles sécrètent une substance ressemblant à la cire, permettant aux abeilles de ne pas glisser et de laisser une emprunte sur les fleurs visitées.
- La glande de Dufour : Chez la reine, elle serait à l'origine de la production de phéromones dont le rôle reste partiellement inconnu et dont on suppose qu'elles ont une fonction dans la reconnaissance des œufs par les ouvrières (3).
- Le sac à venin relié à l'aiguillon : Uniquement présent chez les femelles, la sécrétion est synthétisée et stockée dans le sac à venin. Le venin est extériorisé par le dard au moment de la piqûre. Le venin est composé entre autres de mellitine, un peptide activateur des phospholipases A2 à l'origine de la réaction inflammatoire et d'apamine, un peptide agissant sur le système nerveux en bloquant les canaux potassiques (3).

Le fonctionnement optimal des glandes est lié à l'alimentation, ainsi une abeille recevant du miel et du pollen de qualité en quantité nécessaire aura des glandes fonctionnelles. A titre d'exemple, il faudrait 8,4 kg de miel pour fabriquer 1 kg de cire.

## 2. La ruche, habitat de l'abeille

### 2.1. L'organisation de la vie dans la ruche

L'abeille est un animal vivant en société. Dans une ruche, habitat d'une colonie, on peut compter, selon le stade de développement, la saison et la taille de celle-ci, de 20 000 à 80 000 individus. On distingue 3 castes au sein de cette société : l'unique reine, les faux-bourdons au nombre de 1000 à 4000, les ouvrières composant le reste de la population (5). Du fait du très grand nombre d'individus vivant à l'intérieur d'une ruche, la colonie y est extrêmement structurée et hiérarchisée afin d'assurer sa survie et son développement. Chaque individu a un rôle précis. Ainsi, la reine est la seule entité capable de pondre, assurant alors la pérennité de la colonie : elle le fait d'ailleurs de manière prolifique (jusqu'à 2000 œufs par jour en pleine saison). Les mâles, quant à eux, ont pour mission de féconder la reine. Enfin, les ouvrières sont responsables de toutes les tâches permettant la survie et le développement de la colonie (5).

### 2.2. La ruche, habitat de la colonie

Quand on évoque le terme de ruche, qui n'a pas en tête l'image des fameux nids d'abeille ? Ces cellules (Figure 5) sont hexagonales et parfaitement calibrées et de volume rigoureusement équivalent. Bâties par des ouvrières, telles des architectes d'une précision exemplaire, elles ont une forme idéale pour le développement des larves tout en permettant un gain maximal de volume et de matériaux (8).



Figure 5 : Cellules en nid d'abeille (Photographie M. Babin)

La ruche ou le tronc d'arbre abritant la colonie n'est qu'une protection extérieure. Ce sont les abeilles qui « aménagent » l'intérieur avec les cellules dites « en nids d'abeille ». Le rôle de l'apiculteur est alors de mettre à disposition d'une colonie une ruche la protégeant, permettant un aménagement intérieur adéquat et facilitant la récolte des produits de la ruche. Bien que les formes de ruches aient évoluées avec l'Histoire, les ruches utilisées aujourd'hui datent du milieu du XIXème siècle (Figure 6). Pour la décrire succinctement, la ruche est une grande caisse de bois dont le couvercle peut s'ôter (Figure 7), à l'intérieur de laquelle on suspend des cadres de bois où les abeilles construisent leurs nids ou rayons à miel. Les cadres de bois étant amovibles, l'apiculteur peut les enlever de la ruche, par exemple pour récolter le miel, sans détruire l'organisation interne de la colonie.



Figure 6 : Exemple de ruches actuelles (Photographie M. Babin)



Figure 7 : Une ruchette et ses cadres (Photographie M. Babin)

Les cellules peuvent avoir différentes fonctions. Certaines, au centre du nid, abritent les formes immatures, à savoir œufs, larves et pupes (ou nymphes). L'ensemble est appelé le couvain. Ensuite, les cellules à proximité du couvain sont utilisées pour entreposer le pollen. Les autres cellules stockent le miel fabriqué par les ouvrières.

### 3. La vie des abeilles

#### 3.1. Les métiers d'une abeille ouvrière

L'ouvrière vit en moyenne 6 semaines. Durant son existence, elle exerce plusieurs métiers à tour de rôle. Tout d'abord la jeune ouvrière a pour mission de nettoyer les cellules d'élevage qui accueilleront les prochains œufs. A partir de son quatrième jour de vie, l'ouvrière peut nourrir le couvain par régurgitation de pollen et de miel enrichis de sécrétions des glandes hypopharyngées. En effet, les abeilles plus âgées qui sortent butiner, rapportent à la ruche leur récolte, qu'elles régurgitent dans la bouche des abeilles restées à la ruche. Les abeilles procèdent à un système de relais par régurgitation du nectar récolté qui, par maturation dans la poche stomachale de chaque abeille, se transforme peu à peu en miel. Ces glandes s'épuisent vers le dixième jour de vie mais les glandes cirières deviennent alors matures, l'ouvrière devient architecte et participe à la construction et à la réparation des cellules. C'est à ce moment que l'ouvrière fait son premier vol et sort de la ruche afin de reconnaître les environs. Au cours de la dizaine de jours qui suit, l'abeille reste encore à l'entrée de la ruche pour « réceptionner » la récolte des butineuses. L'abeille est alors en mesure de quitter le nid et de butiner. La butineuse est en quête de pollen, riche en protéines, de propolis, suc épais et collant issu des troncs d'arbre. Elle l'utilise notamment pour renforcer l'architecture de la ruche et l'isoler. L'ouvrière travaille jusqu'à sa mort ; son espérance de vie étant inversement proportionnelle à la charge de travail effectuée, une ouvrière vit 5 semaines en été et peut vivre jusqu'à 6 mois en saison creuse (2).

La Figure 8 montre l'emploi du temps d'une ouvrière pendant les quelques jours de son existence, retraçant diverses tâches déjà évoquées ainsi que d'autres tâches. La jeune ouvrière débute sa vie en veillant à la reproduction de la colonie, elle nettoie les cellules, nourrit les larves, se charge d'operculer les cellules des larves matures et de prodiguer des soins à la reine. Dans un second temps, l'ouvrière a pour tâches de participer à l'organisation

de la colonie en alimentant les adultes, en ventilant la ruche pour maintenir une température idéale et en construisant et en réparant les cellules. Elle se rapproche ensuite du monde extérieur en réceptionnant les récoltes des butineuses et en stockant nectar et pollen dans la ruche. Ce n'est qu'à la fin de sa vie qu'elle peut enfin sortir pour garder, surveiller, protéger la colonie des prédateurs et butiner.

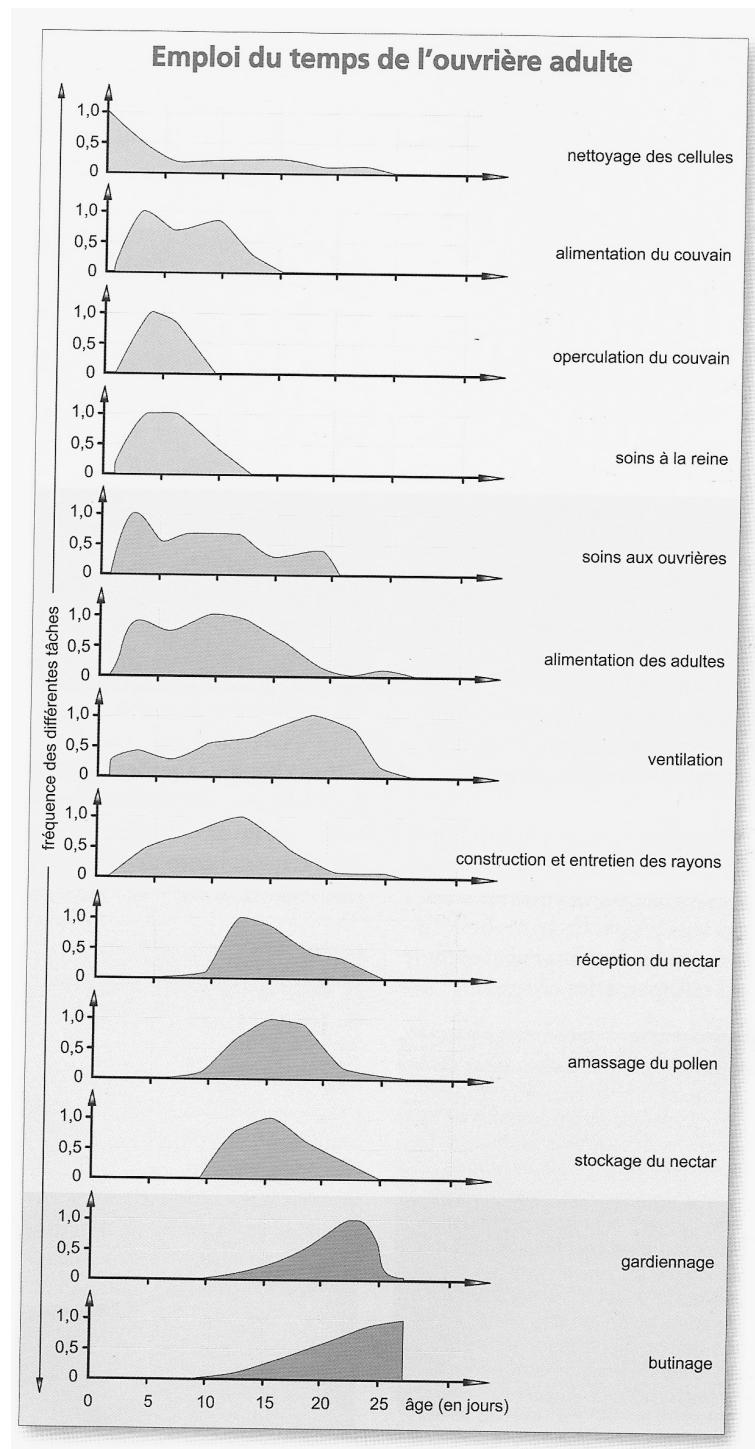


Figure 8 : Les métiers de l'abeille ouvrière (3)

### 3.2. Le rôle des faux-bourdons

Les faux-bourdons n'ont qu'un seul rôle reconnu, celui de la reproduction lors du vol nuptial d'une reine vierge. Considérés comme « fainéants », ils ne participent à aucune tâche dans la colonie. Quelques jours après leur naissance, ils prennent leur envol pour reconnaître leur environnement, mais il leur arrive de se tromper de colonie au retour. Ils seront acceptés dans une nouvelle colonie à condition que les vivres y soient suffisants. Leur nomadisme permet ainsi le brassage génétique lors de la fécondation, au singulier puisque celle-ci se solde pour le mâle par la perte de ses organes génitaux et donc sa mort inévitablement. Ils vivent comme des parasites dans la ruche mais à partir du moment où les ressources alimentaires se font plus rares, ils sont chassés ou tués, c'est pourquoi il n'y a pas de mâles dans les colonies l'hiver (3).

### 3.3. La vie de la reine

A sa naissance, la nouvelle reine, c'est-à-dire la première nymphe née issue des cellules royales, tue toutes les nymphes qui auraient potentiellement été reine. Cette opération quelque peu cruelle permet à la nouvelle reine de régner seule sur la ruche. C'est pour cette raison qu'il n'y a jamais plusieurs reines dans une même ruche.

Dans les jours qui suivent sa naissance, la reine s'attèle à sa seule fonction dans la ruche : la ponte. En effet, celle-ci est fécondée lors de son vol nuptial et peut alors débuter son œuvre dans la ruche et ce, toute sa vie durant. Il faut noter que la reine est fécondée par plusieurs mâles durant son vol nuptial qui ne se produit qu'une fois dans sa vie. Elle stocke les semences mâles dans sa spermathèque, qui lui permettra de pondre des œufs fécondés durant toute sa vie. Accompagnée de sa cour composée d'une dizaine d'abeilles, la reine inspecte la propreté de la cellule en y plongeant la tête, puis se retourne et y dépose son œuf. La reine cesse tout de même de pondre chaque année pendant l'hivernage, qui correspond à l'arrêt de l'activité dans la ruche (cf 3.7 de la Partie 1).

Lorsqu'elle pond, la reine a l'extraordinaire faculté de déterminer le sexe de la larve. Elle peut, en effet, décider d'ouvrir son canal séminal et de féconder ses ovocytes. Si tel est le cas, l'œuf donnera naissance à une ouvrière, si non, un faux-bourdon naîtra. La reine régule donc la proportion de mâles et de femelles dans la ruche, celle-ci ayant

principalement besoin d'ouvrières donc de femelles. Le ratio est 2000 mâles pour 60 000 ouvrières environ.

### 3.4. La communication entre individus

La société des abeilles est extrêmement structurée comme exposé précédemment. Cette organisation et cette coordination de près de 50 000 individus sont donc régies par une communication intense et indispensable. Les abeilles possèdent des capacités de communication et d'orientation parmi les plus développées chez les insectes sociaux. Elles transmettent la localisation des sources alimentaires, signalent les dangers, marquent les fleurs déjà visitées. Par ailleurs, les phéromones, médiateurs chimiques permettant aux membres d'une même espèce de communiquer entre eux, participent aux échanges entre abeilles. Par exemple, la reine assoit ainsi sa supériorité grâce à des phéromones qui lui sont propres.

#### 3.4.1. La danse des abeilles

Karl von Frisch fut l'un des premiers à décrire la danse des abeilles (8) : une butineuse ayant trouvé une source de nourriture à l'extérieur de la ruche rapporte son butin et effectue une danse devant ses congénères. Si la danse est une ronde (Figure 9), elle indique que le butin est dans les environs de la ruche (50 m).

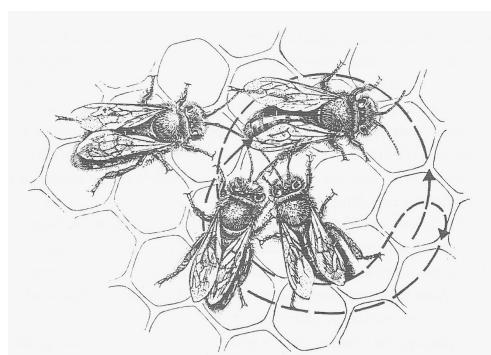


Figure 9 : Danse en ronde : le butin est proche (8)

Certaines abeilles effectuent une danse frétillante (Figure 10), localisant une source de nourriture plus lointaine (100 m). Il s'agit d'une danse en huit : une ligne droite sur une certaine distance puis un demi-cercle pour revenir à son point de départ puis de nouveau la

ligne droite et un demi-cercle de l'autre côté pour revenir encore une fois à son point de départ.

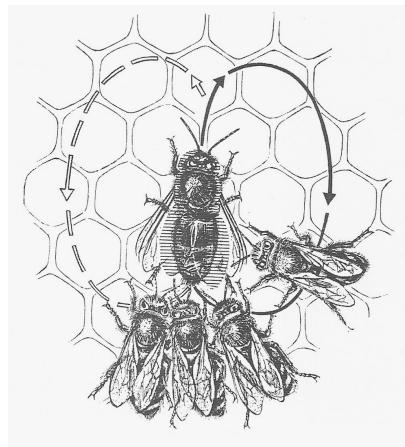


Figure 10 : Danse en huit : le butin est plus lointain (8)

Durant la ligne droite, Karl von Frisch a observé de rapides oscillations de la pointe de l'abdomen. Par ailleurs, l'abeille qui danse émet un bourdonnement audible pour l'Homme. Le bourdonnement et l'oscillation se superposent mais ne sont pas forcément en phase (Figure 11).

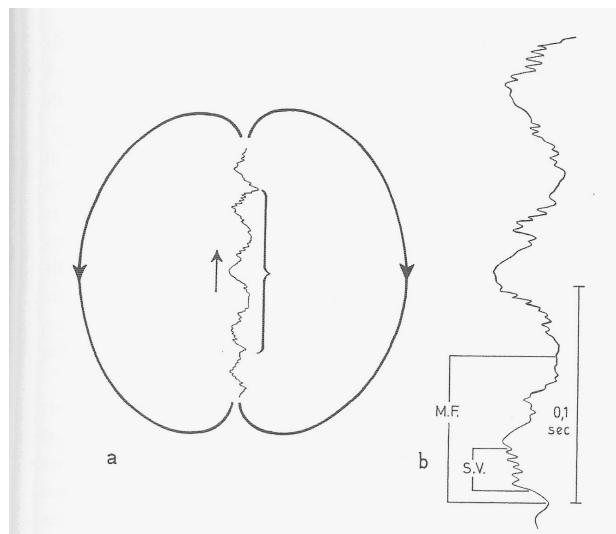
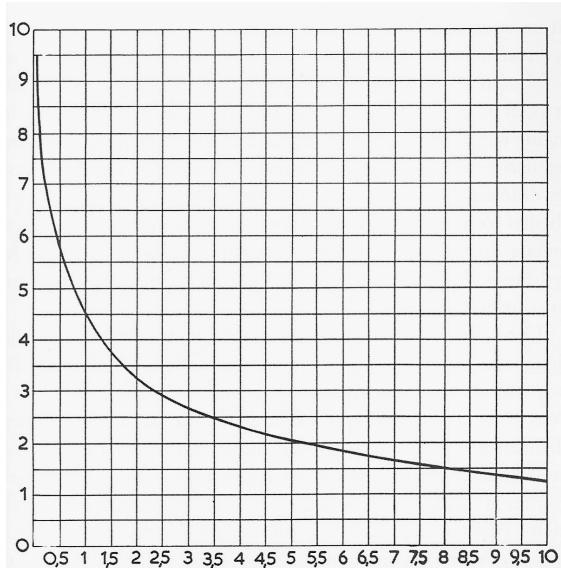


Figure 11 : Danse en huit : information de la distance qui sépare la ruche de la source alimentaire (8),  
la partie b représente un zoom de l'accolade de la partie a

Les abeilles pouvant butiner jusqu'à plusieurs kilomètres à la ronde, la danse frétilante doit être informative quant à la distance à parcourir. Pour ce faire, plus la distance sera

élevée au départ de la ruche, plus le nombre de boucles effectuées par l'abeille dansante sera diminué et plus la ligne droite sera longue. A *contrario*, plus la distance est courte, plus l'abeille fait des boucles rapides avec une ligne droite courte (Figure 12). Finalement, Karl von Frisch a démontré que plus que la distance, c'est le temps de vol ou la dépense énergétique qui est indiqué par la danse frétilante. Ainsi, pour une même distance mais avec un vent défavorable, l'abeille danse plus lentement.



**Figure 12 : Rythme de la danse des abeilles en fonction de la distance du butin : en ordonnée, le nombre de tours effectués en quinze secondes, en abscisse la distance en kilomètres entre le butin et la ruche (8)**

La danse frétilante n'indique pas que la distance à parcourir, elle donne également la direction à suivre. En effet, la danse est orientée et forme un angle avec les rayons du soleil. Ainsi, si le soleil est dans l'alignement avec le butin, la ligne droite de la danse frétilante se fera vers le haut. Si le soleil forme un angle de 60° avec le butin à partir de la ruche, la ligne droite de la danse sera décalée de 60° par rapport à la verticale (Figure 13). Et ainsi de suite...

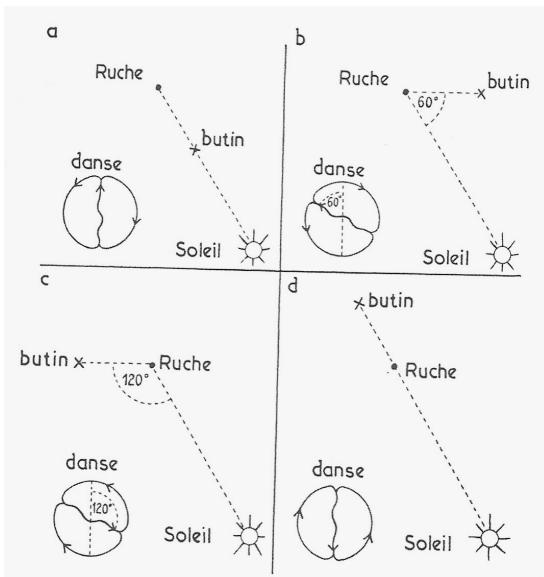


Figure 13 : Direction du butin en fonction de la ruche et du soleil (8)

### 3.4.2. Les phéromones

Produites par chaque individu de la ruche, les phéromones sont la base de la communication chez les abeilles. Selon le statut de chacun, les phéromones produites diffèrent. Les ouvrières synthétisent plus particulièrement des phéromones impliquées dans l'orientation, l'alarme et la défense. La reine, individu qui nous intéresse, produit des substances propres à elle-même et à sa fonction.

Ces médiateurs chimiques sont retrouvés dans diverses glandes dont les glandes mandibulaires, la glande de Dufour, les glandes tergales ainsi que dans les fèces de la reine. Bien que toutes les fonctions des phéromones ne soient pas clairement identifiées, on suppose qu'elles sont impliquées dans les fonctions suivantes :

- **L'inhibition de l'essaimage et de l'élevage de reine**

La source principale de phéromones provient des glandes mandibulaires. Les *Queen Mandibular Pheromones* (QMP) attirent les ouvrières auprès de la reine. Léchant son abdomen, elles s'imprègnent de phéromones qu'elles disséminent ensuite dans la ruche. La composition des QMP est en grande partie faite d'acide (2E)-9-oxodécenoïque (9-ODA), d'acide (2E)-9-hydroxydécenoïque (9-HDA), d'acide 10-hydroxy-2-décenoïque (10H2DA), de p-hydroxybenzoate et de 4-hydroxy-3-méthoxyphénylethanol. Ces composants varient

quantitativement selon que la reine est vierge ou fécondée. Ainsi, vierge, elle produit plus d'acide (2E)-10-hydroxydécenoïque, attirant les faux-bourdons. Fécondée, le complexe phéromonal, moins riche en 10H2DA inhibe le développement ovarien des ouvrières et l'élevage de nouvelles reines. Par ailleurs, les ouvrières qui visitent les cellules de pupes royales disséminent par contact des phéromones qui inhibent la production de cellules royales. La production de phéromones indique de ce fait à l'ensemble de la ruche que la reine est en bonne santé et féconde. Si la fécondité de celle-ci, par exemple vieillissante, venait à décroître, la composition des phéromones serait alors probablement amenée à être modifiée. Le comportement des ouvrières changerait afin d'amorcer un élevage royal en vue de remplacer la reine (4,9–11).

La combinaison des sécrétions des glandes mandibulaires et des glandes tarsales d'Arnhart inhibe la construction de cellules alors que ces sécrétions séparées ne peuvent induire le même effet (4).

- **L'inhibition du développement des ovaires des abeilles ouvrières**

En présence de la reine, le développement des ovaires des ouvrières est inhibé. Le 9-ODA serait entre autres impliqué dans ce phénomène. Toujours est-il qu'en l'absence de reine, l'inhibition phéromonale ne s'exerce plus et des ouvrières voient leurs ovaires se développer. Elles se mettent à pondre afin de débuter un élevage royal (4).

Une autre glande serait à l'origine de phéromones confortant la reine dans son rôle : la glande de Dufour. Présente chez la reine et l'ouvrière, cette glande produit, entre autres, des phéromones de marquage des œufs. La composition de sa sécrétion diffère chez l'ouvrière (à base de n-alakanes impairs) par rapport à la reine (esters à longue chaîne). Ces sécrétions royales sont retrouvées à la surface des œufs pondus par la reine, elles permettraient de distinguer la ponte royale de la ponte des rares ouvrières fertiles. Il a été montré que la glande de Dufour des ouvrières séparées de la reine, ne recevant donc pas de phéromones royales, produit des phéromones aux caractéristiques royales (esters à longue chaîne), parallèlement au développement de leurs ovaires. Cette étude montre la faculté d'adaptation dont font preuve les abeilles afin de pérenniser la colonie en cas de perte de la reine (10).

- **L'attraction des mâles en vue de l'accouplement**

Le 9-ODA et le 9-HDA en moindre proportion seraient à l'origine de l'attraction des mâles vers la reine vierge. Encore une fois la glande mandibulaire est extrêmement importante dans ce phénomène qui détermine l'avenir de la ruche. Ces phéromones peuvent attirer les faux-bourdons jusqu'à 60 m de distance. D'autres phéromones pourraient aussi attirer les mâles à une distance de 30 cm et accroître la fécondation.

- **Le regroupement des abeilles en grappe d'essaimage**

Les phéromones des glandes mandibulaires ont également des fonctions lors de l'essaimage : elles permettent à l'essaim de rester groupé et le guide vers le nouveau lieu. Le 9-ODA serait impliqué dans l'attraction des ouvrières alors que le 9-HDA permettrait d'induire la mise en grappe de l'essaim (Figure 14).



Figure 14 : Grappe d'essaimage (12)

L'essaim ne se déplace en groupe que si la reine est présente, le 9-ODA qu'elle secrète permet de contenir les abeilles afin qu'elles restent groupées.

### 3.5. Le cycle de développement

Les œufs, pondus uniquement par la reine, sont de petites tailles (1,3-1,8 mm x 0,12-0,22 mm), ovales et blanc translucide. La reine pond ses œufs au fond des cellules ; ceux-ci nécessitent ensuite 3 jours d'incubation avant leur éclosion, donnant alors naissance à une larve (5).

La larve, nouvellement née, requiert une grande quantité de nourriture. Alors que l'œuf, pendant son incubation perd 30 % de son poids, la larve, quant à elle va doubler son poids en sept jours. D'un point de vue morphologique, la larve est une masse blanche avec seulement les pièces buccales, un intestin et un rectum. Elle subit lors de son développement sept mues consécutives. Elle vit dans une cellule qui n'est pas operculée afin de permettre aux abeilles nourricières d'apporter les quantités nécessaires de nourriture, à savoir, la gelée royale. Toutes les larves reçoivent en effet uniquement de la gelée royale dans les trois premiers jours de leur développement. Puis, à partir du quatrième jour, l'alimentation change brutalement : elle se compose alors d'un mélange de miel, de pollen et d'eau. Cependant, lors de circonstances particulières (quand la ruche se sent orpheline, quand il n'y a plus de reine ou lors d'essaimage), les nourrices poursuivent l'alimentation des larves avec de la gelée royale exclusivement, et cela au-delà du troisième jour. La première abeille qui naîtra deviendra reine de la ruche. On peut alors en déduire que seule la composition de l'alimentation permet de différencier deux destins : celui de reine et celui d'ouvrière (ou de faux-bourdons). Le stade « larve » dure six jours au bout desquels la larve prend la « forme » d'une abeille. C'est alors qu'une abeille cirrière opérice la cellule avec de la cire. La larve atteint le stade de « pupe » (ou nymphe).

A ce stade, c'est l'évolution finale de la pupe en abeille par différenciation de la tête, du thorax et de l'abdomen. Cette dernière phase évolutive a une durée variable selon les genres. Pour une ouvrière, le développement pupal dure 21 jours ; pour un faux-bourdon, la durée est de 24 jours ; et enfin, elle est de 16 jours pour une reine. Une dernière mue donne naissance à un imago qui émerge de sa cellule par perforation de la cuticule de cire à l'aide de ses mandibules.

Il y a alors naissance soit d'un faux-bourdon, soit d'une abeille ouvrière, qui travaillera toute sa vie (6 semaines en été), soit d'une reine qui se nourrira exclusivement de gelée royale et dont l'espérance de vie est de 5 ans, soit 40 fois plus qu'une simple ouvrière.

La Figure 15 schématise les différentes évolutions temporelles des œufs selon le genre.

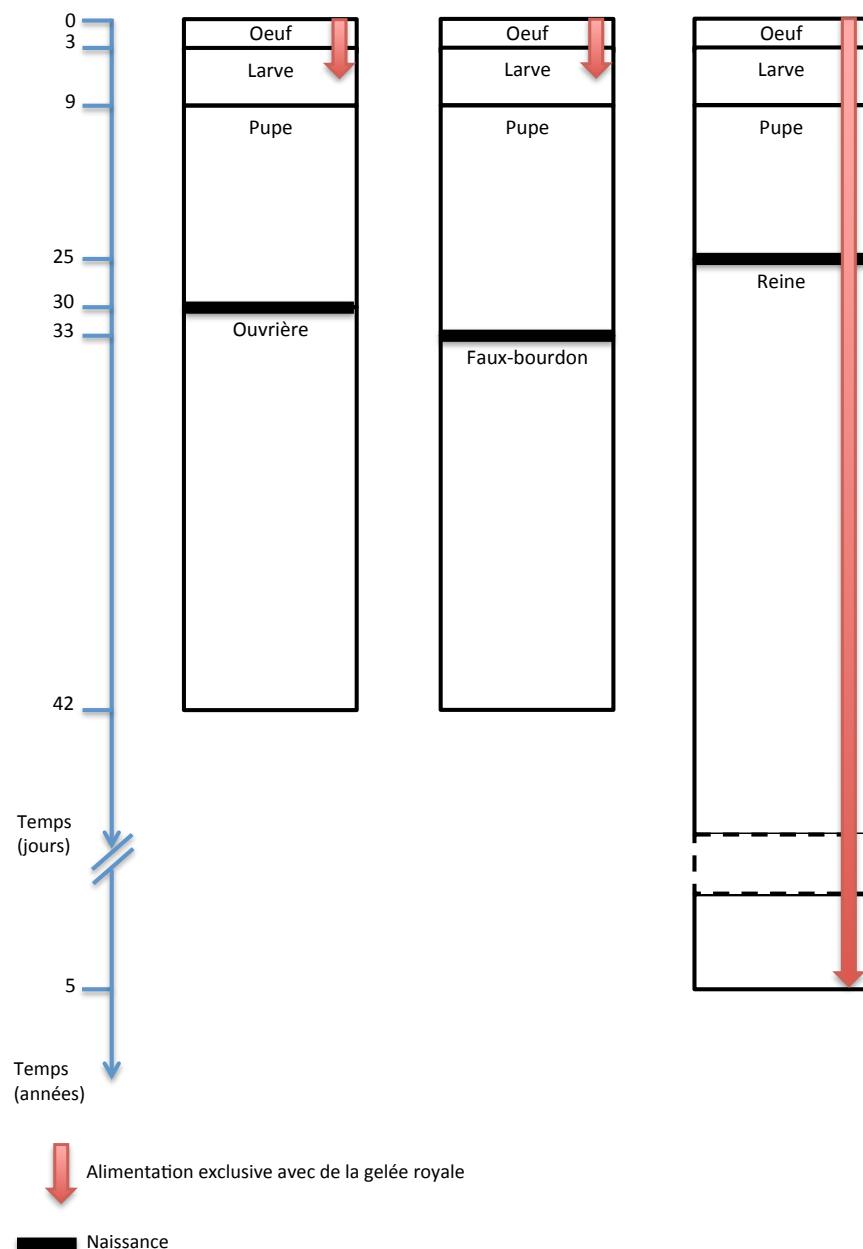


Figure 15 : Schéma temporel d'évolution des abeilles selon les genres et la nourriture

### 3.6. La nourriture et les produits de la ruche

#### 3.6.1. Les fleurs et leur mode de reproduction

Les abeilles et les fleurs étant étroitement liées, il semble indispensable avant toute chose d'aborder la morphologie des fleurs et leur reproduction.

Ce propos se limitera aux spermatophytes, plantes à graines, seules à produire du pollen. Selon les espèces florales, les organes femelles et mâles sont présents ou non sur les fleurs. Ainsi, on distingue :

- les espèces hermaphrodites dont les fleurs possèdent à la fois les organes femelles et mâles au sein de la même fleur (Angiospermes) ;
- les espèces dioïques dont les fleurs staminées (mâles) ou pistillées (femelles) sont portées par des pieds différents (ex : bryone, kiwi) ;
- les espèces monoïques qui portent sur un même pied des fleurs mâles et des fleurs femelles (ex : melon, pastèque) (13).

Dans un souci de simplicité et de clarté, seuls les angiospermes ou plantes à ovaires seront détaillés. D'un point de vue général, la fleur est portée par un réceptacle floral à l'extrémité du pédoncule, qui porte lui-même le calice constitué de sépales, sorte de petites feuilles vertes. A l'intérieur de celui-ci, les pétales, pièces colorées, renferment les organes génitaux. L'organe femelle, nommé pistil, est composé du stigmate à son extrémité, du style et renferme l'ovaire qui abrite lui-même les ovules. Les étamines, organes mâles gravitent autour du pistil, au centre de la fleur. A leur extrémité, les anthères libèrent le pollen, gamétophytes mâles (14). Le schéma morphologique de la fleur est développé dans la Figure 16 ci-après.

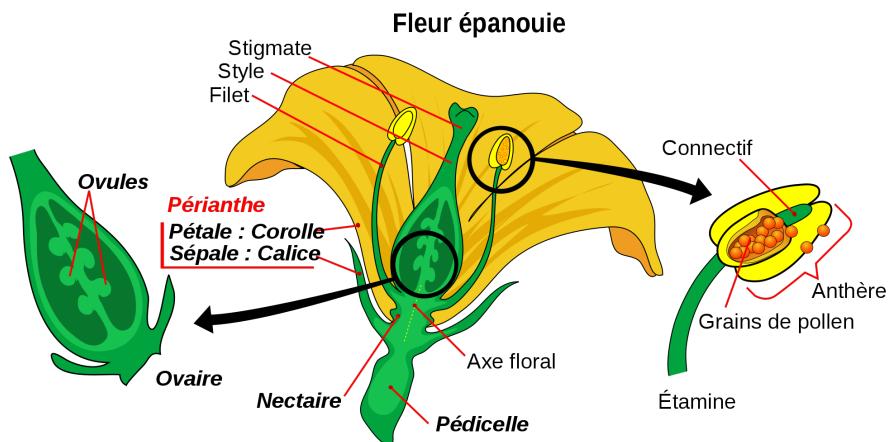


Figure 16 : Schéma morphologique d'une fleur (15)

Les nectaires, organes à l'origine du nectar, peuvent se trouver au cœur de la fleur ou à l'extérieur selon les espèces. Le nectar est une solution aqueuse dont le taux et la composition en sucres (souvent saccharose, glucose et fructose) varient selon les plantes ; il est nutritif pour les abeilles. La sécrétion nectarifère dépend de facteurs environnementaux, ainsi un climat trop pluvieux ou trop sec la supprime. Entre 12 et 25°C, la température est optimale pour la production de nectar, appelé également miellée (14).

La pollinisation, « processus par lequel le pollen est transporté des anthères jusqu'aux stigmates du pistil de la même fleur ou d'une autre fleur de la même espèce » [Le Petit Robert (16)], permet la reproduction sexuée des fleurs. La pollinisation peut être de plusieurs types :

- Autopollinisation ou autogamie : au sein d'une même fleur (pour les espèces hermaphrodites uniquement), au sein d'un même pied (pour les espèces hermaphrodites ou monoïques) ;
- Allopollinisation ou allogamie : entre deux fleurs portées par deux pieds différents.

Par ailleurs, de nombreuses espèces de plantes bisexuées requièrent une pollinisation croisée. Le pollen, transporté par le vent (pollinisation anémophile) ou par les insectes (pollinisation entomophile), garantit le brassage génétique des fleurs. Une fois sur le stigmate, le gamétophyte mâle germe et produit un tube pollinique qui s'enfonce dans le style jusqu'à l'ovule pour le féconder.

Les plantes dites à pollinisation entomophile produisent moins de pollen mais doivent en contrepartie attirer les insectes à venir les visiter et ainsi disséminer leurs gamétophytes mâles. Tous les moyens sont bons pour les attirer : odeurs, couleurs, formes,... Les fleurs sécrètent en effet des fragrances qui guident les insectes jusqu'à elles. D'autres études cherchent à comprendre l'attraction fleurs-abeilles. Les insectes polliniseurs seraient en mesure de distinguer des signaux électriques émis par les fleurs : le potentiel électrique d'une fleur changerait suite à la visite d'un insecte et c'est ce potentiel que ces mêmes insectes seraient à même de détecter, et donc d'en déduire quelle fleur a déjà été visitée (17).

### 3.6.2. Le miel

Réglementairement, selon la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), le miel se définit comme « la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes ou des excréptions laissées sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment, en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche. » (18). Le nectar floral est une solution aqueuse sucrée (concentrée à 30 % en moyenne) produit par des glandes, également appelées nectaires. Ces glandes sont principalement situées à l'intérieur des fleurs mais aussi parfois en extrafloral. Les types de sucres retrouvés dans les nectars sont propres à chaque espèce de plantes. Ainsi, certaines produiront des sucres simples comme le glucose, le fructose, le galactose, le maltose, le trehalose, le mélizitose, le mannose, le galactose ; et d'autres sécrètent principalement un sucre complexe, le saccharose (disaccharide).

Il existe une deuxième source mellifère appelée le miellat. Produit par des insectes se nourrissant de la sève des plantes par piqûre (pucerons, cochenilles, cigales,...), le miellat est l'excédent de sève ingurgité puis rejeté sur les feuilles. En effet, ces insectes se nourrissent des acides aminés présents dans la sève des végétaux. Afin d'en ingurgiter une quantité nécessaire, ils doivent absorber la sève puis filtrer le contenu, ne conservant que les acides aminés et rejeter l'excédent, appelé miellat (14). Ce dernier a une composition différente (disaccharides et trisaccharides) de par son origine et son passage dans le système digestif

d'un autre insecte. Les abeilles favorisant la récolte du nectar, on pourrait penser que la quantité de miellat récoltée est négligeable, cependant si le nectar vient à manquer, le miellat prend une part plus importante dans la récolte. On peut distinguer un miel produit à base de nectar d'un miel issu d'un miellat : à base de nectar, le miel est moins riche quantitativement en azote, en acides organiques et en minéraux. Les butineuses ingurgitent donc miellat ou nectar qu'elles mélangent dans le jabot de sécrétions glandulaires afin de rapporter le tout à la ruche. Elles régurgitent le tout, comme expliqué précédemment, dans la bouche de jeunes ouvrières. Ces régurgitations en chaîne enrichissent la miellée en enzymes (diastase, invertase, glucose oxydase), faisant alors évoluer sa composition. Composée à plus de 50 % d'eau à son arrivée, la miellée est peu à peu déshydratée. A ce stade, la récolte est stockée dans les cellules et les ventileuses se chargent de chauffer l'air à plus de 30°C afin de récupérer l'excès d'humidité du miel, qu'elles rejettent à l'extérieur de la ruche. En quelques jours, la teneur en eau du miel passe de plus de 50 % à moins de 18 % ! La récolte est ensuite protégée par operculation des cellules par les abeilles cirrières. Le miel, alors obtenu, sert à nourrir, comme exposé précédemment, les larves lors de la deuxième phase de développement ainsi que les adultes de la ruche à l'exception de la reine (3). Pour produire 500 g de miel, on compte près de 8 700 000 fleurs butinées, 17 000 allers-retours à la ruche pour un total de 7 000 heures de travail (1)!

### 3.6.3. Le pollen

Les butineuses ne récoltent pas seulement le nectar et le miellat lors de leurs sorties mais également le pollen, indispensable à leur alimentation. Avant de quitter la ruche, la butineuse s'est enduite de miel déjà emmagasiné auprès du couvain, riche en ferment lactiques. Cette étape n'est pas anodine car elle lui permet, tout en récoltant le nectar d'une fleur, de fixer le pollen sur son corps. La morphologie des plantes mellifères est généralement propice à la dissémination du pollen par les abeilles. Ces dernières doivent effectivement entrer en contact étroit avec les étamines, productrices de pollen, afin d'atteindre leur butin, le nectar. Le simple fait que les abeilles soient poilues suffit à fixer les grains de pollen sur leur corps. Une fois saturée, elle se brosse le corps avec les pattes pour former un « grain » de pollen qu'elle fixe sur sa troisième paire de pattes, dans les corbeilles.

Certaines familles botaniques sont particulièrement appréciées des abeilles comme les *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Borraginaceae*, *Brassicaceae*, *Fabaceae*, *Lamiaceae*, *Renonculaceae* et *Rosaceae*. Quelques espèces phares pour les abeilles sont détaillées en Annexe 1. Généralement, les arbres fruitiers, en fonction de la concentration en sucres du nectar, attirent assez fortement les abeilles. A titre d'exemples, les abricotiers, les amandiers, les cerisiers, les pêchers et les pommiers attirent les abeilles et leur apportent un nectar riche en sucres et du pollen. Les grandes cultures privilégiées des abeilles sont notamment le colza, le tournesol et le sarrazin. Leur nectar apporte autour de 50 % de sucres. Bien que la quantité de nectar par fleur soit assez faible (entre 0,05 et 0,9 mg/fleur), la densité florale élevée (1 à 20 millions/Ha) rend ses cultures fortement attractives pour les abeilles. Par ailleurs, les cultures porte-graines sont des plantes utilisées pour obtenir des semences de plantes notamment utilisées pour l'alimentation animale comme la luzerne. Elles nécessitent une pollinisation intense afin de garantir des semences qui germent correctement. Là encore, les abeilles ont un rôle primordial.

Le pollen est ensuite rapporté à la ruche [10 à 30 milligrammes de pollen par voyage (1)] et emmagasiné dans des cellules fermées à proximité du couvain. Avant l'operculation de celles-ci, le pollen est imprégné d'acide 10-hydroxy-2-décenoïque par les abeilles afin d'éviter sa fermentation et le développement microbien. Cette substance est sécrétée par les glandes hypopharyngiennes des abeilles. Le pollen est donc le deuxième élément de la nourriture apportant aux abeilles (ouvrières et faux-bourdons) protéines, glucides, lipides, vitamines et minéraux. Pour un fonctionnement optimal des glandes hypopharyngiennes, les abeilles ne peuvent se passer du pollen. Il conditionne l'alimentation de la reine, donc sa santé et sa ponte ainsi que la l'alimentation des jeunes larves. C'est donc la santé de la ruche entière qui dépend du pollen ! La consommation annuelle de pollen par ruche se chiffre à une quarantaine de kilogrammes. Il est impossible de dresser une composition standardisée du pollen tant il dépend du type de fleur dont il est originaire mais on peut tout de même énumérer ses composants. Les glucides sont les composants principaux notamment le glucose, le sucre et le fructose représentant 90 % des sucres simples. On trouve également des polysaccharides comme l'amidon. La quantité de protéines dépend fortement de son origine botanique. Environ 10 % du total protéique sont des acides aminés libres, les plus abondants sont nommés dans le Tableau 1. Le pollen contient également des fibres. Des

minéraux sont retrouvés comme le potassium, le magnésium, le calcium, le fer, le soufre, le zinc et le phosphore. Les lipides sont constitués d'acides gras, de stérols et d'hydrocarbures. Une grande variété de vitamines est présente.

Tableau 1 : Composition du pollen (3,19)

Composants	Quantité (% de matière sèche)	Détails
<b>Glucides</b>	13-55	Glucose, fructose Polysaccharides
<b>Protéines</b>	10-40	Acides aminés dont proline, acide glutamique, acide aspartique, lysine, leucine
<b>Fibres</b>	0,3-20	
<b>Minéraux</b>	2-6	Potassium, magnésium, calcium, fer, soufre, zinc, phosphore
<b>Lipides</b>	1-13	Hydrocarbures, cires Acides gras : acides linolénique, palmitique, linoléique, oléique
<b>Divers</b>		Vitamines : A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, C, E Enzymes, coenzymes, stérols, flavonoïdes, substances bactériostatiques, pigments, arômes, huiles volatiles

Le pollen a donc une importance primordiale pour la santé des abeilles mais la réciproque est également vraie, les abeilles sont indispensables pour la pérennité des plantes. En récoltant le pollen de fleurs en fleurs, elles participent à sa dissémination et donc à la reproduction sexuée et au brassage génétique des plantes. Cette pollinisation entomophile, bien plus précise que la pollinisation anémophile, place l'abeille et tous les insectes butineurs au cœur de l'éco-système végétal. C'est peut-être de cette observation qu'est née la légende selon laquelle Einstein (1879-1955) aurait dit : « *Si les abeilles venaient à disparaître, l'homme n'aurait plus que quatre années devant lui. Sans abeilles, plus de pollinisation, plus de plantes, plus d'animaux, plus d'hommes* ».

### 3.6.4. La propolis

D'origine grecque, le terme de propolis (étymologiquement « en avant de la cité » en Grec ancien) qualifie l'espèce de résine, collante, utilisée par les abeilles pour colmater les fuites d'air de la colonie. A visée défensive, elle est à base de constituants récoltés sur les plantes. Parmi celles-ci, on retrouve principalement les bourgeons des bouleaux, ormes,

aulnes, saules, chênes et les écorces des sapins, pins et épicéas. La propolis est donc un mélange de résine de bourgeons et d'écorces et de cire produite par l'abeille elle-même. Parfois dure et friable, la propolis peut aussi être malléable et collante. Sa couleur peut également varier de jaune à vert jusqu'au marron foncé. Sa saveur, quant à elle est résineuse et aromatique. La propolis est utilisée pour embaumer les corps des petits animaux qui s'étaient, à leurs risques et périls, introduits dans la ruche, afin d'éviter leur putréfaction et donc un risque bactériologique pour la colonie. La propolis réduirait également le risque infectieux et sa transmission entre les abeilles d'une même colonie. Elle serait également active contre les parasites des abeilles, comme le *Varroa destructor* par exemple (20).

### 3.6.5. La cire

Produite par les abeilles ouvrières cirières, la cire est utilisée pour la construction des cellules de la colonie. Les glandes cirières la synthétisent, puis les abeilles pétrissent cette cire en petite quantité (1 mg environ) à l'aide de leurs mandibules et la modèlent à leur guise. Utilisée au fil du temps par l'Homme, la cire fit office de moules pour les sculpteurs, de tablette pour l'écriture, de sceau pour les correspondances, de cierges entre autres (2,3).

## 3.7. Le cycle biologique de la colonie au fil des saisons

L'activité de la ruche dépend de la température extérieure et de la luminosité, c'est pourquoi l'activité y est d'autant plus intense au printemps et en été. A la fin de l'été, les ouvrières chassent les mâles. En hiver, la ponte de la reine est suspendue.

La reine commence à pondre dès février selon les régions et les températures extérieures. Il est temps de remplacer les abeilles d'hiver qui arrivent au terme de leur vie, la population décroît. Pour un développement idéal de la colonie en lien avec le stock de vivres hivernal, les abeilles ont besoin de miel et de pollen au début du printemps. L'activité du rucher doit reprendre : les ouvrières butinent et la reine pond. Au mois de mai, la population du rucher s'est considérablement accrue, les faux-bourdons sont présents. Le mois de juin est la période de fécondation des reines vierges et du stockage des provisions récoltées. Dès le mois d'août, la population commence à diminuer, la reine limite sa ponte et les butineuses

continuent de stocker des réserves. Ces dernières commencent le massacre des faux-bourdons à partir du moment où les nouvelles ressources se raréfient. A l'automne, la reine reprend temporairement sa ponte afin de remplacer les abeilles d'été par des abeilles qui passeront tout l'hiver à la ruche. En octobre, la colonie se prépare à l'hiver en organisant les réserves de vivres à l'intérieur de la ruche, en effectuant un dernier vol,... Durant les faibles températures de l'hiver, la grande dépense d'énergie de la colonie consiste à réguler la température intérieure. Le retour de températures plus clémentes et du soleil permettent la reprise de l'activité dans la ruche (3).

## 4. L'histoire de l'apiculture et l'extraction de la gelée royale

### 4.1. Les abeilles dans l'Histoire

#### 4.1.1. L'Histoire et les légendes

Les abeilles et leur mode de vie fascinent l'Homme depuis la nuit des temps. L'organisation de la vie sociale des abeilles trouve de nombreux parallèles avec l'organisation sociale humaine. Les abeilles sont notamment admirées pour toutes les qualités qui leur sont attribuées : l'ardeur au travail, le dévouement envers la communauté, la loyauté envers la reine,...

On peut retrouver des traces de la relation entre l'Homme et l'abeille en remontant jusqu'à l'origine de l'Homme. En effet, des peintures rupestres, découvertes en Afrique du Sud, datant du Néolithique (-9000, -3300) représentent l'insecte, marquant ainsi la place importante de l'animal pour le peuple des San, ancêtres des Bushmen. D'autres peintures murales de la même époque retracent la quête de miel par les Hommes comme par exemple en Espagne à Cueva de la Araña (2). On y distingue un homme en train de récolter du miel entouré d'abeilles (21).

La fascination de l'Homme pour les abeilles n'a par la suite cessé de croître, de sorte que l'insecte est souvent cité dans les écrits tout au long de l'Histoire. L'origine de l'abeille a fait l'objet de légendes, particulièrement dans la mythologie grecque où le dieu grec Aristée est considéré comme le premier apiculteur. S'étant épris d'Eurydice, la femme d'Orphée, il tenta de la séduire, mais alors qu'elle tentait de lui échapper, elle se fit mortellement

mordre par un serpent. De colère, les Nymphes tuèrent toutes les abeilles d'Aristée. Ce dernier, pris de remord et afin de calmer la colère des Nymphes sacrifia quatre taureaux et quatre génisses. Issus des carcasses de ces animaux, des essaims d'abeilles surgirent quelques jours plus tard ; Aristée put ainsi reconstituer ses ruches. C'est de ce mythe qu'est issue la croyance selon laquelle les abeilles seraient issues des cadavres d'animaux (22).

Dans le livre IV des *Georgiques*, Virgile (-70, -19) (22) décrit l'organisation par anticipation des abeilles : « pensant à la venue de l'hiver, elles se livrent l'été au travail et mettent en réserve pour la communauté ce qu'elles ont butiné ». Il observe déjà la séparation des tâches au sein de la communauté : « Les unes veillent à la subsistance (...) ; les autres, enfermées dans l'enceinte de leurs demeures emploient les larmes du narcisse et la gomme visqueuse (...) pour poser les premières assises des rayons ; puis elles y fixent de haut en bas la cire tenace ; d'autres font sortir les adultes (...) ; d'autres accumulent un miel très pur et bourrent les alvéoles d'un nectar limpide. »

Au premier siècle, Aristote (-384, -322) décrit également avec beaucoup de détails la vie des abeilles. Il affirme que les abeilles appartiennent aux insectes avec ses 6 pattes et ses 4 ailes, à l'origine du bourdonnement caractéristique. Il note que les corbeilles sont utiles dans la récolte du pollen. Il décrit également l'aiguillon, les pièces buccales. Bien qu'ayant commis quelques erreurs d'appréciation, comme le fait de parler du « roi des abeilles » et non de la reine, il parle tout de même avec précision de la vie des abeilles dans la ruche. Il est question des cellules dans lesquelles habitent les abeilles et construites par elles-mêmes, de la nourriture, des différentes tâches incomblées aux abeilles, des maladies, des saisons propices au miel,... (23). Il remarque un détail important : en l'absence de « roi » (comprendre reine), aucune abeille ne peut naître, seuls des faux-bourdons sont engendrés. A tort, Aristote considère l'abeille comme étant hermaphrodite mais il s'approche de la vérité (la parthénogénèse) à une époque où l'on croit que les abeilles se créent à partir des cadavres de bovins (cf légende d'Aristée).

Pline l'Ancien (23, 79) reprend dans *Historia Naturalis* les observations d'Aristote sans réellement apporter de nouvelles connaissances. Il affirme tout comme son prédécesseur que l'abeille ne respire pas. Il décrit plutôt leur travail à la ruche, leur dextérité dans la construction des rayons et leur organisation exigeante. L'ouvrage de Pline est un mélange

d'observations scientifiques et d'interprétations de son esprit comme le fait que le « roi » des abeilles ait une tache blanche sur le front en forme de diadème ! Ces écrits sont moins objectifs que ceux d'Aristote.

A cette époque, le miel entre dans l'alimentation et dans la boisson et même dans des produits de beauté ! La cire est précieuse pour l'écriture sous forme de tablette dans laquelle on grave au stylet. Ignorant que le miel provient du nectar des plantes digérés par les abeilles, les gens le croient d'origine céleste et que les abeilles ne font que le récolter sur les fleurs. Columelle, autre auteur latin, explique par exemple que le miel se fabrique avec la rosée du matin.

Le Moyen-Age n'apporte pratiquement pas de connaissances supplémentaires, les auteurs reprennent les savoirs préalables notamment ceux d'Aristote. Les écrits de cette époque sont souvent marqués d'anthropomorphisme, diminuant ainsi leur crédibilité.

Au XVème siècle, les sciences biologiques se créent et l'apparition de l'imprimerie favorise la diffusion du savoir. Cependant les croyances légendaires sont encore très présentes notamment l'apparition des abeilles de la carcasse d'animaux. Ce n'est qu'au XVIIème siècle avec l'invention du microscope, que les connaissances sur l'abeille vont véritablement connaître un essor. Federigo Cesi (1585-1630) et Francesco Stelluti (1577-1646) publient *Apiarum* dans lequel la description des abeilles et ses détails anatomiques sont plus précis et illustrés. Après l'anatomie externe de l'abeille, c'est son anatomie interne qui est détaillée par Swammerdam (1637-1680) grâce à des méthodes de microdissection. Il détaille dans *Biblia Naturae* le cycle de développement de l'abeille, affirme que le prétendu « roi » serait en réalité une reine, seule reproductrice, que les faux-bourdons sont des mâles et que les ouvrières sont « neutres ». Il s'attache particulièrement à décrire les organes génitaux des abeilles.

D'autres microscopistes décrivent aussi par la suite l'anatomie de l'abeille. C'est Réaumur (1683-1757) qui marque le XVIIIème siècle : il publie *Mémoires pour servir à l'Histoire des Insectes* dont un des tomes s'étend largement sur les abeilles. Ses observations réalisées grâce à la construction d'une ruche vitrée lui permettent de détailler « l'intimité » des habitants. Il précise la description anatomique des abeilles à l'aide de figures. Il explique que la douleur lors de piqûres provient du venin, décrit le massacre annuel des faux-

bourdons, montre que les cellules hexagonales sont parfaites en terme d'espace et de quantité de cire nécessaire à leur fabrication. Il parle également de la régurgitation du miel entre les ouvrières et de la faculté de la reine à pondre. Il n'élucide cependant pas la question de la fécondation de la reine... Il décrit les stades larvaires et la nutrition du couvain, et donne également des conseils d'apiculture.

Huber (1750-1831) complète les observations de Réaumur en expliquant les modalités de fécondation de la reine, évoquant le vol nuptial. Dzierzon (1811-1906), considéré comme le père de l'apiculture moderne, est l'inventeur de la ruche à cadre mobile, permettant la récolte du miel sans endommager la ruche. Ses observations l'ont amené à découvrir le phénomène de parthénogénèse. Il a été le premier à clamer que les faux-bourdons sont issus des œufs non fécondés de la reine alors que les femelles sont originaires des œufs fécondés (24). Lors de la publication de ses résultats, Dzierzon, par ailleurs ordonné prêtre en 1834, s'est attiré les foudres de l'Eglise catholique. Il semblait inconcevable à cette époque qu'une créature de Dieu ne puisse avoir de père, engendrée par une femelle seule, à l'image du miracle de l'enfantement de Jésus par la Sainte Vierge.

Des spécialistes en cytologie valident l'hypothèse de Dzierzon au début du XXème siècle. Ce même siècle est aussi marqué par les travaux de Karl von Frisch (1886-1982), éthologue autrichien. Il étudie les sens de l'abeille, sa vue, son odorat mais aussi son sens de l'orientation et son système de communication avec ses congénères. Dans son ouvrage *Vie et mœurs des abeilles* (8), il décrit ses expériences et sa méthodologie qui l'amènent à ses conclusions. Ses découvertes lui permettent d'obtenir le Prix Nobel de physiologie et de médecine en 1973 pour ses « découvertes concernant l'organisation et l'incitation des comportements individuels et sociaux ».

Dans l'Histoire chrétienne, les abeilles sont également présentes autour de la vie de Saint Ambroise, évêque de Milan au IVe siècle. Selon *La vie d'Ambroise* rédigée par Paulin de Milan, alors que Saint Ambroise était encore dans son berceau, des abeilles en grand nombre vinrent se poser sur son visage et emplir sa bouche avant de repartir dans le ciel. Saint Ambroise s'inspira par la suite de la vie des abeilles ouvrières, chastes et travailleuses, pour comparer la vie monastique. Il devint également le Saint patron des apiculteurs et des abeilles. On raconte également que Platon, encore nourrisson aurait vu venir se poser sur sa

bouche des abeilles. On peut alors s'interroger sur la signification de ces légendes. En Hébreu ancien, le terme abeille « *dbure* », est apparenté à la parole « *dbr* ». Les abeilles venant se poser sur les lèvres des enfants serait le signe prédictif d'un grand orateur.

#### **4.1.2. L'histoire de l'apiculture**

Comme expliqué précédemment, la récolte du miel par l'Homme a débuté au Néolithique mais à cette époque, il s'agissait de nids sauvages. Ce n'est que bien plus tard que l'Homme a créé l'apiculture, on en retrouve les plus anciennes traces en Egypte ancienne vers -2400. Par la suite, les apiculteurs ont existé dans diverses civilisations comme les Maya ou encore la Rome antique (2).

Les bienfaits reconnus du miel ne sont pas récents. Les traces de l'utilisation de ce dernier en médecine remonte à -2100 dans la région de l'Euphrate. Les Egyptiens et les Chinois semblent y avoir eu recours également à la même époque. Le miel était notamment utilisé dans les maladies respiratoires, comme composant d'un contraceptif, comme traitement des blessures, des douleurs et de la fièvre. Plus proche de nous, les Allemands l'utilisaient comme antiseptique durant la Seconde Guerre Mondiale (2).

Le premier à découvrir une sorte de bouillie blanchâtre dans le fond des cellules est Swammerdam en 1672. Déjà il affirme que les larves sont nourries par une autre substance que le miel sans en connaître l'origine. En 1734, c'est Réaumur qui déclare que cette bouillie provient de la sécrétion des abeilles ouvrières. Puis François Huber nomme cette substance « gelée royale » en 1788 puisqu'elle transforme les larves d'abeille femelle en reine (6).

#### **4.2. La filière apicole**

L'établissement national des produits de l'agriculture et de la mer, FranceAgriMer, a dressé en 2010 un bilan de la filière apicole française afin d'évaluer son évolution [audit filière apicole (25)]. En 2010, on compte 41 850 apiculteurs et plus d'un million de ruches déclarées pour une production de plus de 18 000 tonnes de miel. Parmi ces apiculteurs, seuls 1633 sont professionnels. Un apiculteur est considéré, selon la communauté européenne, comme professionnel à partir du moment où le nombre de ses ruches est supérieur à 150. Ils possèdent 55 % des ruches françaises et produisent 63 % de la

production de miel français. La répartition des apiculteurs sur le territoire est hétérogène, puisque 43 % des apiculteurs se trouvent dans le Sud de la France, possèdent 51 % des ruches et produisent 52 % du miel français (Figure 17).

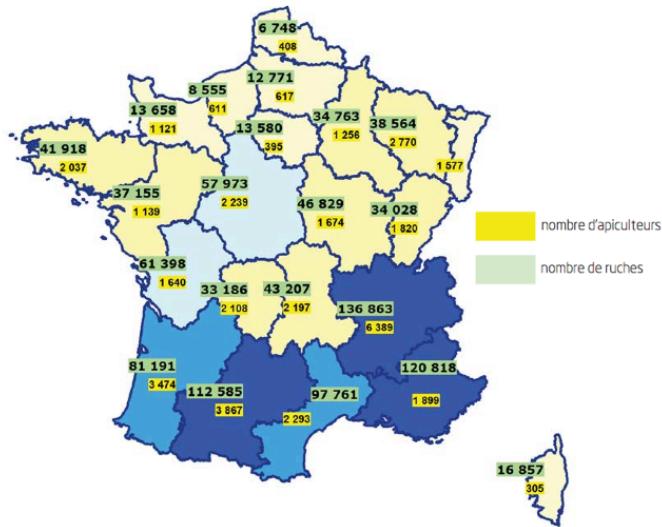
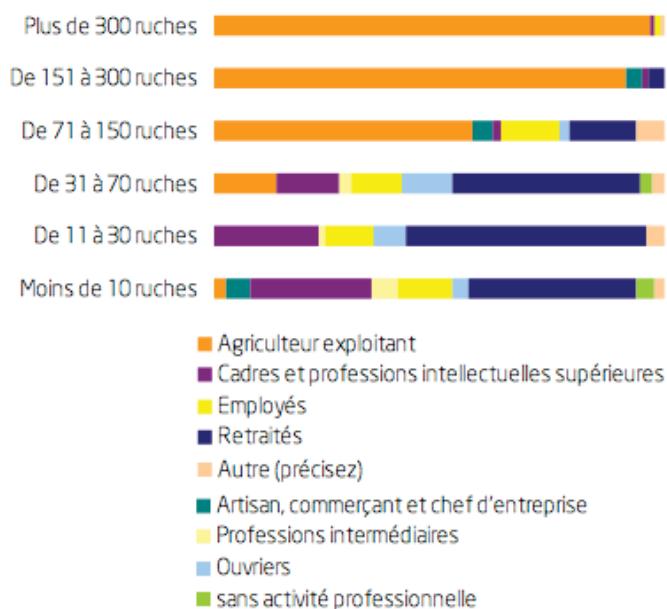


Figure 17 : Répartition des apiculteurs et des ruches en fonction des régions [d'après (25)]

Depuis 1994, le nombre d'apiculteurs est passé de 84 215 à 41 836, soit une baisse de près de 50 % associée à une baisse du nombre de ruches de 21 %. En parallèle, la taille moyenne des exploitations a augmenté. Depuis 2004, la production de miel a également baissé de 28 % montrant la diminution du rendement par ruche. Ce phénomène peut s'expliquer par l'affaiblissement et la perte de colonies. Entre 2004 et 2010, la diminution du nombre d'apiculteurs a été plus forte pour les apiculteurs possédant peu de ruches que pour les apiculteurs professionnels. La diminution des apiculteurs amateurs est liée au vieillissement des pratiquants sans reprise de l'activité par des plus jeunes. Par ailleurs, l'apiculture de type familial est devenue plus difficile à cause de la fragilité des colonies en lien avec l'utilisation des produits phytosanitaires dans l'environnement ainsi que les conditions climatiques. Les professionnels sont confrontés aux mêmes problèmes mais ceux-ci découragent certainement plus facilement les amateurs. A titre d'exemple, une colonie qui est détruite pour une raison ou une autre ne sera probablement pas remplacée chez les amateurs. Ce qui, par la suite, diminue la production du cheptel et rend l'activité moins attractive. Par ailleurs, la majorité des apiculteurs ont une activité mixte et pratiquent un autre élevage en plus de l'apiculture. Concrètement, les cheptels de plus de 70 ruches sont majoritairement détenus par des exploitants agricoles alors que les cheptels plus petits sont

gérés par des retraités le plus souvent mais aussi un nombre non négligeable de cadres et de professions intellectuelles supérieures (Figure 18).



Source : PROTEIS - enquête quantitative auprès des apiculteurs.

**Figure 18 : Catégorie socioprofessionnelle des apiculteurs selon la taille du cheptel (25)**

La production française annuelle de gelée royale est estimée à 2 tonnes en 2004. Cette filière s'est développée grâce au Groupement des Producteurs de Gelée Royale (GPGR). Créé récemment, ce groupement a pour but de promouvoir et préserver la gelée royale française.

En effet, avant les années 70, la production de gelée royale française apportait aux apiculteurs une source non négligeable de revenus en plus d'une diversification de leur activité. Avec la mondialisation et l'intensification du commerce et des échanges entre pays, la gelée royale d'Asie à prix cassé a rapidement submergé le marché français, étouffant toute concurrence locale, et obligeant nombre d'apiculteurs à cesser cette production. L'arrivée de la gelée royale asiatique sur le territoire français n'a fait l'objet d'aucune réglementation, ni contrôle sanitaire, ni traçabilité. L'absence de qualité garantie peut ainsi expliquer les prix défiant toute concurrence. De ce constat et face à la concurrence asiatique déloyale aux yeux des apiculteurs français, quelques producteurs de gelée royale ont décidé en 1995 de créer le GPGR, groupement associatif. Parmi les objectifs des adhérents, on trouve l'amélioration des conditions de production, conditionnement, vente de la gelée

royale ainsi que la participation aux travaux visant à protéger et développer le monde apicole. Le groupement aide les jeunes apiculteurs à débuter une production royale et se veut promoteur de la gelée royale française.

Depuis sa création et jusqu'à aujourd'hui, le nombre d'adhérents a été multiplié par 10. A ce jour, près de 80 % des producteurs professionnels de gelée royale française adhèrent à ce groupement. L'association s'est peu à peu structurée, elle comporte aujourd'hui plusieurs commissions : la commission qualité, la commission sélection, la commission communication. La commission qualité travaille sur la législation qui entoure la gelée royale, elle forme les adhérents au respect des normes européennes en terme d'hygiène et procèdent à des contrôles du respect de la charte de qualité sur les exploitations. Cette commission est également attentive aux projets de recherches qui visent à une meilleure connaissance de la gelée royale et de sa qualité. La commission sélection a pour objectif de développer des lignées d'abeilles non seulement bonnes productrices de gelée royale mais également résistantes aux maladies. Cette sélection offre aux adhérents des choix de reines de qualité. La commission communication, créée plus récemment, se veut être une ouverture au grand public du groupement et ainsi faire connaître son action de promotion de la gelée royale française en mettant en garde le consommateur des fraudes existantes.

La charte de qualité du GPGR retrace un ensemble de points à respecter selon la réglementation française et d'autres obligations soumises aux adhérents (Annexe 2). La composition de la gelée royale française doit ainsi répondre à des taux précis sous forme d'intervalles. Le pourcentage d'eau doit se situer entre 64 et 68 %. Le taux de protéines exigé est de 12 à 15 % et le taux de 10H2DA est de 2 à 3,5 %. Les taux de sucres tolérés sont présentés sous forme d'intervalles avec notamment des deux sucres principaux qui ont des minimums de teneur supérieurs à 0, à savoir le fructose (4,5-7,5 %) et le glucose (5,0-8,0 %). Les autres sucres tels que le saccharose doit avoir un taux entre 1,0 et 3,0 % et le maltose entre 0 et 1,0 %. Par ailleurs, la production de gelée royale nécessite, selon la réglementation française, la conservation de documents comme le registre d'élevage, le cahier de traçabilité et l'étiquette utilisée pour la commercialisation. Le GPGR exige de surcroît, un certificat de provenance des cires utilisées (garanties sans organophosphorés, répulsifs chimiques, paradichlobenzène ou antibiotiques), des produits de nourrissement des

abeilles, les factures effectuées pour les revendeurs et les résultats d'analyse de la gelée royale produite. Les exigences énumérées ci-après sont propres au GPGR. L'utilisation des produits chimiques de synthèse à l'abord des ruchers est interdite. Les ruches et cadres doivent être entretenus et protégés avec des produits reconnus comme dépourvus de toxicité. Les cupules en plastique alimentaire réutilisable sont autorisées à condition que leur fixation aux cadres soit mécanique ou grâce à de la colle alimentaire ou de la cire d'abeille. Du point de vue vétérinaire, les antibiotiques et organophosphorés sont interdits. Seul le pollen et/ou le miel produits en France et autorisé peut être utilisé pour le nourrissement des colonies. L'hygiène lors de l'extraction de la gelée royale occupe une place prépondérante dans la charte, que ce soit les locaux, le matériel ou la personne qui effectue la tâche. La procédure d'extraction de la gelée royale est décrite (*cf* Partie 1, 4.3) et toutes les consignes de conservation après extraction sont détaillées : au frais entre +2°C et +5°C, dans un réfrigérateur à température contrôlée, à l'abri de la lumière. La traçabilité doit être rigoureuse sur chaque récipient dès la première récolte et la mise à jour du cahier de traçabilité doit être effectuée (date et quantité récoltée, date et modes de conditionnement, Date Limite d'Utilisation après Ouverture (DLUO), numéro de lot, ...). La DLUO est de 12 mois après la date de conditionnement et sans dépasser 18 mois après la date de la récolte. L'étiquette doit comporter la dénomination de vente, la DLUO, le numéro de lot, le poids net, le nom et l'adresse du producteur, les conseils de conservation « A conserver entre +2°C et +5°C ». Le logo du GPGR garantit que la gelée royale est d'origine française et dans son état naturel, qu'elle n'a pas été congelée, lyophilisée, mélangée à un autre ingrédient ou transformée.

A ce jour, on compte 70 apiculteurs producteurs de gelée royale, d'une dizaine de kilogrammes à plus de cent kilogrammes. De plus en plus d'apiculteurs se voient séduits par cette production qui leur permet de diversifier leur activité et les sources de leurs revenus. L'investissement matériel reste modéré mais la technique, le temps et la patience sont des qualités indispensables.

Le marché français de la gelée royale reste d'origine asiatique principalement avec près de 100 tonnes consommées chaque année. La quantité infime de gelée royale produite en France par rapport à celle importée d'Asie est à l'origine des énormes disparités de prix : la gelée royale française se vend deux à trois fois plus cher que la gelée royale importée. Ce

prix plus élevé est aussi un gage de qualité, cher au GPGR et notifié dans sa Charte de Qualité que les apiculteurs adhérents s'engagent à respecter.

### 4.3. Technique de production de la gelée royale

Comme expliqué précédemment, la gelée royale est la nourriture exclusive des reines et des larves lors de leurs premiers jours de vie. L'intérêt du grand public pour cette substance est né vers le milieu du XXème siècle. Suite à cette observation, plusieurs laboratoires ont développé des spécialités à base de gelée royale. La consommation croissante a nécessité d'utiliser une technique de production de meilleur rendement que la récolte classique liée à l'essaimage. Le principe de la production de gelée royale repose sur le fait d'isoler la reine afin que la ruche se sente orpheline, et que les abeilles nourrissent des larves de gelée royale dans le but de créer une nouvelle reine (26).

#### 4.3.1. Les pré-requis

La production de gelée royale est un travail minutieux qui demande rigueur et patience à l'apiculteur qui souhaite s'atteler à cette tâche.

Avant tout, il est nécessaire de posséder des colonies de forte densité et en bonne santé car une ruche faible ne pourra produire de gelée royale en quantité. Par ailleurs la présence d'une reine performante est indispensable : elle est sélectionnée génétiquement pour être une excellente productrice mais cette sélection poussée à l'extrême la rend sensible aux maladies et peu autonome pour subvenir à ses propres besoins vitaux. Il convient donc de trouver un juste équilibre pour obtenir une reine hautement productive mais également résistante. Les colonies destinées à la production de gelée royale sont sélectionnées lors de la saison précédente. On veille à ce que la nourriture soit suffisante pour l'hivernage (12-18 kg pour l'hiver sous forme soit de sirop concentré, soit à partir de la réserve de miel).

Au printemps, lors des premières journées ensoleillées, l'activité de la ruche redémarre avec la récolte de pollen et la reprise de la ponte. Pour accroître l'activité, la ruche est nourrie par un sirop stimulant pendant quelques semaines puis on ajoute

éventuellement une pâte de pollen mélangée à du miel si les rentrées de pollen sont insuffisantes. Une sélection des ruches les plus performantes est effectuée (26,27).

#### 4.3.2. L'organisation dans la ruche

Une fois l'activité de la ruche bien lancée, le travail pour obtenir de la gelée royale peut commencer. Il existe plusieurs méthodes possibles pour la récolte de gelée royale. Une seule sera détaillée dans ce propos afin de comprendre le principe général. Comme détaillé plus haut, le but est d'isoler la reine afin d'orphelinier la colonie et ainsi provoquer un élevage royal. Ce dernier est alimenté par les abeilles nourrices. Cet élevage est interrompu trois jours après pour y récolter la gelée royale.

Concrètement, l'isolement de la reine s'effectue grâce à une grille à reine (Figure 19), 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.

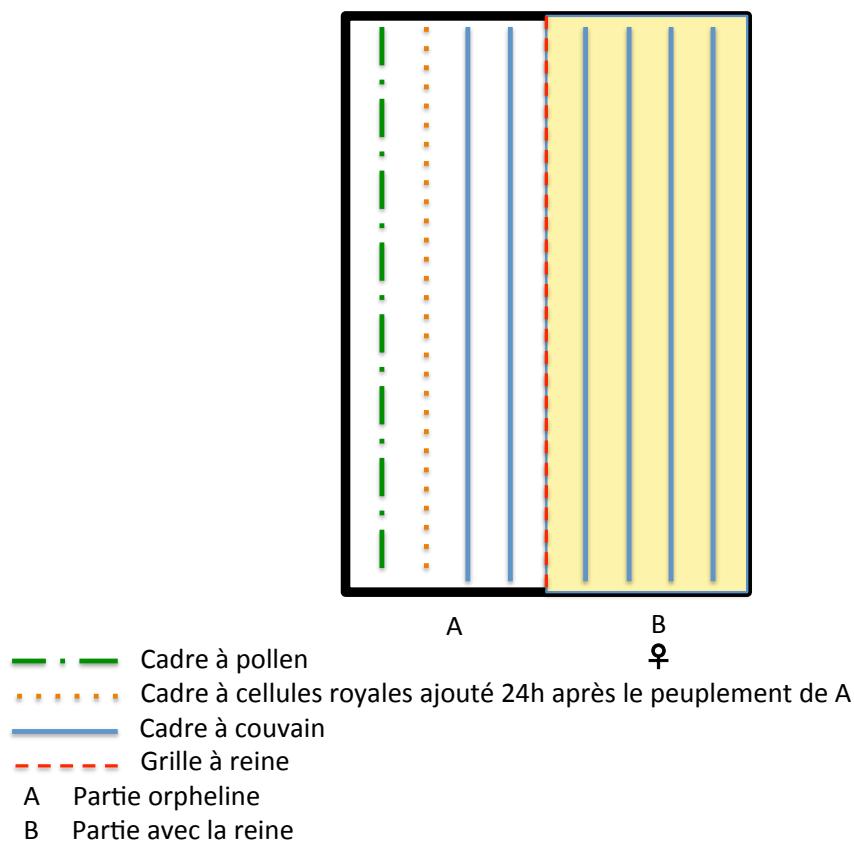


Figure 19 : Organisation d'une ruche destinée à la production de gelée royale, vue du dessus  
[d'après(27)]

Le compartiment B ne comporte que des cadres de couvain avec la reine. La 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.

#### 4.3.3. La préparation des cadres de cellules royales

Les cellules destinées à recevoir l'élevage royal diffèrent par rapport aux cellules classiques des ouvrières. Les cellules royales, appelées cupules, peuvent être en cire ou plus couramment en plastique. Elles sont fixées sur des lattes, elles-mêmes emboitées dans un cadre classique de ruche (Figure 20).



Figure 20 : Cadre à cellules royales (Photographie M. Babin)

Il est important de noter que les cupules sont, avant leur première utilisation, placées durant une journée dans une ruche quelconque. Les abeilles éliminent ainsi les odeurs étrangères à la ruche, nettoient et imprègnent les cupules de leur odeur. Cette familiarisation permet une meilleure acceptation des cellules par la suite.

Avant de procéder au greffage, l'apiculteur doit préparer les cellules royales en y déposant au fond un mélange de gelée royale : eau (1/3 : 2/3), qui optimise la survie de la larve après greffage. Par ailleurs, il doit également avoir récupéré un cadre de jeunes larves (nées depuis moins de 24h) dans une des ruches (zone B, où la reine peut pondre). Ces deux conditions étant réunies, le greffage peut débuter (Figure 21).



Figure 21 : Le greffage (28)

Il consiste à prélever, à l'aide d'outils appropriés, une larve du cadre pour la déposer dans une cellule royale. Ce travail minutieux demande du temps et de l'habileté ainsi qu'une bonne vue ; les larves ne mesurant que quelques millimètres. Un apiculteur expérimenté et équipé greffe entre 600 et 1000 larves à l'heure. Après greffage, les cupules et leur cadre doivent être positionnés dans la ruche dans la demi-heure qui suit pour éviter le dessèchement des larves. Une ruche peut élever, selon son potentiel, de 60 à 120 larves (26,27).

#### 4.3.4. La récolte

Les cupules restent en place 3 jours durant dans la ruche puis sont retirées pour la récolte de la gelée royale. Cette étape demande une rigueur exemplaire du point de vue de

l'hygiène : l'environnement de travail doit être propre (l'idéal est un laboratoire dédié à cette activité) et le matériel utilisé doit être de qualité alimentaire et désinfecté avant et après chaque usage à l'alcool à 70° V/V.

- **Le décalottage**

La première étape appelée le décalottage consiste à couper le haut de la cellule en cire : les abeilles ont, durant les trois jours, allongé la cellule royale avec de la cire (Figure 22). Pour ce faire, il faut couper la cire au ras de la gelée royale afin de faciliter l'extraction larvaire par la suite. Cette opération se fait avec un couteau ou un cutter à condition que ceux-ci soient de qualité alimentaire. Le principal risque de cette étape est de blesser la larve et de répandre ses fluides dans la gelée royale.

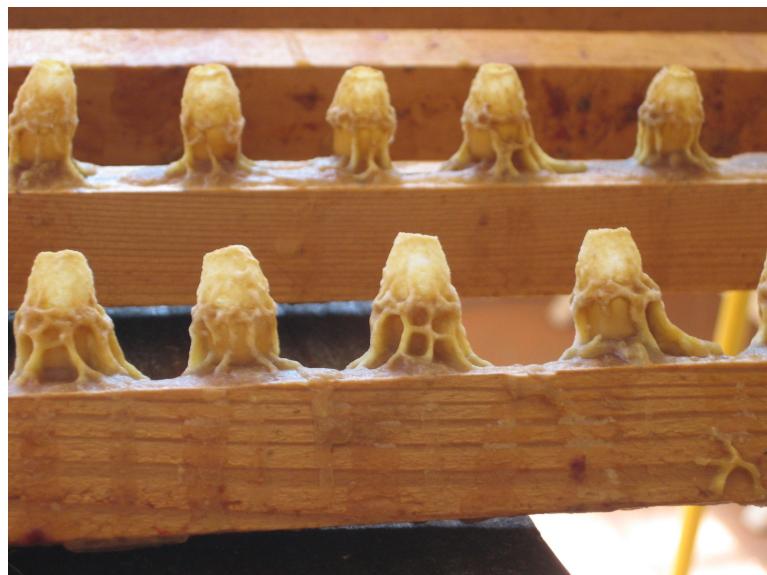


Figure 22 : Cellules royales (29)

- **Le délarvage**

Dans un second temps, la larve est retirée de la cupule en prenant toujours soin de ne pas la blesser : des fluides de larve pourraient compromettre la qualité de la gelée royale. La larve est retirée de sa cellule de façon manuelle avec une spatule par exemple ou avec un système d'aspiration, apprécié pour sa rapidité.

- **L'aspiration et la filtration**

La dernière étape consiste à retirer la gelée royale de la cupule manuellement ou à l'aide d'une pompe, puis à la filtrer (0,4 à 0,7 mm) avant de la conditionner en pot de verre. La conservation se fait entre 2°C et 5°C à l'abri de la lumière.

#### **4.4. L'utilisation traditionnelle de la gelée royale**

Les bienfaits attribués traditionnellement à la gelée royale sont la conclusion de plusieurs observations comparatives entre les ouvrières et la reine. En effet, seule l'alimentation permet de différencier une ouvrière d'une reine. Ainsi, les organes reproducteurs se développent chez la reine alors que l'ouvrière développe des organes relatifs aux tâches qu'elle devra accomplir. Par ailleurs, la reine nécessite une quinzaine de jours de développement alors qu'une ouvrière naîtra en 21 jours. La reine vivra plusieurs années comparées aux quelques semaines de vie de l'ouvrière. Enfin, la reine est capable de pondre plusieurs milliers d'œufs par jour alors que les ouvrières ne pondent que rarement et la reine ne participe pas aux activités communes de la ruche (30).

La durée de vie et la fertilité exceptionnelles de la reine ont poussé à croire que la gelée royale était une substance aux nombreuses vertus. Il était en effet tentant de faire un parallèle entre les effets sur la reine et les effets potentiels sur l'Homme. Dès les années 50, des études ont été réalisées sans pour autant démontrer l'intérêt de la gelée royale pour l'Homme. Le mythe de la gelée royale est né des incroyables observations dans la ruche, mais aussi d'une spéculation commerciale plaçant cette substance comme un produit « miracle ». Suite à sa commercialisation, la gelée royale a rapidement trouvé sa place sur le marché, à tel point qu'il a fallu réfléchir à un mode de recueillement plus productif afin de répondre aux demandes.

## **Partie 2 : De la composition aux propriétés pharmacologiques**



## 1. Les caractères organoleptiques et physico-chimiques

La gelée royale est une sorte de pâte homogène épaisse blanche jaunâtre. Des variations de couleurs peuvent être observées en fonction de son origine. L'odeur de la gelée royale est assez peu marquée mais tout de même phénolique. Sa saveur, quant à elle, acide et brûlante est caractéristique et rarement appréciée. Partiellement soluble dans l'eau, sa densité est de 1,40 et son pH est acide, compris entre 3,6 et 4,2 (30,31).

Selon son mode de conservation, la viscosité peut varier : ainsi à température ambiante ou à 5°C, la gelée royale devient peu à peu plus visqueuse.

## 2. La composition

Avant d'aborder la composition de la gelée royale, il est primordial de rappeler que celle-ci, d'origine naturelle, n'est pas standardisée. Elle dépend des conditions environnementales (saison, lieu de récolte, météorologie), des abeilles... Par ailleurs, les études effectuées présentent des résultats différents liés au nombre d'échantillons testés dans différents endroits, à différents moments et dans des conditions d'analyse différentes. Les critères potentiellement variables sont donc nombreux. Malgré ces paramètres fluctuants, les proportions restent relativement stables. La proportion des composants est donc donnée sous forme d'intervalles (Tableau 2), récapitulatifs des publications étudiées à ce sujet.

La composition de la gelée royale peut varier selon :

- l'âge de la larve,
- l'âge de la nourrice,
- l'environnement,
- les conditions de conservation,
- les méthodes d'analyse.

En effet, la composition de la gelée royale varie selon l'âge des larves. Selon Elser (1919) la quantité de protides diminue après le deuxième jour de vie de la larve à l'inverse des sucres qui croissent. Par ailleurs, la gelée royale s'enrichit en eau au fil des jours. Au

contraire, Haydak (1943) montre que la matière sèche et les cendres minérales diminuent avec le temps alors que les protéines augmentent (6). Ces deux études, bien qu'en désaccord sur le sens des variations des différents composants de la gelée royale en fonction de l'âge, confirment que la composition varie avec le temps.

Selon les ressources disponibles dans l'environnement et l'âge des nourrices, la composition de la gelée royale peut changer comme l'a laissé entendre Haydak (1960). Ainsi, les colonies à l'extérieur produiront une gelée royale plus riche en eau, et en vitamines en général. Par ailleurs, la gelée royale sera d'autant plus riche en vitamines que l'abeille nourrice est jeune, âgée de 11 à 15 jours (6).

## 2.1. L'eau

L'eau est l'un des composants majeurs de la gelée royale. La relative constante humidité est assurée par la rapidité entre la synthèse et la distribution aux larves de la gelée royale, l'hygroscopie propre à celle-ci ainsi que l'effort collectif des habitants de la ruche pour maintenir une humidité ambiante optimale (32). Les résultats développés par la suite font référence soit à la matière sèche, débarrassée de son eau soit à la matière fraîche, brute.

En remontant au début du XXème siècle, on trouve déjà des auteurs qui se sont intéressés à la composition de la gelée royale. Les études menées pour déterminer la quantité d'eau dans la gelée royale sont retracées dans le Tableau 2. Une revue publiée par la *Food and Agriculture Organization* (FAO) en 1996 retrace quelques études plus anciennes sur la composition de la gelée royale. Ces études plus anciennes manquent de détails quant aux méthodes employées et au nombre d'échantillons ainsi que leurs origines.

Plusieurs études ont été menées plus récemment afin de déterminer la quantité d'eau dans la gelée royale. Messia *et al.*, 2005 (33) ont utilisé des échantillons de gelée royale provenant d'un apiculteur de la région de Bologne, analysés par gravimétrie suite à une dessiccation à température inférieure à 60°C et pression inférieure à 50 mmHg. Leurs résultats proposent une teneur moyenne en eau de 67,20 % pour ces échantillons de gelée royale.

Garcia-Amoedo et Almeida-Muradian, 2007 (34) ont également fait une étude sur des échantillons de diverses origines par analyse gravimétrique après dessiccation. Leurs résultats exposés dans le Tableau 2 ne montrent pas de réelle variation selon l'origine de la gelée royale, la concentration moyenne en eau est de 63,17 %.

Ferioli *et al.*, 2007 (35) proposent également une étude de la teneur en eau selon l'origine de la gelée royale. Une fois de plus, aucune différence significative n'a été montrée entre les teneurs en eau des échantillons italiens (53,9 %) par rapport aux échantillons non européens (50,0 %).

Sesta et Lusco, 2008 (36) procèdent à une analyse gravimétrique après dessiccation des échantillons à l'étuve sous vide 24h à 48°C. Cette étude a pour objectif de montrer la relation entre quantité d'eau dans la gelée royale et l'indice de réfraction. Vingt-sept échantillons sont alors testés, la moyenne du taux d'eau contenue dans la gelée royale est de 62,3 %.

**Tableau 2 : Teneur en eau de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : pourcentage moyen (masse/masse) ; - : non renseigné)**

Références	Méthodes	n	Nombre d'échantillons (origine)	m / Coefficient de variation
<b>Aeppler, 1922 (6)</b>	-	-	-	24,15 %
<b>Esler, 1929 (6)</b>	-	-	-	54,7 %
<b>Melampy et Jones, 1939 (6)</b>	-	-	-	66,05 %
<b>Haydak, 1943 (6)</b>	-	-	-	68,14 %
<b>Pourtallier <i>et al.</i>, 1970 (30)</b>	Lyophilisation puis pesée	-	-	60-70 %
<b>Pourtallier <i>et al.</i>, 1990 (30)</b>	Lyophilisation puis pesée	-	-	64-68 %
<b>Lercker <i>et al.</i>, 1984, 1986, 1992 (30)</b>	Lyophilisation puis pesée	-	-	62,5- 68,5 %
<b>Nakamura, 1985 (30)</b>	Evaporation par la chaleur à basse pression puis pesée	-	-	62,5- 68,5 %
<b>Serra Bonvehi et Escolá Jordá, 1991 (37)</b>	Méthode de titration de Karl-Fischer	-	15 (Chine)	66,44 %
<b>Messia <i>et al.</i>, 2005 (33)</b>	Analyse gravimétrique par dessiccation (<60°C, ≤50 mmHg)	3	1 (Apiculteur de Bologne, Italie)	67,20 % / 0,10

<b>Garcia-Amoedo, Almeida-Muradian, 2007 (34)</b>	Analyse gravimétrique par dessiccation	3	4 (Commerce)	63,17 %
			2 (Direct producteur)	62,89 %
			1 (Chine)	63,76 %
			Moyenne	63,17 % / 1,98
<b>Ferioli et al., 2007 (35)</b>	Méthode de titration de Karl-Fischer	3	8 (Apiculteur italien)	53,9 % ± 4,2
			6 (Pays hors Europe)	50,0 % ± 5,2
<b>Sesta, Lusco, 2008 (36)</b>	Analyse gravimétrique par dessiccation à l'étuve sous vide 24h à 48°C	6	9 (Producteurs italiens) 8 (Origine inconnue) 10 (Ruchers de l'Istituto Sperimentale per la Zoologia Agraria à Rome, Italie)	62,3 %

Ces résultats montrent bien que l'eau est le constituant majeur de la gelée royale avec dans la plupart des cas plus de 60 % d'eau. On remarque que l'origine du produit n'a pas d'influence sur la quantité d'eau.

## 2.2. Les glucides

Les glucides ont fait l'objet de plusieurs études quant à leur nature et leur quantité. Pour les interpréter correctement, il faut être vigilant au fait que les études soient menées sur matière fraîche ou sur matière sèche. Les résultats ainsi obtenus et exposés dans le Tableau 3 doivent être interprétés distinctement.

Les études les plus anciennes avancent des taux de glucides sous formes d'intervalles qui sont difficilement interprétables puisqu'ils vont de 20 à plus de 50 %.

Garcia-Amoedo et Almeida-Muradian, 2007 (34) ont testés des échantillons de diverses origines. Leurs résultats sont semblables quelle que soit l'origine de la gelée royale : le taux de sucres est en moyenne de 19,36 %. Leur méthode de dosage consiste à peser l'échantillon et à en déduire les masses d'eau, de protéines, de lipides et de micronutriments.

Sesta, 2006 (38) propose un dosage des sucres par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) sur 97 échantillons. Il donne la composition quantitative et qualitative

des sucres. Cette étude montre un taux de fructose de 4,6 %, de glucose de 5,8 % et de saccharose de 1,0 % pour un taux total de ces 3 sucres de 11,4 %. Le maltose n'a pas été détecté dans tous les échantillons, son taux moyen est de 0,4 % mais sur un panel de 41 échantillons. On peut noter la précision de ces résultats, grâce à la méthode utilisée et au nombre conséquent d'échantillons.

**Tableau 3 : Teneur en glucides de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse ; - : non renseigné)**

Types d'échantillon	Références	Méthodes	n	Nombre d'échantillons (origine)	m / Coefficient de variation
-	Planta, 1888 (6)	-	-	-	20,39 %
	Köhler, 1922 (6)	-	-	-	15,3 %
	Schuel et Dixon, 1959 (6)	-	-	-	33,9 %
Matière sèche	Aeppler, 1922 (6)	-	-	-	14,05 %
	Pourtallier et al., 1970 (30)	Titration par réduction des sucres	-	-	20-33 %
	Pourtallier et al., 1990 (30)	Chromatographie Phase Gazeuse (CPG)	-	-	38-43 %
	Lercker et al., 1984, 1986, 1992 (30)	CPG haute résolution	-	-	19,7-52,1 %
Matière fraîche	Esler, 1929 (6)	-	-	-	10,7 %
	Garcia-Amoedo, Almeida-Muradian, 2007 (34)	Calcul : 100g de l'échantillon – [masse(eau, protéines, lipides, micronutriments)]	3	4 (Commerce)	19,54 %
				2 (Direct producteur)	19,18 %
				1 (Chine)	19,04 %
				Moyenne	19,36% / 1,88
	Sesta, 2006 (38)	CLHP	10	79 (Ruchers de l'Instituto Sperimentale par la Zoologia Agraria à Rome, Italie) 13 (Producteurs italiens)	Gl+Fr+Su : 11,4 % Fructose : 4,6 % Glucose : 5,8 % Saccharose : 1,0 % Maltose : 0,4 % (sur 41 échantillons)

			5 (Pays étrangers dont la Chine)	
Daniele et al., 2012 (39)	CPG	-	290 (France)	Total : 7,8-17,1 % Fructose : 2,3-7,8 % Glucose : 3,4-7,7 % Sucrose : <1,7 % Erlose : <0,3 % Maltose : <1,4 %

Les principaux glucides présents dans la gelée royale sont le fructose, le glucose, représentant à eux seuls 90 % des sucres. Le sucrose est toujours présent mais retrouvé en quantité variable. Les autres sucres secondaires retrouvés en quantité moindre sont le galactose, le mannitol, le maltose, le maltulose, le turanose, le trehalose, le palatinose, l'isomaltose, le gentiobiose, le melezitose, l'erlose et le maltotriose (38). Ils sont notamment employés pour garantir l'authenticité et la pureté du produit, en le différenciant du miel couramment employé en mélange à la gelée royale (30,40). D'une manière générale, la gelée royale comporte 10 à 20 % de glucides.

### 2.3. Les protéines

D'un point de vue quantitatif, les protéines font partie des constituants majeurs de la gelée royale.

Peu d'études récentes abordent la quantité de protéines contenue dans la gelée royale. Les études anciennes manquent d'indications quant à leur méthode de dosage, au nombre d'essais sur chaque échantillon et même au nombre d'échantillons testés. Leurs résultats sont tout de même présentés dans le Tableau 4.

Sur matière sèche, malgré des méthodes de dosage différentes, les différentes études montrent des résultats similaires avec 30,62 % pour Aeppler, 1922 (6), et avec 35-45 % pour Pourtallier *et al.*, 1970, 1990 (30) selon les années.

Sur matière fraîche, les études les plus anciennes ne détaillent pas les modes de dosage mais annoncent des quantités à 11,4 % [Esler, 1929 (6)] et 15,47 % [Haydak, 1943 (6)]. Nakamura, 1985 (30), par la méthode de Kjeldahl donne un intervalle entre 11,0 et 14,5

%. Plus récemment, Garcia-Amoedo et Almeida-Muradian, 2007 (34) montrent par un dosage par micro-Kjeldahl du taux d'azote que le taux de protéines atteint une moyenne de 13,12 % sans réelle variation selon l'origine des échantillons (Tableau 4).

**Tableau 4 : Teneur en protéines de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse, - : non renseigné)**

Type d'échantillon	Références	Méthodes	n	Nombre d'échantillons (origine)	m / Coefficient de variation
-	<b>Planta, 1883 (6)</b>	-	-	-	45,14 %
	<b>Melampy et Jones, 1939 (6)</b>	-	-	8	12,34 %
	<b>Shuel et Dixon, 1959 (6)</b>	-	-	-	35,3 %
<b>Matière sèche</b>	<b>Aeppler, 1922 (6)</b>	-	-	-	30,62 %
	<b>Pourtallier et al., 1970 (30)</b>	Extraction sélective au méthanol (puis pesée ? non spécifié)	-	-	35-45 %
	<b>Pourtallier et al., 1990 (30)</b>	Extraction sélective au méthanol (puis pesée ? non spécifié)	-	-	36-42 %
	<b>Lercker et al., 1984, 1986, 1992 (30)</b>	Méthode de Kjeldahl	-	-	33,0-41,7 %
<b>Matière fraîche</b>	<b>Esler, 1929 (6)</b>	-	-	-	11,4 %
	<b>Haydak, 1943 (6)</b>	-	-	-	15,47 %
	<b>Nakamura, 1985 (30)</b>	Méthode de Kjeldahl	-	-	11,0-14,5 %
	<b>Garcia-Amoedo, Almeida-Muradian, 2007 (34)</b>	Micro-Kjeldahl : taux d'azote x 6,25 = taux de protéines	3	4 (Commerce)	13,22 %
				2 (Direct producteur)	12,84 %
				1 (Chine)	13,28 %
				Moyenne	13,12 % / 0,64

On peut en déduire que les protéines représentent 11-15 % de la matière fraîche et 33-45 % de la matière sèche.

Les acides aminés libres (AAL) ont également été étudiés par Boselli *et al.*, 2003 (41) par chromatographie en phase gazeuse (CPG) et spectrophotométrie. Les AAL retrouvés en plus grande quantité sont la proline, la lysine, l'acide glutamique, la  $\beta$ -alanine, la phénylalanine, l'asparagine et la sérine (Tableau 5) (40,41).

**Tableau 5 : Teneur en acides aminés libres de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse)**

Référence	Méthodes	n	Nombre d'échantillon s (origine)	m
<b>Boselli <i>et al.</i>, 2003 (41)</b>	CPG reliée à un spectrophotomètre	3	14 (Emilia Romagna, Italie)	AAL totaux : 0,73 % Proline : 0,40 % Lysine : 0,14 % Glutamine, acide glutamique : 0,07 % $\beta$ -alanine : 0,04 % Asparagine, acide aspartique : 0,04 % Phénylalanine : 0,04 % Sérine : 0,02 %

Il existe des protéines remarquables. La majeure partie des protéines sont solubles et sont appelées *Major Royal Jelly Proteins* (MRJP), il existe également la royalisine et le groupe des jelleines.

### 2.3.1. Les Major Royal Jelly Proteins (MRJP)

Les principales protéines présentes dans la gelée royale appartiennent au groupe des MRJP, nommées MRJP 1 à MRJP 5 (49 – 87 kDa) (42). La MRJP 1 (55 kDa) représente 48 % des protéines hydrosolubles de la gelée royale sur 9 MRJP retrouvées ; et les MRJP 1 à 5 représentent 82 % du total protéique (43).

Simuth, 2001 (42) a tenté d'isoler les MRJP par ultracentrifugation et électrophorèse afin de caractériser leurs structures moléculaires. L'objectif était de distinguer les fractions physiquement différentes composant la gelée royale. Le surnageant obtenu est fluide de couleur jaunâtre principalement composée de sucres (50,6 % m/m). La phase intermédiaire est composée majoritairement de protéines (57,1 % m/m) et d'acides gras (11,6 % m/m) et a un aspect gélatinieux de couleur jaune brun. La phase inférieure est caractérisée par un

sédiment blanc solide composé à 48,1 % m/m d'acides gras. La phase intermédiaire a été isolée, remise en suspension et centrifugée pour donner deux phases : un surnageant peu coloré et un sédiment solide jaune doré, formé après augmentation du pH, composé à 88,4 % m/m de protéines, 4,8 % m/m de glucides et 0,4 % m/m d'acides gras. L'ensemble des phases et leur constitution sont présentées sur la Figure 23.

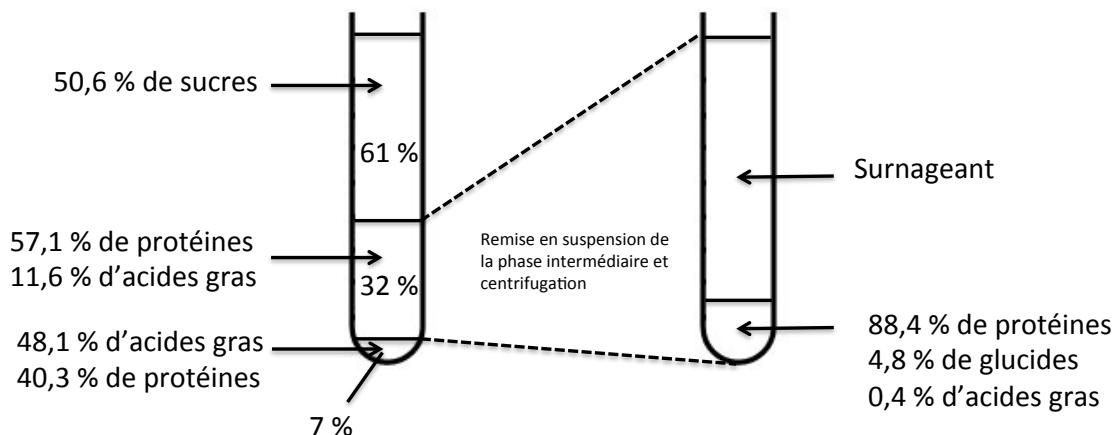


Figure 23 : Composition des phases après centrifugation de la gelée royale [d'après (42)]

L'augmentation du pH au dessus de 7,0 a donc influencé la formation d'agrégats de protéines. Connaissant les masses moléculaires des différentes MRJP et par électrophorèse des différentes phases, ils ont pu déterminer à quelle phase appartient chaque MRJP. Ainsi, la MRJP 1 serait trouvée dans la phase surnageant, la phase intermédiaire, le sédiment blanc et le sédiment jaune. La MRJP 2 (49 kDa) et la MRJP 3 (60 - 70 kDa) seraient présentes dans la phase surnageant. Par ailleurs, une analyse par chromatographie sur colonne du sédiment jaune montre une séparation en deux fractions : 95 % m/m des protéines de cette phase seraient éluées et correspondraient à une masse moléculaire de 420 kDa (fraction 1) et une autre partie des protéines seraient éluées pour une masse moléculaire correspondante de 66 kDa (fraction 2). Après traitement par *Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis* (SDS-PAGE) et électrophorèse de la fraction 1, on observe un seul spot avec une masse moléculaire de 55 kDa. On peut en déduire que la fraction 1 est composée de MRJP 1 agrégées. Suite au même traitement, la fraction 2 possède 2 spots sur l'électrophorèse à 55 kDa et 47 kDa. Ces deux spots, déterminés comme étant actifs envers

des anticorps recombinés de MRJP 1, on peut en suggérer que la fraction à 47 kDa correspondrait à des MRJP 1 partiellement dégradées.

Par ailleurs, on trouve des quantités non négligeables d'acides gras dans les phases les moins hydrophiles à savoir la phase intermédiaire et le sédiment blanc mais également dans ces mêmes phases des quantités notables de protéines, respectivement 57,1 % et 40,3 %. Identifiées comme étant principalement constituées de MRJP 1, protéines hydrosolubles, les auteurs supposent une interaction entre les acides gras et la MRJP 1 à l'origine de la fraction protéique insoluble dans l'eau. La MRJP 1 est donc présente sous plusieurs formes, monomères (55 kDa), sous-unités oligomériques (420 kDa) et agrégats insolubles dans l'eau formés après interaction avec des acides gras. Les MRJP 2 et 3 retrouvées dans la phase de surnageant seraient plus hydrophiles. La MRJP 1 est donc présente dans la gelée royale sous différentes formes, à savoir monomère, sous-unité oligomérique, agrégat avec les acides gras la rendant non hydrosoluble.

Synthétisée dans les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des nourrices, les études portent principalement sur la MRJP1, plus abondante, qui aurait non seulement des propriétés nutritionnelles pour le développement des larves d'abeilles mais est aussi retrouvée dans les corps pédonculés, structure cérébrale impliquée dans l'apprentissage et la mémoire des abeilles adultes et aurait des capacités anti-infectieuses (43). Par ailleurs, la MRJP1, grâce à sa structure stable dans l'eau, aurait un rôle dans la récolte et l'assemblage des pelotes de pollen (42).

La famille des MRJP est à ce jour appelée la famille des apalbumeins, également numérotées de 1 à 5 (44). Bien que le premier terme *Major Royal Jelly Proteins* ne devrait plus être utilisé, les études évoquent encore les MRJP.

### 2.3.2. La royalisine

La royalisine est l'une des protéines présentes dans la gelée royale aux côtés des apalbumeins précédemment décrites. La seule source connue à ce jour de royalisine est la gelée royale. Sa structure primaire a été étudiée par Fujiwara *et al.*, 1990 (45) et est présentée à la Figure 24. Le Tableau 6, ci-dessous, permet de déchiffrer cette illustration. La masse moléculaire de la royalisine est de 5,52 kDa pour 51 acides aminés (dont 6 cystéines).

Trois ponts disulfures (représentés par la liaison entre cystéines sur la Figure 24) lui donnent une structure tridimensionnelle et lui assurent une grande stabilité à pH faible et à forte température. Amphiphile par nature, la royalisine a son pôle hydrophobe sur l'extrémité N-terminale (acides aminés 1 à 22) alors que les acides aminés 23 à 45 de l'extrémité C-terminale sont hydrophiles.

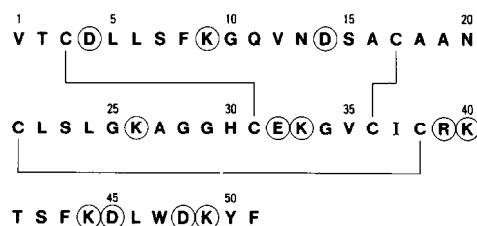


Figure 24 : Structure de la royalisine (45)

Tableau 6 : Abréviations des acides aminés [d'après (46)]

Nom complet de l'acide aminé	Code à une lettre
Alanine	A
Arginine	R
Asparagine	N
Aspartate ou acide aspartique	D
Cystéine	C
Glutamate ou acide glutamique	E
Glutamine	Q
Glycine	G
Histidine	H
Isoleucine	I
Leucine	L
Lysine	K
Méthionine	M
Phénylalanine	F
Proline	P
Sérine	S
Thréonine	T
Tryptophane	W
Tyrosine	Y
Valine	V

La royalisine appartient à la famille des défensines, c'est le groupe de protéines antimicrobiennes issues des insectes le plus important. Les défensines sont des peptides antimicrobiens cationiques (47). D'autres peptides antimicrobiens de structure homologue à

celle de la royalisine existent, notamment la sapécine issue des cellules embryonnaires de *Sarcophaga peregrina*, espèce de mouche et la phormicine tirée des larves de *Phormia terranova*, autres espèce de mouche (45).

### 2.3.3. Les jelleines

D'autres peptides exclusivement retrouvés dans la gelée royale existent, ils appartiennent à la famille des jelleines, tiré du nom anglais de la gelée royale, *royal jelly*. On en distingue 4 numérotés de I à IV. Les jelleines se composent de 8 ou 9 acides aminés dont l'extrémité C-terminale est amidée et sont chargés positivement (48), leurs séquences sont décrites dans le Tableau 7.

Par définition, les peptides sont « composés d'acides aminés unis par des liaisons peptidiques » (7). La différence avec les protéines provient du fait qu'ils sont plus petits, souvent moins de 50 acides aminés.

Fontana *et al.*, 2004 (49) ont étudié leurs structures et leur activité antibactérienne. Une étude par CLHP de gelée royale a montré l'existence de 2 catégories de composants. Le premier pic a été identifié comme étant le 10H2DA (lipide explicité dans la Partie 2, paragraphe 2.4.1) et le deuxième pic est composé de peptides jusqu'alors inconnus. Ils sont alors isolés, leur masse moléculaire est trouvée et leur séquençage est ensuite effectué par spectrométrie de masse (Tableau 7). Ces auteurs montrent également que ces 2 catégories de composants ont des propriétés antimicrobiennes ; il en sera question en 4.3 de cette même partie.

Tableau 7 : Séquences des acides aminés des différentes jelleines (49)

Fraction	Peptide	Sequence	Molecular masses (Da)
8.1	Jelleine-I	PKFISIHL-NH <sub>2</sub>	953.24
8.2	Jelleine-II	TPFKISIHL-NH <sub>2</sub>	1054.30
8.3	Jelleine-III	EPFKISIHL-NH <sub>2</sub>	1082.32
8.4	Jelleine-IV	TPFKISIH-NH <sub>2</sub>	942.13

## 2.4. Les lipides

La fraction lipidique de la gelée royale n'est pas la plus importante d'un point de vue quantitatif mais son importance est non négligeable d'un point de vue qualitatif : elle renferme notamment l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque (ou 10H2DA), composant d'intérêt majeur de la gelée royale.

Le Tableau 8 récapitule les études qui depuis plus d'un siècle ont tenté de déterminer la quantité de lipides présents dans la gelée royale. Cette fois aussi, les études sur matière sèche sont séparées de celles sur matière fraîche.

Garcia-Amoedo et Almeida-Muradian, 2007 (34) ont montré dans leurs essais que le pourcentage de lipides contenus dans la gelée royale ne dépendait pas de l'origine de cette dernière. Leurs résultats exposés dans le Tableau 12 affichent une moyenne de 3,28 % de lipides sur matière fraîche.

Ramadan *et al.*, 2012 (32) détaillent la composition des lipides et des acides organiques. Ils relatent que cette phase représente entre 3 et 8 % de la matière fraîche. La phase lipidique se composerait à 80-85 % d'acides gras, à 4-10 % de phénols, à 5-6 % de cires, à 3-4 % de stéroïdes et à 0,4-0,8 % de phospholipides. Les acides gras seraient composés à 32 % de 10H2DA, à 24 % d'acide gluconique, à 22 % d'acide 10-hydroxydécanoïque, à 5 % d'acides dicarboxyliques. Il faut noter que le 10H2DA et l'acide 10-hydroxydécanoïque sont des composants spécifiques de la gelée royale.

Tableau 8 : Teneur en lipides de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse, - : non renseigné)

Type d'échantillon	Références	Méthodes	n	Nombre d'échantillons (origine)	m / Coefficient de variation
-	Planta, 1883 (6)	-	-	-	13,55 %
	Köhler, 1922 (6)	-	-	-	23,8 %
	Melampy et Jones, 1939 (6)	-	-	8	5,46 %
	Shuel et	-	-	-	14,35 %

	Dixon, 1959 (6)				
<u>Matière sèche</u>	Aeppler, 1922 (6)	-	-	-	15,22 %
	Pourtallier et al., 1970 (30)	Extraction sélective au méthanol (puis pesée ? non spécifié)	-	-	12-18 %
	Pourtallier et al., 1990 (30)	Extraction sélective à l'éthylether puis CPG	-	-	9,0-12,5 %
	Lercker et al., 1984, 1986, 1992 (30)	CPG haute résolution	-	-	6,2-13,6 %
	Ramadan et al., 2012 (32)	-	-	-total 3-8 %	Acides gras : 80-85 % Phénols : 4-10 % Cires : 5-6 % Stéroïdes : 3-4 % Phospholipides : 0,4-0,8 %
<u>Matière fraîche</u>	Esler, 1929 (6)	-	-	-	5,1 %
	Haydak, 1943 (6)	-	-	-	3,97 %
	Garcia-Amoedo, Almeida-Muradian, 2007 (34)	Méthode de Soxhlet (puis pesée ? non spécifié)	3	4 (Commerce à São Paulo, Brésil)	3,00 %
				2 (Direct producteur, Brésil)	4,06 %
				1 (Chine)	2,86 %
				Moyenne	3,28 % / 0,78

La gelée royale sèche contient entre 6 et 18 % de lipides et la gelée royale fraîche entre 3 et 5 % de lipides. Quantitativement, ce n'est effectivement pas la classe de macronutriments la plus importante dans la gelée royale.

Le détail de la composition lipidique de la gelée royale a notamment été explorée par Li et al, 2013 (50). Ils dénombrent au minimum 93 acides gras libres, qu'ils ont classés selon leur nombre de carbones dans la chaîne principale (visibles dans l'Annexe 3). A la différence de la majeure partie des acides gras d'origine animale et végétale, les acides gras de la gelée royale ont 8 à 10 atomes de carbone, ce sont donc des acides à courte chaîne (32). Ces acides gras sont souvent trouvés en quantité infime mais certains se démarquent quantitativement, dont le 10H2DA.

### 2.4.1. Le 10H2DA

La partie lipidique de la gelée royale comporte un acide gras remarquable : l'acide 10-hydroxy-2E-décénoïque. Provenant des glandes mandibulaires des ouvrières et de celles-ci exclusivement, il n'est pas retrouvé dans les sécrétions mandibulaires de la reine. Cet acide est spécifique de la gelée royale. Le 10H2DA est un acide gras monoinsaturé à 10 atomes de carbone (Figure 25). Il possède une fonction acide carboxylique et une insaturation *trans* sur la liaison entre les carbones 2 et 3. Sa dénomination biochimique est C 10 : 1  $\omega$ -8 : composé de 10 atomes de carbones et d'une insaturation positionnée en 8 en partant de l'extrémité opposée à l'acide carboxylique. Par ailleurs, il possède à son extrémité un alcool primaire.

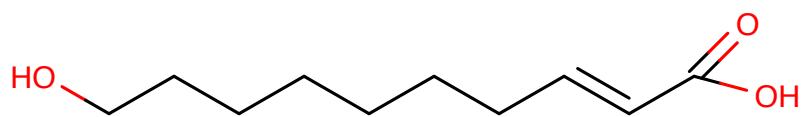


Figure 25 : Structure chimique du 10H2DA [d'après (32)]

La quantité de 10H2DA présente dans la gelée royale est étudiée depuis près de 50 ans. Quelques études sont retracées dans le Tableau 9.

Les études les plus anciennes évoquent une quantité de 10H2DA de 3 % à 7 %. Serra Bonvehi et Escolà Jordá, 1991 (37) dosent le 10H2DA par CPG et obtiennent 1,44 %. Bloodworth *et al.*, 1995 (51) annoncent des quantités de près de 2 % à plus de 4 % par analyse sur chromatographie liquide. Ces études ne précisent pas la nature de la gelée royale utilisée (matière fraîche ou matière sèche).

Garcia-Amoedo, Almeida-Muradian, 2003 (52) ont quantifié le 10H2DA sur 7 échantillons de gelée royale du Brésil, à en moyenne 2,53 %. Néanmoins il ressort clairement de leurs observations que selon les échantillons la gelée royale possède différents « niveaux » de 10H2DA. Ils identifient ainsi un niveau à 1,8 % pour 3 de leurs échantillons et un niveau à 3 % pour 3 autres. Ces mêmes auteurs montrent en 2007 (34) que la quantité de 10H2DA est liée à l'origine de la gelée royale, ainsi, d'origine chinoise, la gelée royale contiendrait moins de 10H2DA (1,98 %) que celle obtenue chez un producteur brésilien dont le taux de 10H2DA atteindrait les 3,10 – 3,39 %.

La même année, Ferioli *et al.* (35), mesurent le 10H2DA par deux méthodes, la CLHP et l'électrophorèse capillaire de zone (CZE), en distinguant les échantillons italiens des échantillons hors pays européens. Là encore, la différence est marquée avec un taux de 10H2DA de 2,5 % pour la gelée royale d'origine italienne et d'environ 1,5 % pour les autres. Pamplona *et al.*, 2004 (53) montrent au travers d'une étude sur les mélanges de miel et de gelée royale, que la gelée royale pure issue de la production d'apiculteurs brésiliens contient 4,98 % de 10H2DA.

Zhou *et al.*, 2007 (54) ont fait une étude selon une méthode de dosage par CLHP. L'origine des échantillons n'est pas donnée mais leurs expérimentations se portent sur des échantillons de gelée royale fraîche et lyophilisée dont l'origine n'est pas précisée. Le 10H2DA dosé dans la gelée royale fraîche atteint 1,61 % et 4,91 % dans les échantillons lyophilisés. L'étude étant réalisée par des chercheurs de nationalité chinoise, leurs résultats semblent concordant avec les dosages précédemment réalisés sur des échantillons de gelée royale d'origine chinoise.

Joonyeong *et al.*, 2010 (55) ont mené leurs études par CLHP sur des échantillons obtenus chez des producteurs américains, ils trouvent une quantité de 10H2DA comprise entre 1,85 % et 2,18 %.

**Tableau 9 : Teneur en 10H2DA de la gelée royale (n : nombre d'essais sur chaque échantillon ; m : moyenne du pourcentage masse/masse ; - : non renseigné)**

Références	Méthodes	n	Nombre (Origine des échantillons)	m / Coefficient de variation
<b>Brown et Freure, 1959 (6)</b>	-	-	-	7 % sur MS
<b>Bogdanovsky, 1963 (56)</b>	-	-	-	3 %
<b>Serra Bonvehi et Escolá Jordá, 1991 (37)</b>	CPG	-	6 (Chine)	1,44 %
<b>Bloodworth <i>et al.</i>, 1995 (51)</b>	Chromatographie liquide	-	3 (Chine)	4,46 %
			1 (Australie)	2,79 %
			Inconnue	1,98 %
<b>Garcia-Amoedo,</b>	CLHP	12	7 (Apiculteurs de São Paulo, Brésil)	2,53 %

<b>Almeida-Muradian, 2003 (52)</b>				
<b>Pamplona et al., 2004 (53)</b>	CLHP	3	1 (Direct producteur brésiliens)	4,98 ± 0,12 %
<b>Garcia-Amoedo, Almeida-Muradian, 2007 (34)</b>	CLHP	3	4 (Commerce)	1,52 – 3,17 %
			2 (Direct producteur)	3,10 – 3,39 %
			1 (Chine)	1,98 %
			Moyenne	2,53 %
<b>Ferioli et al., 2007 (35)</b>	CZE	3	8 (Apiculteurs italiens)	2,5 ± 0,7 %
			6 (Pays hors Europe)	1,6 ± 0,3 %
	CLHP	3	8 (Apiculteurs italiens)	2,5 ± 0,7 %
			6 (Pays hors Europe)	1,5 ± 0,3 %
<b>Zhou et al., 2007 (54)</b>	CLHP	5	20 (Origine inconnue)	1,61 % sur matière fraîche
			10 (Origine inconnue)	4,91 % sur matière sèche
<b>Joonyeong et al., 2010 (55)</b>	CLHP	5	3 (Direct producteur, Etats-Unis d'Amérique)	1,85-2,18 %

On peut donc raisonnablement considérer que la teneur en 10H2DA de la gelée royale est autour de 2-3 %.

## 2.5. Les vitamines

De nombreuses vitamines sont présentes dans la gelée royale. Leur variété est grande mais leur quantité reste infime. Avant de détailler la composition vitaminique de la gelée royale, le Tableau 10 retrace les apports journaliers recommandés (AJR) en vitamines selon l'« arrêté du 24 février 2010 modifiant l'arrêté du 3 décembre 1993 portant application du décret n° 93-1130 du 27 septembre 1993 concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires » (57). Les AJR sont des indications sur les apports quotidiens nécessaires pour un adulte moyen. Les AJR ne prennent pas en compte les différences interindividuelles (sexe, âge, situation physiologique,...). Ces différences sont prises en compte par les apports nutritionnels conseillés (ANC) établis par l'ANSES, qui dresse des groupes aux besoins homogènes selon leur âge, leur sexe, leur situation physiologique (grossesse, allaitement).

**Tableau 10 : Apports journaliers recommandés (AJR) en vitamines selon l'arrêté du 24 février 2010 modifiant l'arrêté du 3 décembre 1993 portant application du décret n° 93-1130 du 27 septembre 1993 concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires (57)**

VITAMINES	APPORTS JOURNALIERS recommandés (AJR)
Vitamine A (µg)	800
Vitamine D (µg)	5
Vitamine E (mg)	12
Vitamine K (µg)	75
Vitamine C (mg)	80
Vitamine B1 ou Thiamine (mg)	1,1
Vitamine B2 ou Riboflavine (mg)	1,4
Vitamine B3 ou Niacine (mg)	16
Vitamine B5 ou Acide pantothénique (mg)	6
Vitamine B6 ou Pyridoxine (mg)	1,4
Vitamine B8 ou Biotine (µg)	50
Vitamine B9 ou Acide folique (µg)	200
Vitamine B12 (µg)	2,5

Les vitamines du groupe B, indispensables à de nombreuses réactions métaboliques de l'organisme, sont les plus représentées dans la gelée royale. Le Tableau 11 suivant donne quelques exemples de l'implication des vitamines dans le métabolisme ainsi que les conséquences engendrées par une carence.

**Tableau 11 : Les vitamines B, leurs rôles et les conséquences de leur carence (58,59)**

Vitamines	Rôles métaboliques	Conséquences de la carence
<b>B1</b>	- Coenzyme de la voie des pentoses (métabolisme des glucides)	- Atteinte du système nerveux : neuropathies périphériques - Atteinte du système cardiovasculaire : béri-béri (vasodilatation périphérique, insuffisance cardiaque, oedèmes)
<b>B2</b>	- Coenzyme des métabolismes lipidique ( $\beta$ -oxydation des acides gras), protéique (catabolisme des acides aminés) et glucidique - Coenzyme du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire	- Atteinte cutanéo-muqueuse : dermite séborrhéique du visage, lésions des muqueuses - Atteinte oculaire : larmoiements, photophobie, cataracte
<b>B3</b>	- Coenzyme des métabolismes lipidique (lipolyse), protéique et glucidique (glycolyse, voie des pentoses phosphate) - Coenzyme du cycle de Krebs	- Asthénie, anorexie, vertiges, céphalées, dépression jusqu'à la pellagre (érythèmes douloureux, gastrite, stomatite, entéro-colite, atteinte neuropsychique)

B5	- Coenzyme des métabolismes lipidique, protéique, glucidique	- Asthénie, faiblesse musculaire, irritabilité Parfois troubles digestifs, neurologiques, cardiovasculaires, infectieux et troubles de la croissance
B6	- Coenzyme du métabolisme des acides aminés	- Anémie, lésions cutanées, vomissements, nausées, convulsions
B8	- Coenzyme des métabolismes des acides animés, glucidique et lipidique	- Acidose métabolique, troubles de la conscience, digestifs, neurologiques, cutanés - Alopécie, dermite séborrhéique
B9	- Coenzyme du métabolisme des acides nucléiques et des acides aminés	- Atteinte neurologique - Anémie macrocytaire

### 2.5.1. La vitamine B1 ou thiamine

La vitamine B1 a fait l'objet de dosage dans la gelée royale. Des études, anciennes et assez peu concordantes sont répertoriées dans le Tableau 12. Par ailleurs les unités employées ne sont pas identiques selon les études, ce qui rend leurs concordances d'autant plus difficiles à déterminer. En se basant sur l'étude la plus récente, un rapport du Manuel Suisse des Denrées Alimentaires de 2004 (60), la gelée royale fraîche en contiendrait entre 1 et 17 µg/g. Ainsi une prise quotidienne de 1 g de gelée royale apporterait environ 0,09 à 1,55 % des apports journaliers recommandés.

Tableau 12 : Teneur en vitamine B1 de la gelée royale

Type d'échantillon	Références	Quantité
<b>Matière sèche</b>	<b>Haydak et Palmer, 1940, 1942 (6)</b>	3,0 UI/g
	<b>Kitzes et al., 1943 (6)</b>	18 µg/g
	<b>Haydak et Vivino, 1950 (6)</b>	3,9 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	21 µg/g
<b>Matière fraîche</b>	<b>Melampy et Jones, 1939 (6)</b>	1,0-1,5 UI/g
	<b>Haydak et Palmer, 1940, 1942 (6)</b>	1,5 UI/g
	<b>Haydak et Vivino, 1950 (6)</b>	1,2 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	6,6 µg/g
	<b>Vecchi et al., 1988 (30)</b>	1,44-6,70 µg/g
	<b>Rapport MSDA (Manuel Suisse des Denrées Alimentaires), 2004 (60)</b>	1-17 µg/g

### 2.5.2. La vitamine B2 ou riboflavine

Les études dosant la vitamine B2 sont assez concordantes (Tableau 13) : la gelée royale sèche aurait une teneur de 26 à 28 µg/g alors que la gelée royale fraîche en contiendrait de 5

à 25 µg/g. Ainsi pour une prise quotidienne d'1 g de gelée royale fraîche, l'apport serait de 0,35 à 1,79 % des apports journaliers recommandés.

Tableau 13 : Teneur en vitamine B2 de la gelée royale

Type d'échantillon	Références	Quantité
<b>Matière sèche</b>	<b>Kitzes et al., 1943 (6)</b>	28,0 µg/g
	<b>Haydak et Vivino, 1950 (6)</b>	26,0 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	26,0 µg/g
<b>Matière fraîche</b>	<b>Haydak et Palmer, 1940, 1942 (6)</b>	9,5 UI/g
	<b>Haydak et Vivino, 1950 (6)</b>	6,4 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	8,2 µg/g (6,6-10,0)
	<b>Vecchi et al., 1988 (30)</b>	5-25 µg/g
	<b>Rapport MSDA (Manuel Suisse des Denrées Alimentaires), 2004 (60)</b>	5-25 µg/g

#### 2.5.3. La vitamine B3 ou vitamine PP ou niacine

La teneur en vitamine B3 de la gelée royale est de 45 à 190 µg/g dans la gelée royale (Tableau 14), en s'appuyant sur les données de l'étude du MSDA. Ainsi pour une prise quotidienne d'1 g de gelée royale fraîche, l'apport serait de 0,28 à 1,19 % des apports journaliers recommandés.

Tableau 14 : Teneur en vitamine B3 de la gelée royale

Type d'échantillon	Références	Quantité
<b>Matière sèche</b>	<b>Haydak et Vivino, 1950 (6)</b>	329 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	100 µg/g
<b>Matière fraîche</b>	<b>Haydak et Palmer, 1940, 1942 (6)</b>	80-100 UI/g
	<b>Haydak et Vivino, 1950 (6)</b>	104,8 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	59 µg/g (47-73)
	<b>Vecchi et al., 1988</b>	48-88 µg/g
	<b>Rapport MSDA (Manuel Suisse des Denrées Alimentaires), 2004 (60)</b>	45-190 µg/g

#### 2.5.4. La vitamine B5 ou acide pantothénique

Les études effectuées sur la teneur en vitamine B5 de la gelée royale, retracées dans le Tableau 15, montrent clairement que cette vitamine est quantitativement plus représentée

que les autres. La teneur en vitamine B5 est de 300 à 700 µg/g sur matière sèche et de 36 à 230 µg/g sur matière fraîche. Ainsi dans 1 g de gelée royale fraîche, on trouve environ 0,60 à 3,83 % de l'apport journalier recommandé.

Tableau 15 : Teneur en Vitamine B5 de la gelée royale

Type d'échantillon	Références	Quantité
<u>Matière sèche</u>	<b>Haydak et Palmer, 1940, 1942 (6)</b>	750 µg/g
	<b>Kitzes et al., 1943 (6)</b>	320 µg/g
	<b>Haydak et Vivino, 1950 (6)</b>	583 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	290 µg/g
<u>Matière fraîche</u>	<b>Haydak et Palmer, 1940, 1942 (6)</b>	680 µg/g
	<b>Haydak et Vivino, 1950 (6)</b>	184,2 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	89 µg/g (65-110)
	<b>Vecchi et al., 1988 (30)</b>	159-265 µg/g
	<b>Rapport MSDA (Manuel Suisse des Denrées Alimentaires), 2004 (60)</b>	36-230 µg/g

En 1959, Butenandt (6) suppose que les vitamines et en particulier la forte teneur en acide pantothénique de la gelée royale soient responsables de la différence morphologique entre ouvrières et reine. Il y aurait également une différence de concentration en acide pantothénique entre la gelée royale destinée aux larves de reine et celle des larves d'ouvrières. Par ailleurs la longévité de la reine serait également liée à la quantité d'acide pantothénique absorbé par la reine.

## 2.5.5. La vitamine B6 ou pyridoxine

La teneur en vitamine B6 de la gelée royale a fait l'objet de quelques études retracées dans le Tableau 16. En se basant sur l'étude la plus récente du MSDA, on peut dire que la vitamine B6 est présente dans la gelée royale à hauteur de 2 à 55 µg/g. Ainsi pour une prise quotidienne d'1 g de gelée royale fraîche, l'apport serait de 0,14 à 3,93 % des apports journaliers recommandés.

**Tableau 16 : Teneur en vitamine B6 de la gelée royale**

Type d'échantillon	Références	Quantité
<u>Matière sèche</u>	<b>Kitzes et al., 1943 (6)</b>	10,2 µg/g
	<b>Cheldelin et Williams, 1962 (6)</b>	7,7 µg/g
<u>Matière fraîche</u>	<b>Cheldelin et Williams, 1962 (6)</b>	2,4 µg/g (2,2-2,5)
	<b>Vecchi et al., 1988</b>	1,0-48,0 µg/g
	<b>Rapport MSDA (Manuel Suisse des Denrées Alimentaires), 2004 (60)</b>	2-55 µg/g

### 2.5.6. La vitamine B8 ou biotine

Les résultats de quelques études menées sur la gelée royale afin de déterminer son taux de vitamine B8 sont présentés dans le Tableau 17. La quantité de vitamine B8 de la gelée royale se situe entre 1,5 et 5 µg/g sur la matière fraîche et autour de 5 µg/g sur la matière sèche. Ainsi pour une prise quotidienne d'1 g de gelée royale fraîche, l'apport serait de 3 à 10 % des apports journaliers recommandés

**Tableau 17 : Teneur en vitamine B8 de la gelée royale**

Type d'échantillon	Références	Quantité
<u>Matière sèche</u>	<b>Kitzes et al., 1943 (6)</b>	4,1 µg/g
	<b>Cheldelin et Williams, 1962 (6)</b>	5,4 µg/g
<u>Matière fraîche</u>	<b>Cheldelin et Williams, 1962 (6)</b>	1,7 µg/g (1,6-1,8)
	<b>Vecchi et al., 1988</b>	1,1-19,8 µg/g
	<b>Rapport MSDA (Manuel Suisse des Denrées Alimentaires), 2004 (60)</b>	1,5-5 µg/g

### 2.5.7. La vitamine B9 ou l'acide folique

Quelques études ont dosé la teneur en vitamine B9 de la gelée royale (Tableau 18). La vitamine B9 est quantitativement peu importante dans la gelée royale avec des taux de 0,20 µg/g sur matière fraîche à 0,5 µg/g sur matière sèche. Ainsi pour une prise quotidienne d'1 g de gelée royale fraîche, l'apport serait de 0,05 à 0,30 % des apports journaliers recommandés

**Tableau 18 : Teneur en vitamine B9 de la gelée royale**

Type d'échantillon	Références	Quantité
<b>Matière sèche</b>	<b>Kitzes et al., 1943 (6)</b>	0,50 µg/g
	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	0,62 µg/g
<b>Matière fraîche</b>	<b>Chedelin et Williams, 1962 (6)</b>	0,20 µg/g (0,16-0,22)
	<b>Vecchi et al., 1988</b>	0,13-0,53 µg/g
	<b>Rapport MSDA (Manuel Suisse des Denrées Alimentaires), 2004 (60)</b>	0,1-0,6 µg/g

### 2.5.8. Autres vitamines

La vitamine E n'a pas été retrouvée dans la gelée royale alors même qu'elle est présente dans le pollen distribué aux larves d'ouvrières en relais de la gelée royale (30). Les autres vitamines liposolubles, A, D, K sont également absentes. Par ailleurs, des traces de vitamine C peuvent être trouvées.

### 2.5.9. Bilan vitaminique

La gelée royale comporte donc un large échantillon de vitamines hydrosolubles du groupe B. Cependant leur concentration reste tout de même limitée pour en déduire que les effets de la gelée royale sont uniquement liés à un apport vitaminique. La gelée royale peut contribuer à apporter à l'organisme des vitamines dans le cadre d'un apport alimentaire préalable suffisant.

## 2.6. Les minéraux

Les minéraux présents dans la gelée royale représentent environ 0,8 à 3 % de celle-ci (40). Les éléments majoritairement retrouvés sont par ordre décroissant le potassium, le calcium, le sodium, le magnésium, le zinc, le fer, le cuivre et le manganèse. L'étude ne donne cependant pas d'indication quantitative sur chaque élément. Les auteurs évoquent des variations quantitatives en fonction de l'environnement de la ruche et de facteurs biologiques liés aux abeilles elles-mêmes.

Garcia-Amoedo, Almeida-Muradian, 2007 (34) ont tenté de voir si l'origine de la gelée royale influençait la quantité totale de minéraux présents dans la gelée royale. Les résultats

présentés dans le Tableau 19, montrent que l'origine n'a pas d'impact sur la quantité totale de minéraux dans la gelée royale.

Tableau 19 : Quantité de minéraux dans la gelée royale

Référence	Méthode	n	Nombre d'échantillons (origine)	m / Coefficient de variation
<b>Garcia-Amoedo, Almeida-Muradian, 2007 (34)</b>	Analyse gravimétrique après dessiccation à l'étuve à 550°C	3	4 (Commerce)	1,07 %
			2 (Direct producteur)	1,04 %
			1 (Chine)	1,06 %
			Moyenne	1,06 % / 0,08

## 2.7. Autres

Par ailleurs, on peut trouver certains débris dans la gelée royale tel que des fragments de larves ou encore de la cire. Dépendant du mode de récolte et de l'opérateur, ces composants sont également un gage d'authenticité (30).

## 2.8. Bilan de la composition de la gelée royale

Les études de la composition de la gelée royale permettent alors de dresser, à partir des références bibliographiques citées précédemment, un bilan des différents constituants de celle-ci (Tableau 20, Figure 26) :

Tableau 20 : Composition de la gelée royale

Composition	Quantité (en pourcentage de GR fraîche)	Quantité (en pourcentage de GR lyophilisée)
<b>Eau</b>	50 - 67 %	< 5 %
<b>Glucides</b>	10 - 20 % dont :  Fructose : 2,3 - 7,8 % Glucose : 3,4 - 7,7 % Sucrose : < 1,7 % Erlose : < 0,3 % Maltose : < 1,4 % Tréhalose, mélibiose, ribose, gentiobiose, isomaltose, raffinose, melezitose : traces	15 - 50 %
<b>Protides</b>	11 - 15 % dont :  MRJP 1 : 48 %	33 - 45 %

<b>AAL</b>	MRJP 2 à 5 : 34 %  2,3 % dont (en mg/g de gelée royale):  proline : 2,4 - 5,4 lysine : 0,6 - 2,2 glutamate : 0,5 - 0,9 β-alanine : 0,3 - 0,5 phénylalanine : 0,2 - 0,6 aspartate : 0,2 - 0,5 sérine : 0,1 - 0,3 autres AAL : traces	
<b>Peptides</b>	Royalisine Jelleines	
<b>Lipides</b>	3 - 5 % dont :  Acides gras libres (80 – 90 %) dont : - Acide 10-hydroxy-2-décenoïque (10H2DA) : 32 % - Acide gluconique : 24 % - Acide 10-hydroxydécenoïque : 22 % - Acides dicarboxyliques et autres : 5 %  Stérols : 4 – 10 % Cires : 5 – 6 % Phospholipides : 0,4 - 0,8 % Stéroïdes : 3 – 4 %	6 - 15 %
<b>Vitamines</b>	En µg/g GR fraîche :  B1 : 1 - 17 B2 : 5 - 25 B3 : 45 - 190 B5 : 36 - 230 B6 : 2 - 55 B8 : 1,5 - 5,0 B9 : 0,1 - 0,6 C : traces	
<b>Minéraux</b>	0,8 - 3% dont :  Potassium, Calcium, Sodium, Magnésium, Zinc, Fer, Cuivre, Manganèse	2 - 3 %

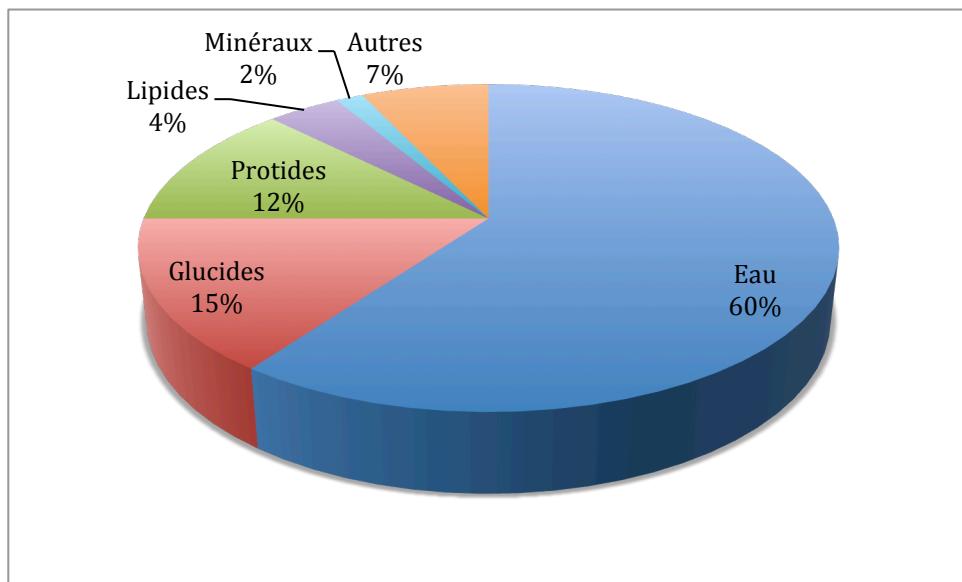


Figure 26 : La composition de la gelée royale

### 3. Conservation et qualité de la gelée royale

La qualité de la gelée royale est évaluée par sa teneur en protéines et acides aminés (31,41). La conservation de celle-ci a ainsi pu être étudiée (41), en dosant par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, la quantité d'acides aminés libres (AAL) et leur variation au cours du temps selon les conditions de stockage. Cette étude a montré que les conditions de stockage optimales pour limiter la dégradation des AAL se font à 4°C. En effet, à cette température la teneur des AAL n'a pas varié durant 10 mois contrairement à la conservation à température ambiante : la proline et la lysine ont dans un premier temps légèrement augmenté avant de décroître à partir du troisième mois. Les AAL seraient impliqués dans des réactions de dégradation comme la réaction de Maillard. Le taux de furosine, produit de la réaction de Maillard, dépend de la température de stockage et du temps. Ainsi de 0 à 10 mg/100g de protéines obtenues dans la gelée royale fraîche, la furosine peut augmenter jusqu'à 50 mg/100g après 18 mois à 4°C et jusqu'à 500 mg/ 100g après 18 mois à température ambiante (33,40).

La composition de la gelée royale semble la protéger des contaminations bactériennes. Des mesures hygiéniques doivent tout de même être prises lors de la récolte, du conditionnement et du stockage. Le conditionnement se fera de préférence dans des flacons

de verre teinté, protégeant le contenu de la lumière. Par ailleurs, l'utilisation de couvercle en métal est évitée en raison de son altération due à l'acidité de la gelée royale (26).

Il n'y a actuellement pas de normes AFNOR concernant la gelée royale. Cependant, la commission de normalisation AFNOR, travaille en vue de l'élaboration de celles-ci. L'objectif est d'instituer des spécifications et des méthodes d'analyse dans le cadre de la production et de la commercialisation de la gelée royale (61). L'aboutissement des travaux de cette commission est prévu pour avril 2016.

La composition en sucres et en 10H2DA sont des critères primordiaux afin de qualifier une gelée royale. En pratique, l'eau et les protéines, en proportion trop variable d'une production à une autre ne peuvent être utilisées. La détermination des sucres est utilisée pour déterminer l'authenticité de la gelée royale. En effet, leur diversité dans la gelée royale est synonyme de pureté. On trouve le fructose et le glucose principalement mais les meilleurs marqueurs d'adultération sont les sucres présents en petite quantité, les plus susceptibles de disparaître en cas de mélange de la gelée royale. Parmi ceux-ci, on trouve le galactose, le mannitol, le maltose, le maltulose, le turanose, le trehalose, le palatinose, l'isomaltose, le gentiobiose, l'erlose et le maltotriose (39). Néanmoins, le meilleur marqueur d'authenticité est le 10H2DA, même si ce dernier n'est pas un marqueur de fraîcheur selon Antinelli *et al.* (62). En effet, ils ont montré qu'il n'y a pas de différence significative entre les quantités de 10H2DA des gelées royales stockées à -18°C, 4°C et à température ambiante. Le taux de 10H2DA ne permet donc pas de connaître les conditions et la durée de stockage de la gelée royale. On peut mettre en corrélation ces observations et la structure du 10H2DA (Figure 25). Possédant une seule insaturation, il est effectivement peu sensible à l'oxydation.

#### **4. La gelée royale et ses propriétés *in vitro* et *in vivo* chez l'animal**

Dès les années 50, la gelée royale fait l'objet de suppositions quant à ses effets sur la santé humaine. C'est ainsi que des études, plus ou moins controversées ont été effectuées. La gelée royale a ainsi eu des propriétés attribuées sans réelle preuve de celles-ci. On peut retrouver entre autres, les termes « tonifiant », des indications particulières en cas « d'épisodes dépressifs », « d'asthénie ».

La gelée royale a démontré différentes activités pharmacologiques sur expérimentations animales. Elle aurait notamment des propriétés antioxydantes.

## 4.1. La gelée royale, un potentiel antioxydant ?

### 4.1.1. Le stress oxydant

Le stress oxydant est un phénomène courant dans l'organisme. Il se produit par l'action de radicaux libres qui sont des entités chimiques caractérisées par la présence d'un électron libre sur un atome d'oxygène. Cet électron est caractérisé dans les formules chimiques par un point à proximité de l'atome d'oxygène,  $O\cdot$ . Les différents radicaux libres oxygénés ou ROS (*Reactive Oxygen Species*) ou ERO (Espèces Réactives de l'Oxygène) impliqués dans le stress oxydant sont rapportés dans le Tableau 21 (63) :

Tableau 21 : Les radicaux libres oxygénés impliqués dans le stress oxydant

Nom	Formule chimique
Radical superoxyde	$O_2\cdot^-$
Radical perhydroxyle	$HO_2\cdot$
Radical hydroxyle	$\cdot OH$
Radical peroxyde	$RO_2\cdot$
Radical alkoxyde	$RO\cdot$

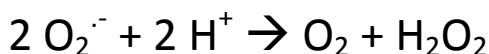
Ces radicaux libres ont des propriétés physico-chimiques bien établies dont des potentiels oxydants propres à chaque radical. A titre d'exemple, le radical peroxyde a la capacité d'engendrer une réaction d'oxydation particulièrement délétère pour l'organisme : la peroxydation des lipides notamment présents dans les membranes cellulaires. Cette réaction conduit à la dégradation des membranes induisant alors la destruction de la cellule. Par ailleurs, les radicaux libres peuvent aussi induire l'oxydation et la dégradation des acides nucléiques, des protéines et des lipides. C'est donc la structure moléculaire de tout l'organisme qui est touchée (63).

Les ROS sont des produits des chaînes métaboliques de l'organisme. Ils sont donc toujours présents dans l'organisme par le biais des réactions enzymatiques. L'enzyme principalement productrice de radical superoxyde est la NAD(P)H, donneuse d'électron.



D'autres enzymes sont responsables de la production des ROS comme la xanthine oxydase dans le métabolisme des purines, les lipo-oxygénases et les cyclo-oxygénases dans le métabolisme de l'acide arachidonique, les enzymes mitochondrielles, lysosomales et peroxysomales par exemple. Les sources de ROS peuvent également être d'origine exogène comme les composés toxiques présents dans l'environnement, les radiations ionisantes ou UV, les champs électriques auxquels l'organisme est exposé ou encore les xénobiotiques oxydants (63).

Afin de protéger l'organisme envers ces radicaux libres, il existe plusieurs composants antioxydants. On distingue deux sortes de systèmes antioxydants : enzymatiques et non enzymatiques. Les systèmes enzymatiques antioxydants sont capables d'interagir avec les ROS, les rendant inertes d'un point de vue oxydatif. La superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase sont les enzymes antioxydantes principales. En effet, la cellule possède une SOD, enzyme transformant le radical superoxyde en oxygène moléculaire et en peroxyde d'hydrogène :



La catalase permet ensuite la dégradation du peroxyde d'hydrogène en oxygène moléculaire et en eau (46) :



Par ailleurs, des groupements chimiques peuvent participer aux réactions de réduction, notamment les groupements alcools, thiols et phénols. Ils sont retrouvés dans les molécules antioxydantes au potentiel réducteur dont le glutathion par exemple. Parmi les antioxydants, on peut citer les vitamines A, C et E. Ces composants permettent d'équilibrer

la balance oxydants-antioxydants intracellulaire. L'homéostasie est assurée par un équilibre entre la production et la dégradation des ROS dont la représentation est visible dans la Figure 27 (63).

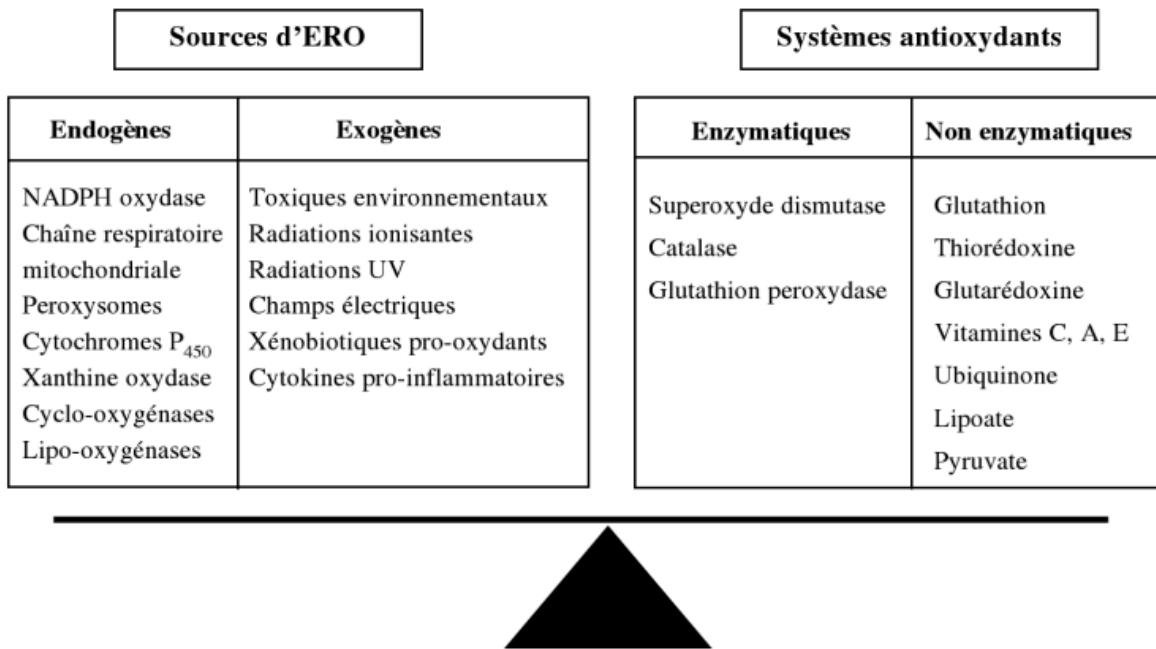


Figure 27 : Balance entre les sources de ROS et les systèmes antioxydants (63)

### a) La physiopathologie du stress oxydant

Le stress oxydant comme évoqué ci-dessus a une action sur les lipides, les protéines, les acides nucléiques. Impactant l'organisation moléculaire de l'organisme, ses effets sont multiples induisant de nombreuses pathologies (63).

Les radicaux libres ont notamment pour cible les lipides et particulièrement les acides gras polyinsaturés. En effet, leur structure est propice à l'oxydation à cause de la présence d'insaturations. Ce phénomène est appelé la « peroxydation lipidique ». Cette oxydation a également lieu sur les molécules de cholestérol et les phospholipides. Les produits de l'oxydation du cholestérol, appelés oxystérols modifient son métabolisme. Les oxystérols seraient responsables d'une diminution du taux d'albumine dans le sang, cette protéine aurait des propriétés antioxydantes. Par ailleurs, ils modifient les récepteurs au *Low Density Lipoprotein* (LDL), réduisant ainsi son incorporation dans les cellules. De plus, les LDL oxydées ont des propriétés athérogènes en induisant une accumulation de LDL dans la

lumière des artères. L'athérosclérose se définit comme une « maladie inflammatoire chronique lentement évolutive de l'intima des grosses et moyennes artères, associée à un dysfonctionnement endothérial et à une réaction fibroproliférative » (63). La plaque d'athérome, constituée d'un amas de lipides, de glucides, de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, ainsi formée réduit la lumière artérielle et sa rupture peut conduire à des risques ischémiques aigus. En effet, les LDL oxydées sont rapidement captées par les macrophages présents dans les lésions de l'endothélium afin de former des cellules spumeuses. Les macrophages秘ètent des cytokines stimulant la prolifération de fibroblastes ; il se forme alors une plaque fibrolipidique voire une calcification de la plaque d'athérome. Les ROS sont aussi impliquées dans l'activation endothéiale, la réponse inflammatoire et le développement des cellules musculaires lisses. Le stress oxydant fait donc partie des facteurs de risque de l'athérosclérose.

De plus, il a été montré que les états d'hyperglycémie induisaient un déséquilibre de la balance oxydants / antioxydants à l'origine des complications du diabète. L'hyperglycémie entraîne en effet une augmentation de la voie des polyols transformant le glucose en excès en fructose. Cette voie métabolique provoque la diminution du coenzyme réduit NADPH indispensable aux enzymes antioxydantes et une augmentation du NADH. Le rapport NADH / NAD déséquilibré par l'accroissement du NADH entraîne un état pseudo-hypoxique similaire à une ischémie par altération du flux sanguin. Par ailleurs, l'activité de la voie des pentose-phosphates, produisant normalement du NADPH et dégradant le peroxyde d'hydrogène, est diminuée de moitié en situation hyperglycémique. Ces situations de stress oxydant sont à l'origine des complications du diabète comme les micro- et macroangiopathies ou les neuropathies. L'hyperglycémie entraîne également un phénomène de glycation des protéines, formation d'une liaison covalente entre la fonction amine d'une protéine et l'aldéhyde du glucose. Les produits de cette réaction sont capables de libérer un électron et induire la formation d'anions superoxydes. Cette réaction est donc à l'origine d'anomalies structurelles et, par déduction, fonctionnelles des protéines.

Par ailleurs, les patients atteints d'hypertension artérielle présentent des taux d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène élevés. En parallèle, ces mêmes patients ont un potentiel antioxydant amoindri avec des taux de vitamine E et de SOD diminués. Il a été montré que l'anion superoxyde perturbe la vasodilatation et accroît la fonction contractile

des vaisseaux. Le stress oxydant serait à l'origine d'une sécrétion de thromboxane A2 dans les cellules musculaires lisses de l'aorte induisant une vasoconstriction. Le stress oxydant a donc un rôle dans l'apparition et le développement de l'hypertension artérielle. De plus, l'augmentation des ROS aurait également un impact dans l'apparition de dysfonction ventriculaire myocardique et de l'altération de la fonction contractile du cœur. Les situations d'altération myocardique, qu'elles soient aiguës ou chroniques, induisent une déplétion des stocks d'antioxydants à l'origine d'un stress oxydant. Ce dernier peut donc être responsable d'arythmie et d'insuffisance cardiaque en lien avec les anomalies cellulaires qu'il provoque.

Le cerveau et les neurones sont aussi fortement impactés par le stress oxydant. Le cerveau est en effet le premier organe utilisateur d'oxygène et il comporte une forte proportion d'acides gras insaturés qui en fait une cible potentielle des ROS. Dans la maladie de Parkinson, le lien est fait entre des toxines environnementales capables d'engendrer des ROS et la pathologie. Celles-ci sont en effet à l'origine du syndrome parkinsonien par action sur la chaîne mitochondriale et par perturbation du métabolisme de la dopamine. Ces évènements génèrent des ROS qui étendent alors le dysfonctionnement et la mort des neurones dopaminergiques. Dans la maladie d'Alzheimer, plusieurs études rapportent la présence d'acides gras polyinsaturés oxydés en quantité supérieure dans les zones cérébrales lésées de patients atteints. De plus, des protéines spécifiques oxydées sont retrouvées dans la maladie d'Alzheimer comme la  $\beta$ -actine, la glutamine synthase, l'ubiquitine carboxy-terminal hydrolase L-1 notamment. Ces protéines ont une fonction primordiale dans la cellule, leur oxydation peut donc avoir un impact non négligeable dans le phénomène de dégénérescence neuronale de la maladie d'Alzheimer. Les acides nucléiques ne sont, quant à eux, pas non plus épargnés par l'oxydation dans cette pathologie. On peut alors en déduire que le phénomène de stress oxydant est impliqué parmi d'autres dans les pathologies neurodégénératives dont seules deux d'entre elles (maladies de Parkinson et d'Alzheimer) ont été citées dans ce propos. On remarque que l'accumulation de lésions oxydatives liées au vieillissement pourrait justifier la croissance de ce type de pathologies avec l'âge.

Il est de surcroît possible de faire un lien entre les radicaux libres et le processus de carcinogenèse. En effet, les facteurs pro-carcinogènes sont bien souvent générateurs de ROS à l'origine de l'altération génique. Les radicaux libres endommagent l'ADN de diverses

façons. Ils oxydent les bases ou engendrent la rupture des brins d'ADN par exemple. Ces dommages sont physiologiques tant que les mécanismes de réparation de l'ADN sont actifs et permettent de restaurer l'intégrité génétique. Ils deviennent pathologiques lorsque les lésions, débordant les systèmes de réparation, restent en l'état. C'est l'information génétique qui est alors en péril. L'organisme possède des défenseurs tels des macrophages, des cellules dendritiques et certains lymphocytes qui détruisent les cellules cancéreuses. Cependant ces cellules immunitaires antitumorales sont également sensibles au stress oxydant. Paradoxalement, les ROS sont, à dose faible, inducteurs de prolifération cellulaire propice au cancer mais sont apoptotiques sur ces mêmes cellules à forte dose. Les études montrent tout de même un lien entre un statut antioxydant bas et un risque de cancer.

Enfin, le stress oxydant a un impact dans les pathologies osseuses. A titre d'exemple dans la polyarthrite rhumatoïde, la production de ROS par les polynucléaires activés auparavant, entretient le phénomène d'inflammation chronique. Ces ROS sont aussi responsables de la dégradation de l'acide hyaluronique du liquide synovial. Dans l'arthrose, les ROS entretiennent également le statut inflammatoire et dégradent le collagène par oxydation et par activation du gène codant pour la collagénase.

On remarque alors que le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies. La manifestation pathologique de ces oxydations est diverse : athérosclérose, Infarctus Du Myocarde (IDM), Accident Vasculaire Cérébral (AVC), diabète, maladies neurodégénératives de type Parkinson ou Alzheimer, pathologies articulaires, vieillissement ou encore cancers (Figure 28). Il semble donc primordial d'avoir un statut antioxydant élevé afin de lutter contre la manifestation de ces pathologies. La source première d'antioxydant apporté à l'organisme provient de l'alimentation.

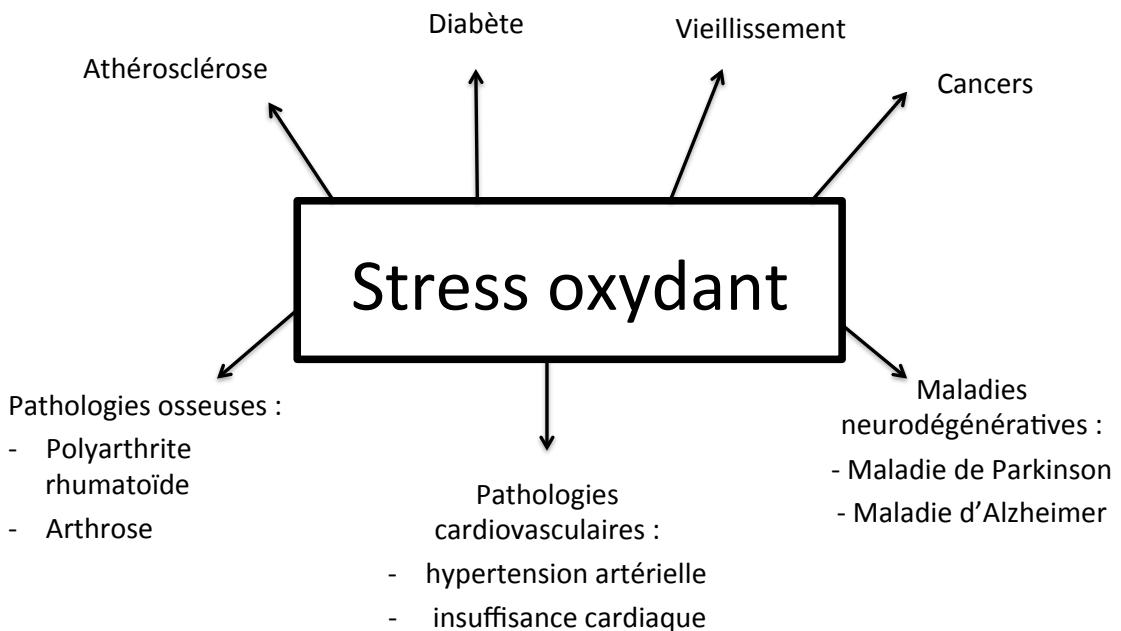


Figure 28 : Implication du stress oxydant dans les pathologies

### b) Antioxydants et alimentation

La composition de l'alimentation est primordiale dans la lutte contre la formation de ROS dans notre organisme. En effet, l'alimentation permet d'apporter des antioxydants. Contenus dans les fruits et les légumes par exemple, ces antioxydants sont notamment la raison de la campagne de promotion de la consommation minimale de cinq fruits et légumes par jour. Les micronutriments antioxydants sont entre autres la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, le zinc, le sélénium.

La vitamine E réduit notamment les radicaux peroxydes et la forme réduite de la vitamine E, appelée  $\alpha$ -tocophérol est régénérée par un ensemble de molécules antioxydantes : la vitamine C, le glutathion, le sélénium. Les antioxydants mènent donc leur action en synergie. On estime les besoins quotidiens en vitamine E à 12 mg/jour. La vitamine E est présente dans les huiles végétales, le germe de blé, les noix,...

La vitamine C piège également les ROS et protège les membranes cellulaires de la peroxydation lipidique. Les apports journaliers recommandés sont de 80 mg/jour. La vitamine C est principalement trouvée dans les agrumes et les légumes.

Les caroténoïdes renferment des précurseurs de la vitamine A mais surtout des composés antioxydants tels le lycopène, l'astaxanthine, la cathaxanthine, l'α-carotène ou le β-carotène. Ils régissent avec les ROS afin de les rendre inactifs à l'intérieur des cellules. L'apport journalier en β-carotène dans notre pays se situe entre 1,5 et 2,5 mg. Les caroténoïdes se retrouvent dans les carottes, les tomates, les melons et les légumes verts.

Le zinc a plusieurs fonctions antioxydantes : il inhibe la formation des ROS, protège les fonctions thiols protéiques de l'oxydation modifiant leur structure moléculaire, inhibe la peroxydation lipidique. Les apports journaliers recommandés sont de 7 à 9 mg chez la femme et chez l'homme respectivement.

Le sélénium joue un rôle important parmi les antioxydants, il participe à l'activité des glutathion peroxydases sélénodépendantes, participe à l'élimination des métaux lourds et active la métabolisation des xénobiotiques. Présent dans les aliments riches en protéines, les apports journaliers recommandés sont de 60 µg.

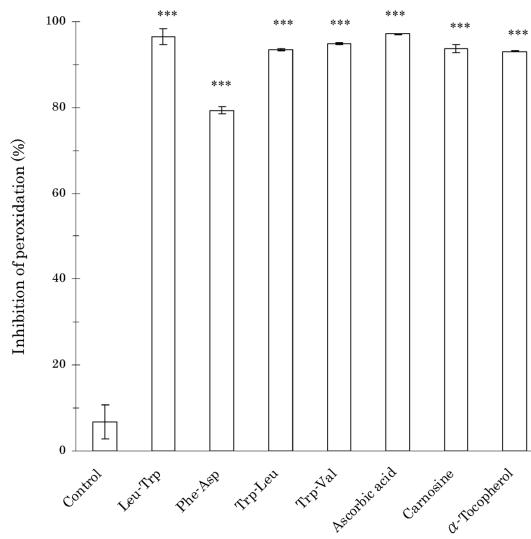
D'autres micronutriments sont complémentaires de l'action des antioxydants comme les vitamines B2, B3 et B9.

#### **4.1.2. Et la gelée royale dans l'oxydation ?**

Plusieurs études ont tenté de montrer l'activité antioxydante de la gelée royale. Nagai *et al.*, 2001 (64) ont notamment testé le pouvoir antioxydant de la gelée royale par détermination de la production de l'anion superoxyde. Ils ont montré que la gelée royale a un pouvoir antioxydant qui augmente avec sa concentration. Ses propriétés antioxydantes, bien que moins puissantes que celle de la propolis, sont plus actives que celles de tous les miels testés.

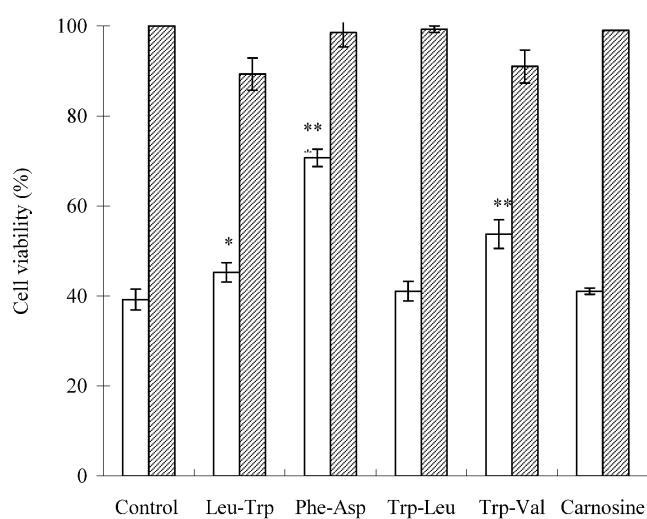
D'autres auteurs ont cherché les composants de la gelée royale lui apportant des propriétés antioxydantes. Guo *et al.*, 2005 (65) ont étudié le pouvoir antioxydant des protéines hydrosolubles de la gelée royale après les avoir hydrolysées. La fraction hydrolysée par la protéase N est celle qui a eu un pouvoir antioxydant le plus élevé envers la peroxydation des lipides. Les peptides antioxydants ont été isolés par CLHP. Plusieurs

dipeptides (Leu-Trp, Phe-Asp, Trp-Leu, Trp-Val,) ont montré une activité antioxydante comparable à celle de l'acide ascorbique ou du tocophérol *in vitro* (Figure 29).



**Figure 29 : Activité antioxydante (étudiée par inhibition de la peroxydation des lipides) de 4 dipeptides comparée à celles de l'acide ascorbique, de la carnosine et du tocophérol (65)**

Ces dipeptides ont aussi été testés sur des cellules humaines de la lignée cellulaire U937 en présence de *tert*-butyl hydroperoxyde (t-BOOH), facteur de stress oxydatif, entraînant la mort cellulaire. L'ajout de ces peptides Phe-Asp, Trp-Val, Leu-Trp augmente la viabilité cellulaire respectivement à 70,7 %, 53,8 %, 45,2 % alors que le contrôle sans dipeptide donne une viabilité à 39,2 % (Figure 30).



**Figure 30 : Effet des 4 dipeptides sur la viabilité des cellules U937 traitées par t-BOOH (en blanc) et sans traitement par t-BOOH (en gris)**

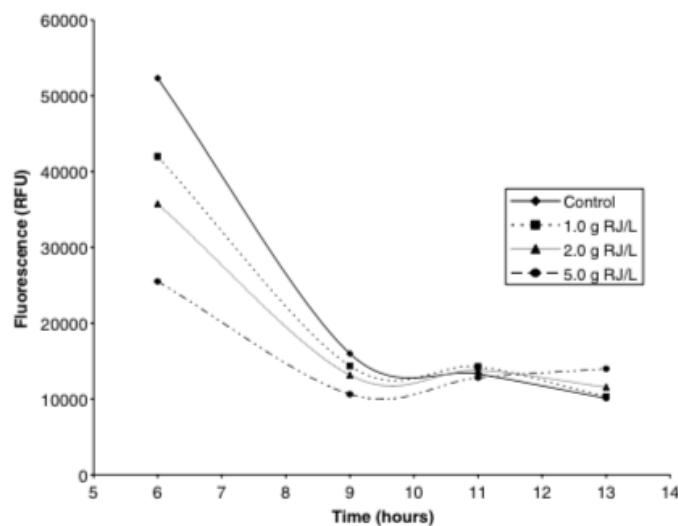
Le dipeptide Phe-Asp a l'activité la plus importante, pour autant ces acides aminés pris séparément et à la même concentration ne montrent pas d'effets antioxydants. L'activité est donc différente de celle propre à chaque acide aminé les constituant. Le mécanisme d'action n'a pas été montré mais cette étude prouve que les dipeptides obtenus par hydrolyse par la protéase N de la fraction protéique hydrosoluble de la gelée royale peuvent prévenir les dommages induits par le stress oxydatif sur des cellules humaines et par hypothèse, potentiellement prévenir des pathologies qui découlent de ce stress.

Dans une autre étude, Nagai *et al.*, 2006 (66) sont partis du fait que l'activité antioxydante de la gelée royale était due à ses protéines. Ils ont alors préparé des hydrolysats de gelée royale à l'aide de trois enzymes différentes : la pepsine, la trypsine et la papaïne. Les hydrolysats ainsi obtenus ont été testés quant à leur activité antioxydante : *in vitro* le potentiel de peroxydation de l'acide linoléique a été étudié. Chaque échantillon a montré une activité antioxydante mais qui diminue avec le temps. C'est l'échantillon hydrolysé par la trypsine qui montre une activité plus importante. Ainsi à une concentration de 100 mg/mL, l'activité antioxydante est supérieure à celle de la vitamine C à 5 mM mais reste inférieure à celle de la vitamine E à 1 mM. Les hydrolysats ont également montré un potentiel d'élimination de l'anion superoxyde, notamment l'hydrolysat par la trypsine qui a une activité sur le radical superoxyde supérieur à celle de 5 mM de vitamine C et à celle de 1 mM de vitamine E. De même, l'activité des hydrolysats de trypsine et pepsine à 10 mg/mL sur le radical hydroxyle est supérieure à celle de la vitamine C à 5 mM. A 100 mg/mL, ces mêmes hydrolysats ont une activité sur le radical hydroxyl semblable à celle de la vitamine E à 1 mM. Cette étude montre que l'activité des hydrolysats sur les radicaux libres est supérieure à celle des extraits aqueux et alcalins de la gelée royale. Les peptides seraient donc bien à l'origine de l'activité antioxydante de la gelée royale. Cependant, les peptides ne seraient pas les seuls responsables de cette activité.

Liu *et al.*, 2008 (67) ont étudié le potentiel antioxydant de la gelée royale collectée à différents âges de la larve. La gelée royale récoltée 24h après le transfert de larve est plus riche en protéines, en 10H2DA et en composés phénoliques. Parmi ces derniers, plusieurs groupes existent, notamment les flavonoïdes, un des groupes les plus importants et les coumarines, naphtoquinones, xanthones, anthraquinones, lignine entre autres. Les polyphénols sont connus pour être anticarcinogènes, anti-inflammatoires,

antiarthrogéniques, antithrombotiques, immunomodulateurs grâce à leurs propriétés antioxydantes. L'activité antioxydante de la gelée royale est donc renforcée si la récolte à lieu dans les 24h qui suivent le transfert de larve. Cependant le dosage de la SOD montre que sa concentration est plus élevée pour la gelée royale récoltée 72h après le transfert plutôt que 24h, les auteurs supposent donc que l'effet antioxydant après dégradation du radical superoxyde, substrat de la SOD, soit effectué par d'autres composants, notamment des vitamines, des polyphénols ou des fractions protéiques.

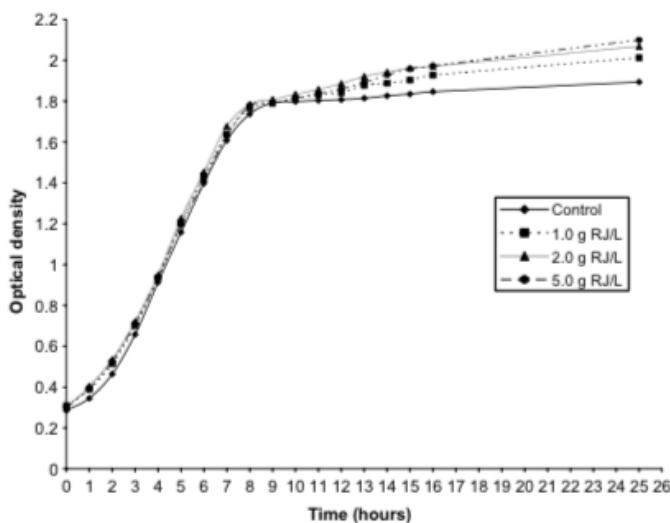
Le mécanisme d'action de la gelée royale quant à son activité antioxydante a été exploré. Jamnik *et al.*, 2007 (68) ont cherché à montrer le mode d'action antioxydatif de la gelée royale. Le modèle cellulaire utilisé est la levure *Saccharomyces cerevisiae*. La mesure du pool intracellulaire d'Adénosine Triphosphate (ATP) est effectuée par mesure de la fluorescence de la resazurine, reflétant le métabolisme énergétique cellulaire. Ainsi une décroissance de la fluorescence indique un métabolisme énergétique cellulaire plus faible et donc un pool d'ATP réduit. Les résultats montrent que plus la quantité de gelée royale est grande, plus la fluorescence diminue rapidement avec le temps (Figure 31).



**Figure 31 : Effet de la gelée royale sur l'activité métabolique cellulaire de *S. cerevisiae* (reflétée par la fluorescence)**

La gelée royale induirait donc une diminution du métabolisme énergétique cellulaire. La réduction du pool d'ATP intracellulaire n'induit pas pour autant une croissance cellulaire

moins rapide : au contraire, plus la quantité de gelée royale est élevée plus la croissance cellulaire, mesurée par densité optique est élevée (Figure 32).



**Figure 32 : Croissance cellulaire de *S. cerevisiae* en fonction du temps et de la quantité de gelée royale mise en présence**

La quantité de gelée royale apportée diminuerait le pool énergétique car la cellule ne requerrait pas autant d'énergie pour l'induction de systèmes de défense antioxydant. La gelée royale aurait donc une action préventive sur la formation des ROS.

El-Nekeety *et al.*, 2007 (69) ont testé le pouvoir antioxydant de la gelée royale sur des rats contaminés par fumonisine (FB), mycotoxine produite par *Fusarium verticilloides*. Elle serait potentiellement responsable de cancer de l'œsophage chez l'homme. La fumonisine inhibe la biosynthèse de macromolécules cellulaires et induit la peroxydation des lipides, jusqu'à l'apoptose cellulaire. La peroxydation des lipides, une des principales manifestations du stress oxydatif, joue un rôle important dans la carcinogénèse. L'étude montre que les rats traités par fumonisine seuls voient leurs taux d'Alanine Amino Transférase (ALAT), l'Aspartate Amino Transférase (ASAT), cholestérol, triglycérides, *High Density Lipoprotein* (HDL), LDL, créatinine et acide urique augmenter par rapport au contrôle. Les rats, traités par fumonisine qui reçoivent 100 mg/kg de gelée royale ont leurs paramètres biologiques cités ci-dessus légèrement augmentés contrairement à ceux qui reçoivent 150 mg/kg de gelée royale qui ont des valeurs similaires à celles du groupe contrôle pour les ALAT, ASAT, cholestérol, LDL et HDL. Les taux de triglycérides, de créatinine et d'acide urique restent

élevés pour ce groupe. Les variations des marqueurs biologiques engendrées par la fumonisine indiquent une atteinte hépatocellulaire. Le niveau de stress oxydatif a été évalué par mesure du malondialdéhyde (MDA), marqueur d'oxydation. Cette étude montre également que le traitement par fumonisine augmente le taux de MDA et diminue les taux de superoxyde dismutase (SOD) et de glutathion peroxydase (GPX), enzymes antioxydantes. Le traitement par gelée royale seule augmente le statut antioxydatif (SOD, GPX) et diminue le taux de MDA. Les groupes traités par fumonisine et gelée royale ont les taux de MDA, SOD et GPX plus élevés que le contrôle, cependant plus la quantité de gelée royale est élevée plus les SOD et GPX sont élevées et moins le MDA est élevé. Les résultats de cette étude sont exposés dans la Figure 33. Le statut antioxydatif dépend donc de la quantité de gelée royale.

Groups parameters	Control	FB	RJ1	RJ2	FB + RJ1	FB + RJ2
GPX (μmg/g)	5.22±0.46 <sup>a</sup>	3.44±0.25 <sup>b</sup>	6.44±0.34 <sup>c</sup>	6.78±0.12 <sup>c</sup>	5.12±1.04 <sup>a</sup>	5.34±1.03 <sup>a</sup>
MDA (nmol/mg)	0.92±0.03 <sup>a</sup>	2.38±0.66 <sup>b</sup>	0.87±0.36 <sup>a</sup>	0.74±0.01 <sup>d</sup>	1.23±0.42 <sup>e</sup>	1.05±0.11 <sup>e</sup>
SOD (μ/mg)	0.35±0.04 <sup>a</sup>	0.22±0.03 <sup>b</sup>	0.56±0.07 <sup>c</sup>	0.57±0.04 <sup>c</sup>	0.29±0.06 <sup>d</sup>	0.32±0.02 <sup>d</sup>

Within each raw, means superscript with different letter are significantly different ( $P<0.05$ ).

RJ1: Royal Jelly (100 mg/kg b.w).

RJ2: Royal Jelly (150 mg/kg b.w)

**Figure 33 : Effet de l'administration de gelée royale sur les taux de GPX, de MDA et de SOD dans le foie contaminés par la fumonisine (69)**

Cette étude montre que la gelée royale a un pouvoir antioxydant marqué et l'analyse histologique menée met en avant ses propriétés hépatoprotectrices et néphroprotectrices chez le rat. Le mécanisme d'action n'est pas détaillé, une hypothèse est avancée : les métabolites de la fumonisine, à l'origine des dommages sur le foie, seraient formés par action du cytochrome CYP3A14. La consommation de gelée royale diminuerait l'expression du gène de ce cytochrome, rendant l'enzyme moins efficace, diminuerait l'action des enzymes catalysant la peroxydation et augmenterait la glutathion peroxydase.

Silisi *et al.*, 2009 (70) ont étudié l'effet antioxydant de la gelée royale sur un traitement par cis-platine induisant une spermiotoxicité. Le cis-platine est utilisé dans les chimiothérapies anticancéreuses notamment du testicule. Son efficacité a été démontrée mais il induit également de nombreux effets indésirables sur la spermatogénèse et la fertilité du patient parfois irréversibles. On attribue les dommages liés au cis-platine à son pouvoir oxydant. Chez le rat, le cis-platine entraîne une perte de masse des testicules, des

épididymes, de la vésicule séminale et de la prostate. Il cause également une diminution de la concentration de spermatozoïdes, de leur mobilité et une diminution du taux plasmatique de testostérone. Le MDA, indicateur du statut oxydatif est plus élevé lors d'un traitement par cis-platine alors que la SOD, la catalase (CAT) et la GPX (GSH-Px) sont diminuées. Le groupe de rats recevant uniquement de la gelée royale n'a pas montré de différences significatives avec le groupe contrôle (Figure 34).

Parameters	Control	Cisplatin	RJ (50 mg/kg)	RJ (100 mg/kg)
MDA (Nmol/mg protein)	2.62 ± 0.77*	4.52 ± 0.88 <sup>†</sup>	2.43 ± 0.71*	2.47 ± 0.34*
SOD (U/mg protein)	2.54 ± 0.72*	0.98 ± 0.34 <sup>†</sup>	2.64 ± 1.02*	2.59 ± 0.64*
CAT (U/mg protein)	0.32 ± 0.11*	0.13 ± 0.03 <sup>§</sup>	0.34 ± 0.14 <sup>†</sup>	0.34 ± 0.10*
GSH-Px (U/mg protein)	1.34 ± 0.34 <sup>*†</sup>	0.71 ± 0.14 <sup>††</sup>	1.43 ± 0.21*	1.40 ± 0.33 <sup>*†</sup>
Testosterone	207.8 ± 28.1 <sup>*†</sup>	79.5 ± 22.7 <sup>§</sup>	268.3 ± 32.8*	157.1 ± 31.9 <sup>*§</sup>

Parameters	Pretreatment RJ (50 mg/kg) Plus CP	Pretreatment RJ (100 mg/kg) Plus CP	CP Plus Post-treatment RJ (50 mg/kg)	CP Plus Post-treatment RJ (100 mg/kg)
MDA (Nmol/mg protein)	3.65 ± 1.05 <sup>*§</sup>	3.76 ± 1.32 <sup>*§</sup>	3.08 ± 0.43 <sup>*§</sup>	2.86 ± 0.46 <sup>*†</sup>
SOD (U/mg protein)	1.14 ± 0.48 <sup>*§</sup>	1.22 ± 0.30 <sup>*§</sup>	1.78 ± 0.55 <sup>*§</sup>	2.13 ± 1.08 <sup>*†</sup>
CAT (U/mg protein)	0.16 ± 0.05 <sup>*§</sup>	0.18 ± 0.01 <sup>*§</sup>	0.25 ± 0.07 <sup>*†</sup>	0.29 ± 0.07*
GSH-Px (U/mg protein)	0.83 ± 0.14 <sup>††</sup>	0.87 ± 0.15 <sup>††</sup>	1.08 ± 0.19 <sup>*§</sup>	1.17 ± 0.21 <sup>*§</sup>
Testosterone	108.6 ± 19.6 <sup>*§</sup>	146.8 ± 29.8 <sup>*§</sup>	108.6 ± 13.6 <sup>*§</sup>	95.3 ± 4.6 <sup>§</sup>

**Figure 34 : Taux de MDA, SOD, CAT, GPX, testostérone chez les rats traités par cis-platine et gelée royale [d'après (70)]**

La gelée royale permettrait de réparer les dommages histologiques sur les tubes séminifères du cis-platine. L'administration de gelée royale en même temps que le cis-platine limiterait l'augmentation du MDA. La gelée royale peut donc être considérée comme ayant des propriétés préventives à l'égard de la toxicité testiculaire du cis-platine et serait plus active en post-traitement plutôt qu'en pré-traitement.

Kanbur *et al.*, 2009 (71) ont étudié la gelée royale en tant que protecteur des dommages hépatiques du paracétamol chez la souris. En plusieurs groupes, ils ont administré :

- Groupe 1 : contrôle
- Groupe 2 : dose unique de 200 mg/kg de gelée royale
- Groupe 3 : dose répétée sur 7 jours de 200 mg/kg/j
- Groupe 4 : dose unique de 400 mg/kg de paracétamol

- Groupe 5 : dose unique de 400 mg/kg de paracétamol et 200 mg/kg de gelée royale
- Groupe 6 : dose répétée sur 7 jours de 200 mg/kg/j de gelée royale et une dose unique de 400 mg/kg de paracétamol le 7<sup>e</sup> jour

L'étude histologique du foie montre des zones hémorragiques et nécrotiques pour les groupes ayant reçu du paracétamol ainsi qu'une augmentation des ALAT, indicateur d'atteinte du foie. La quantité de glutathion peroxydase est diminuée, utilisée pour détoxifier et éliminer les métabolites toxiques du paracétamol, et le MDA est augmenté (Figure 35). Ces observations indiquent que le paracétamol stimule la peroxydation des lipides dans le foie. L'intoxication au paracétamol consomme le stock hépatique de glutathion induisant ainsi un stress oxydatif. Le groupe 6 ayant préalablement reçu une cure de gelée royale avant l'administration de paracétamol a eu un taux de mortalité moindre, des ALAT et le MDA moins élevées, une activité plus élevée de la glutathion peroxydase et des lésions histologiques moindres.

Groups <sup>a</sup>	MDA (nmol/mg-protein)	SOD (U/mg-protein)	CAT (U/mg-protein)	GSH-Px (U/mg-protein)
Group 1	1.06±0.11 a	2.05±0.43 ab	0.25±0.09 abc	3.02±0.57 a
Group 2	1.13±0.25 a	2.12±0.63 ab	0.28±0.08 ab	2.87±0.52 a
Group 3	1.19±0.18 a	2.24±0.12 a	0.31±0.15 a	2.93±0.71 a
Group 4	2.07±0.13 b	1.22±0.18 b	0.10±0.013 c	1.74±0.34 b
Group 5	1.81±0.24 b	1.53±0.68 ab	0.13±0.02 bc	2.17±0.69 ab
Group 6	1.34±0.24 a	1.90±0.53 ab	0.23±0.06 abc	2.90±0.31 a

Groups indicated with different letters (a, b, c) in the same column are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

<sup>a</sup>Group 1, control; Group 2, single dose of 200 mg/kg RJ; Group 3, RJ at a dose of 200 mg/kg/day for 7 day; Group 4, single dose of 400 mg/kg PAR; Group 5, single combined dose of 400 mg/kg PAR plus 200 mg/kg RJ; Group 6, RJ at a dose of 200 mg/kg/day for 7 days and a single dose of 400 mg/kg PAR on the 7th day.

**Figure 35 : Taux hépatique de MDA et activité des enzymes SOD, CAT et GPX en fonction des doses de gelée royale ingérée (71)**

Ces observations montrent l'effet antioxydant et hépatoprotecteur de la gelée royale en cas d'intoxication au paracétamol chez la souris. Les auteurs évoquent les acides aminés libres comme responsables de ces effets principalement la cystine et la cystéine, précurseurs du glutathion, mais également la glycine, l'acide aspartique, la tyrosine, la lysine, le leucine, la valine et l'isoleucine.

Une autre étude va même plus loin sur le potentiel de la gelée royale. En effet, Inoue *et al.*, 2003 (72) ont étudié l'impact d'une consommation de gelée royale sur l'espérance de vie de souris en étudiant son action protectrice sur l'ADN. Le vieillissement se définit comme

la perte de fonctions, la diminution de la fertilité et l'augmentation de la mortalité avec l'âge. L'étude se base sur le principe qui dit que les radicaux libres, porteurs de stress oxydatif, seraient à l'origine du vieillissement cellulaire par modification des protéines et lipides cellulaires et de l'ADN. Les lésions de l'ADN peuvent être à l'origine de maladies dégénératives comme les cancers. Supposant que la production de radicaux libres peut diminuer l'espérance de vie, ils ont étudié l'effet de la gelée royale sur le taux de 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, marqueur d'oxydation. Ce marqueur diminue significativement sous gelée royale dans les reins et dans le sérum après 16 semaines. La deuxième expérimentation étudie la durée de vie de souris mâles sous gelée royale à différentes doses. Les deux groupes recevant 60 mg/kg/j et 6 mg/kg/j ont une espérance de vie significativement plus longue que le groupe témoin. Cinquante pourcent des souris meurent avant 89 semaines pour le groupe témoin contre 110 et 112 semaines respectivement pour les groupes recevant 60 mg/kg/j et 6 mg/kg/j.

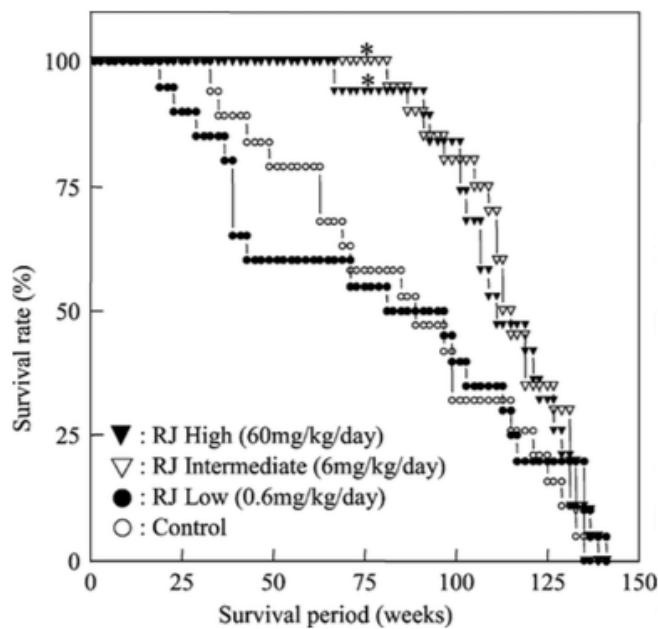


Figure 36 : Effet de la gelée royale sur la taux de survie de souris mâles (72)

La gelée royale à ces doses augmenterait la survie des souris de 25 % par rapport au groupe contrôle ! Cependant, la durée totale de vie n'est pas influencée par la gelée royale. L'ingestion de gelée royale permet à plus de souris de vivre plus longtemps mais n'allonge pas leur durée de vie moyenne.

En conclusion, parmi les produits issus de la ruche, la gelée royale aurait donc un pouvoir antioxydant supérieur au miel en général mais inférieur à la propolis (64). *In vitro*, le pouvoir antioxydant de la gelée royale serait comparable à ceux de la vitamine C et de la vitamine E. Son activité serait plus importante dans la gelée royale récoltée 24 heures après le transfert de larve alors même que le taux de SOD est plus élevé dans la gelée royale récoltée 72h après le transfert de larves. L'activité antioxydante ne serait pas uniquement liée à la présence de SOD, mais aussi à la présence de dipeptides et d'AAL particuliers. Sur modèle animal, la gelée royale augmenterait les taux de SOD et GPX chez le rat, contribuerait à la prévention des dommages testiculaires du cis-platine en post-traitement chez le rat également, serait antioxydante et hépatoprotectrice suite à une intoxication au paracétamol chez la souris jusqu'à influencer sa durée de vie.

Comme évoqué précédemment, l'athérosclérose est l'une des conséquences du stress oxydant. L'augmentation des taux sériques de lipides et de cholestérol participe au risque d'athérosclérose. D'origines génétique ou environnementale, ces troubles métaboliques sont de plus en plus courant dans notre société, en lien avec nos habitudes de vies qui associent parfois une alimentation déséquilibrée et un manque d'exercice physique. Les expériences montrent qu'un abaissement du taux de lipides limite les effets délétères sur l'organisme.

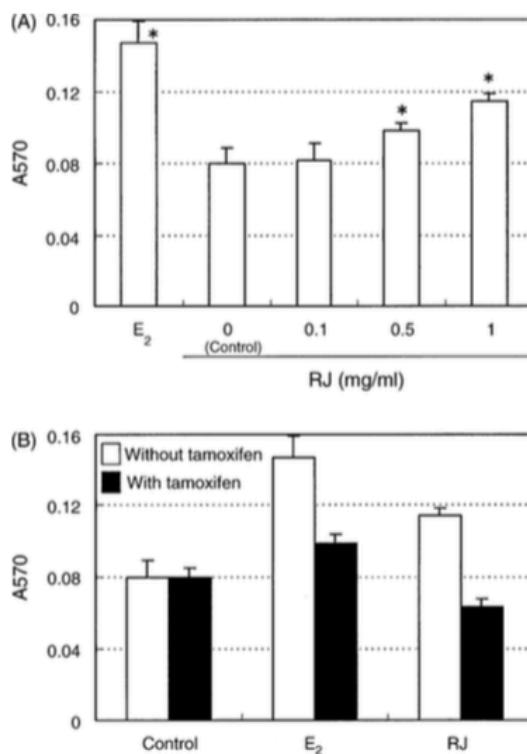
Plusieurs études rapportent que la gelée royale préviendrait l'athérosclérose, influencerait le métabolisme lipidique chez le rat, préviendrait l'hypercholestérolémie et le développement d'athérosclérose chez le lapin (73). Kamakura *et al.*, 2006 (73) ont tenté d'expliquer le mécanisme d'action hypocholestérolémiant de la gelée royale. Elle diminuerait l'expression du gène qui code pour la squalène époxydase, enzyme clé de la biosynthèse du cholestérol ainsi que son facteur transcriptionnel, le SREB-1 (*Sterol regulatory element-binding protein*). La gelée royale augmenterait l'expression génique des récepteurs hépatiques au LDL, permettant la capture du cholestérol par le foie. C'est ainsi qu'agirait la gelée royale afin de diminuer le taux plasmatique de cholestérol.

## 4.2. Endocrinologie

La composition particulière de la gelée royale, notamment les acides gras présents, apporte à celle-ci des propriétés remarquables dans le domaine de l'endocrinologie. Plusieurs études récentes tentent de décrire ces effets.

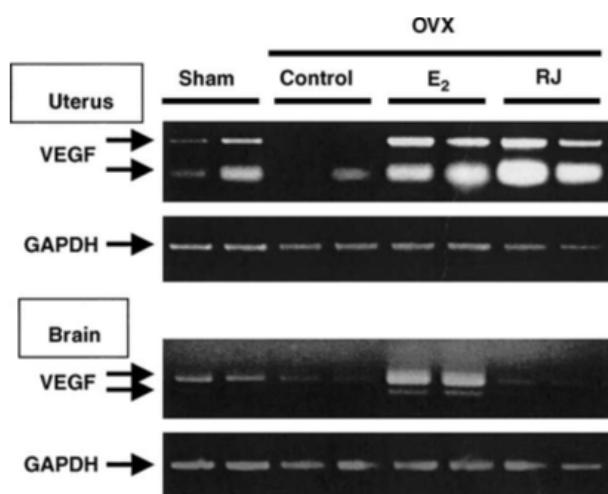
Un des domaines d'étude se porte sur l'effet œstrogénique de la gelée royale. En effet, les femmes ménopausées ont un taux d'œstrogènes qui chute et qui est à l'origine des bouffées de chaleur, de la perte de densité osseuse, de maladies cardiovasculaires. L'administration d'hormones de substitution limite ces effets mais est en revanche suspectée d'augmenter le risque de cancer du sein notamment. Les femmes concernées recherchent parfois d'autres alternatives avec les phytœstrogènes par exemple, de structure chimique et fonction similaires aux œstrogènes, en prévention des symptômes de la ménopause. On les trouve dans le soja par exemple.

Les découvertes récentes tendent à affirmer que la gelée royale aurait aussi un effet œstrogénique. Par exemple, Mishima *et al.*, 2005 (74) ont tenté de montrer l'existence des effets œstrogéniques de la gelée royale *in vitro* (cellules MCF-7) et *in vivo* (rats). La gelée royale montre un effet compétitif avec le 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>) à se fixer sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  aux œstrogènes (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ), tout comme le diéthylstilbestrol et les phytœstrogènes mais avec une puissance moindre. La gelée royale à 1 mg/mL a un effet similaire à l'E<sub>2</sub> quant à l'activation des ER *in vitro*. Ils démontrent que l'augmentation de la croissance cellulaire est dose-dépendante de la gelée royale (Figure 37). Cependant, cette prolifération cellulaire est bloquée si on ajoute du tamoxifène, antagoniste des récepteurs aux œstrogènes. Le même processus est observé si on remplace la gelée royale par de l'E<sub>2</sub>. Administré seul, le tamoxifène n'a pas d'action sur la croissance cellulaire. On peut alors en déduire que l'action œstrogénique de la gelée royale est régie par les récepteurs œstrogéniques.



**Figure 37 : Effets de la gelée royale sur la croissance des cellules MCF-7. L'absorbance (A570) caractérise la croissance cellulaire : (A) : Les cellules sont incubées pendant 3 jours avec de la gelée royale (RJ), le contrôle est effectué par de l'E<sub>2</sub> à 10 pg/mL ; (B) : Les cellules sont incubées avec 10 pg/mL d'E<sub>2</sub> ou 1 mg/mL de gelée royale (RJ) avec (*with*) ou sans (*without*) tamoxifène à 1M pendant 3 jours (74)**

Leur expérimentation *in vivo* est menée sur des rattes ovariectomisées par injection sous-cutanée de gelée royale. Partant du fait que l'expression du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dépend des œstrogènes, ils ont quantifié par *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) le VEGF chez ces rattes, puis après injection de E<sub>2</sub> ou de gelée royale. Le VEGF est pratiquement absent chez les rattes ovariectomisées, l'injection d'E<sub>2</sub> restaure le taux de VEGF dans l'utérus et l'encéphale. La gelée royale quant à elle, n'augmente le taux de VEGF que dans l'utérus (Figure 38).



**Figure 38 : Effets de la gelée royale sur l'expression du gène du VEGF chez les ratten ovariectomisées (OVX) dans l'utérus et le cerveau (brain). La RT-PCR a été réalisée 6h après l'injection sous-cutanée de 20 mg/kg de E<sub>2</sub> ou de 1 g/kg de gelée royale (RJ). Le GAPDH est un contrôle (74).**

La gelée royale a donc une activité œstrogénique *in vivo* dans l'utérus. Les auteurs supposent que l'affinité pour les ER du cerveau est moindre en raison de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui limiterait le passage des substances œstrogéniques dans le système nerveux central.

Une autre étude s'attache à montrer les composants de la gelée royale responsables de cet effet. Suzuki *et al.*, 2007 (75) ont étudié l'activité œstrogénique de quelques composants particuliers de la gelée royale : le 10H2DA, l'acide 10-hydroxydécanoïque, l'acide trans-2-décénoïque et le 24-méthylènecholestérol. Ces composants ont montré une activité sur les ER $\beta$  induisant une prolifération cellulaire accrue, par activation de la transcription. Leur activité a été testée sur des utérus immatures de ratten. Aucune augmentation de la masse sèche de l'utérus n'a été observée si ce n'est une légère hypertrophie des cellules épithéliales contrairement à l'exposition aux agonistes œstrogéniques qui augmente considérablement la masse utérine. Ceci peut être lié aux sous-types de récepteurs : ainsi les ER $\alpha$  sont prédominants dans l'utérus par rapport au ER $\beta$ , sur lesquels les composants testés ont montré une activité œstrogénique.

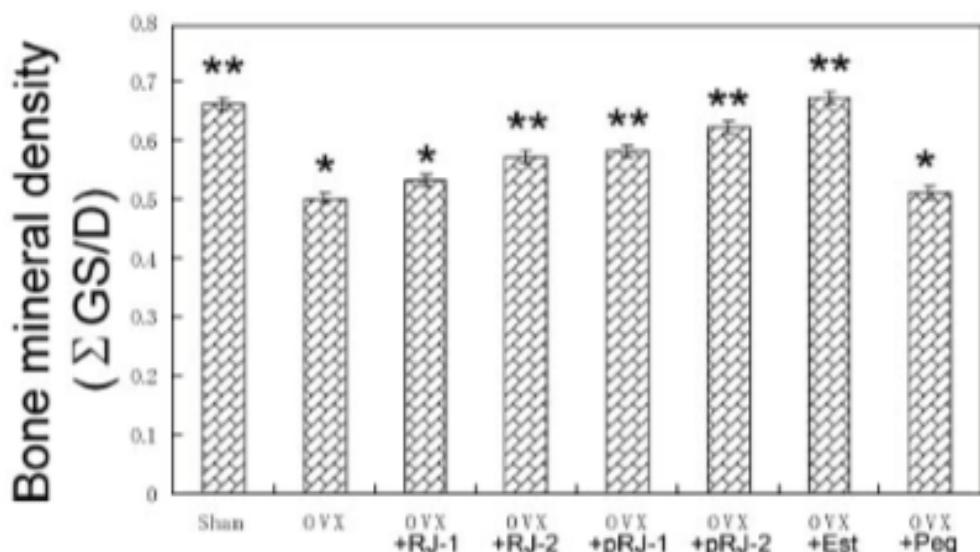
Moutsatsou *et al.*, 2010 (76) ont aussi travaillé sur les effets œstrogéniques des acides gras de la gelée royale et plus particulièrement le 10H2DA, l'acide 3,10-dihydroxydécanoïque et l'acide sébacique. Ces acides auraient une faible activité œstrogénique sur les ER $\beta$  des

cellules MCF-7 en absence de E<sub>2</sub>. Au contraire, ces mêmes acides seraient agonistes des ER $\alpha$  exprimés dans les cellules HeLa. Cependant, en présence de E<sub>2</sub>, ces acides gras sont des antagonistes de l'effet œstrogénique induit par le E<sub>2</sub>. Le 10H2DA se fixerait sur les récepteurs et modifierait leur conformation empêchant la fixation des œstrogènes. Ils ont émis la même hypothèse de mécanisme d'action pour les autres acides gras.

La gelée royale aurait donc une activité de type œstrogénique par interaction avec les récepteurs œstrogéniques. Les études évoquées ne sont pas entièrement concordantes sur l'effet agoniste/antagoniste de la gelée royale et de ses composants particuliers. De ces observations, il semble tout de même évident de souligner que, par précaution, la gelée royale ne doit pas être recommandée dans les troubles de la ménopause chez des patientes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers hormonaux-dépendants.

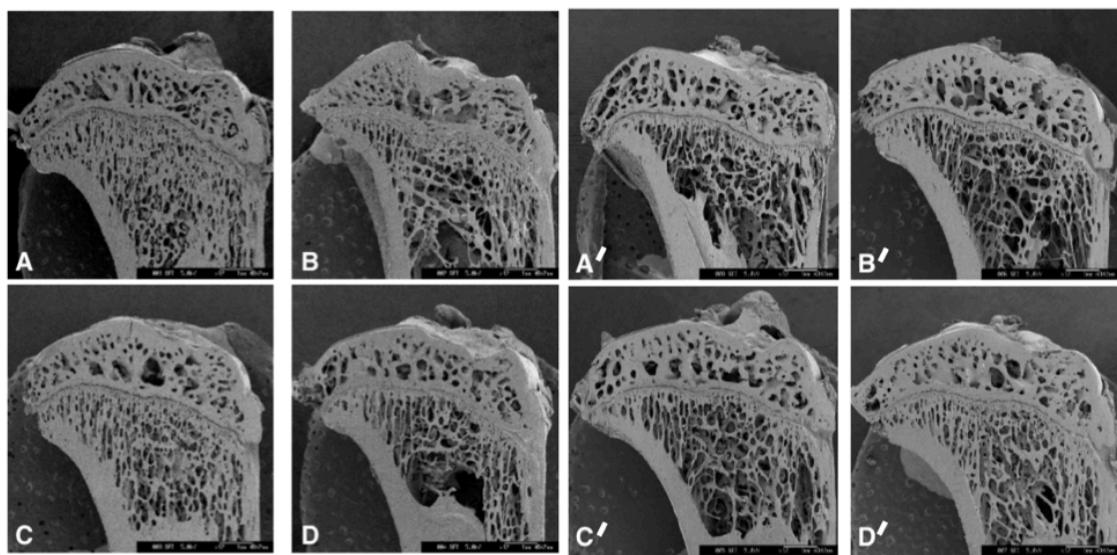
Comme évoqué précédemment, la baisse de la quantité d'œstrogènes induit une perte de densité osseuse. Ayant montré ci-dessus que la gelée royale pouvait induire des effets œstrogéniques, on peut se poser la question de l'utilité de la gelée royale dans des situations d'ostéoporose.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont tenté de mesurer l'impact de cette substance dans ce domaine. Hidaka *et al.*, 2006 (77) ont testé la gelée royale en prévention de l'ostéoporose sur des rattenes ovariectomisées. La Figure 39 montre que la densité osseuse minérale des tibias des rattenes ovariectomisées (OVX) est diminuée de 42 % en comparaison à celles ayant subi une opération sans ovariectomie (Sham). L'administration par voie orale de 2,0 % m/m de gelée royale diluée dans des granulés alimentaires et de 0,5 ou 2,0 % m/m de gelée royale traitée par protéase permet d'augmenter significativement la densité osseuse. En effet, ces doses de gelée royale permettent respectivement d'augmenter la densité osseuse à 85 %, 87 % et 93 % de l'effet du E<sub>2</sub> en sous-cutané.



**Figure 39 : Effet de l'administration de gelée royale sur la densité minérale osseuse (Bone mineral density) du tibia de rattes opérés sans ovariectomie (Sham) ou avec ovariectomie (OVX). Pendant 7 semaines, les rattes ont reçu quotidiennement 0,5 % m/m de gelée royale (+RJ-1), 2,0 % m/m de gelée royale (+RJ-2), 0,5 % m/m de gelée royale préalablement traitée par protéase (+pRJ-1), 2,0 % m/m de gelée royale préalablement traitée par protéase (+pRJ-2), 10 µg/kg de 17 $\beta$ -estradiol (+Est), du polyéthylène glycol 400 (+Peg) [D'après (77)]**

Ces différentes observations se retrouvent dans la comparaison des images au microscope électronique à balayage (Figure 40). L'ovariectomie provoque bien une perte osseuse indéniable (B) en comparaison aux rattes non ovariectomisées (A). On remarque que l'administration de E<sub>2</sub> permet de restaurer les connections osseuses de la métaphyse (C) alors que le polyéthylène glycol 400 (solvant de dilution) n'a pas d'impact (D). L'administration orale de 2,0 % m/m de gelée royale (B') et de 0,5 % m/m de gelée royale traitée par protéase (C') restaure modérément la densité osseuse alors l'activité de la gelée royale non traitée par protéase à 0,5 % m/m est négligeable (A'). Cependant, l'administration de 2,0 % m/m de gelée royale traitée par protéase (D') restaure une densité osseuse similaire à l'action du E<sub>2</sub> (C).



**Figure 40 : Représentation au microscope électronique à balayage de la partie proximale du tibia des rattes, 7 semaines après l'ovariectomie et selon les traitements reçus : non ovariectomié (A), ovariectomié (B), ovariectomié et supplémenté en 17 $\beta$ -estradiol (C), ovariectomié et traité par polyéthylène glycol 400 (D), ovariectomié et supplémenté en gelée royale à 0,5 % m/m (A'), ovariectomié et supplémenté en gelée royale à 2,0 % m/m (B'), ovariectomié et supplémenté en gelée royale à 0,5 % m/m traitée par protéase (C'), ovariectomié et supplémenté en gelée royale à 2,0 % m/m traitée par protéase (D'). D'après (77).**

La gelée royale pré-traitée par protéase serait donc plus active que la gelée royale brute sur l'ostéoporose. Elle permettrait de prévenir la perte de masse osseuse de manière aussi efficace que le E<sub>2</sub>. Les auteurs supposent que la gelée royale, traitée par protéase, soit plus digestible et facilite l'absorption intestinale du calcium.

D'autres études confirment ces résultats. Narita *et al.*, 2006 (78) ont montré que la gelée royale stimule la formation osseuse *in vitro* et *in vivo* chez la souris. Le mécanisme d'action serait impliqué dans le métabolisme des œstrogènes notamment mais pas uniquement. La gelée royale pourrait être une alternative dans la prévention de l'ostéoporose. Yanagita *et al.*, 2011 (79) ont montré que la gelée royale stimulait la différenciation cellulaire des ostéoblastes induisant une minéralisation. La gelée royale augmenterait la production de l'ostéopontine, indicateur du renouvellement osseux, de l'ostéocalcine, impliquée dans la minéralisation de la matrice extracellulaire, et de l'osterix, facteur de transcription des ostéoblastes et de leur différenciation. Ces effets de la gelée royale sur les ostéoblastes pourraient être indépendants de son action sur le métabolisme œstrogénique.

## 4.3. Anti-infectieux

Le potentiel anti-infectieux de la gelée royale est notamment attribué à ses peptides dont la royalisine et les jelleines. Il semble important avant d'aborder les fonctions anti-infectieuses de la gelée royale, de comprendre le mécanisme d'action des peptides antibactériens.

### 4.3.1. Les peptides antibactériens et leurs mécanismes d'action

Huang, 2000 (80) a étudié le mode d'action des peptides antimicrobiens. Il affirme que l'activité de ceux-ci n'a pas de rapport avec la stéréochimie des peptides suite à des observations de l'activité de tous les D-acides aminés et de tous leurs énantiomères L. Les protéines n'interagissent donc pas avec des récepteurs spécifiques sur les membranes des micro-organismes. Il en déduit qu'ils agissent par interaction directe avec la matrice lipidique de la membrane. Il avance que les membranes lipidiques bactériennes chargées négativement favoriseraient l'interaction avec les peptides, puisqu'ils sont chargés positivement. Ainsi, le peptide antimicrobien interagit avec les phospholipides de la membrane bactérienne des Gram - et avec les composants du peptidoglycane des Gram + (81). Les différentes structures des parois bactériennes, Gram + et Gram – sont visibles respectivement sur la Figure 41 et la Figure 42.

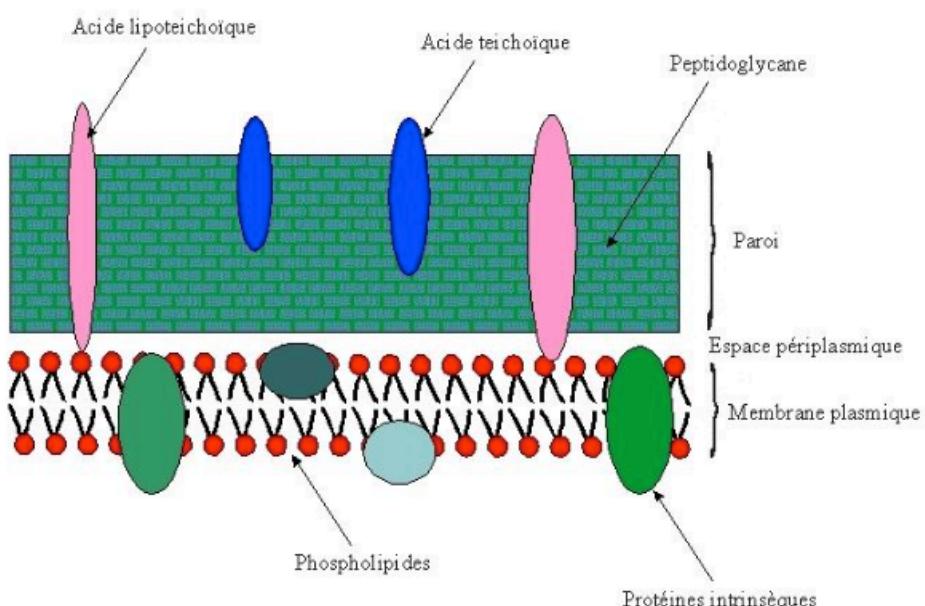


Figure 41 : Structure de la paroi des bactéries Gram + (81)

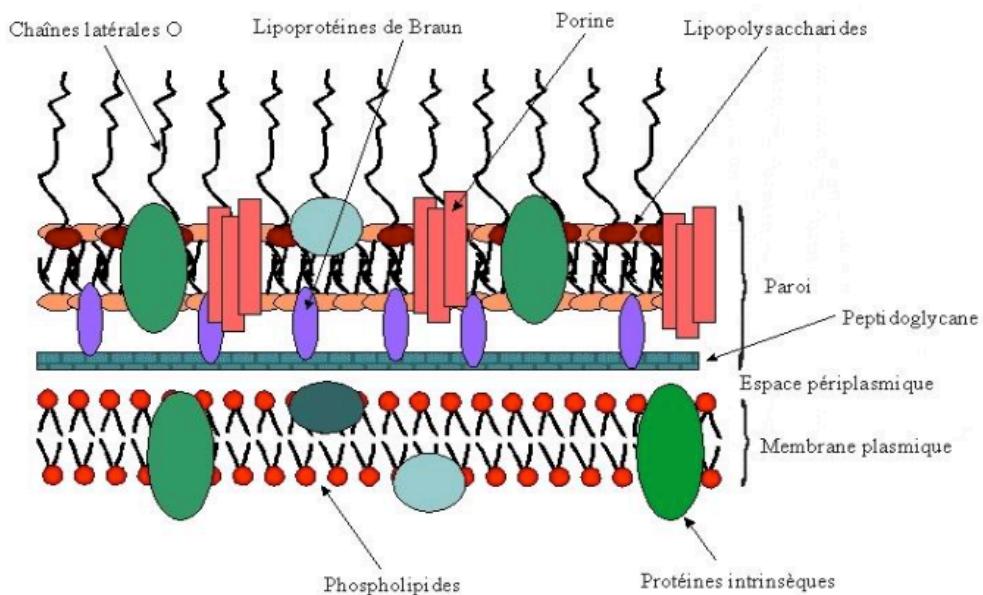


Figure 42 : Structure de la paroi des bactéries Gram - (81)

L'attachement se fait par les groupements phosphates du lipopolysaccharide (LPS) pour les Gram – et des acides lipoteichoïques pour les Gram +. Cependant, les liaisons électrostatiques ne seraient pas seules responsables du potentiel antibactérien des peptides car elles n'expliquent pas que certains peptides soient plus actifs sur certains pathogènes. La présence des peptides dans la bicouche lipidique perturbe sa structure et engendre des pores à l'origine de l'osmolyse de la cellule. Selon le ratio peptides/lipides dans la membrane, l'activité des peptides varie (80). Ainsi lorsque ce ratio est faible, les peptides s'orientent parallèlement la membrane, c'est l'état « S ». Quand ce ratio augmente, les peptides se placent alors perpendiculairement à la membrane, c'est l'état « I ». Plusieurs modèles existent quant à leur mode d'action (81):

- Le modèle « barrel stave » : Les peptides en hélice  $\alpha$  s'associent et changent de conformation afin que les parties hydrophobes soient en contact avec la bicouche lipidique et que les parties hydrophiles forment une lumière pour donner un pore transmembranaire (Figure 43). Ces brèches entraînent la fuite du contenu cytoplasmique et induisent la mort cellulaire.

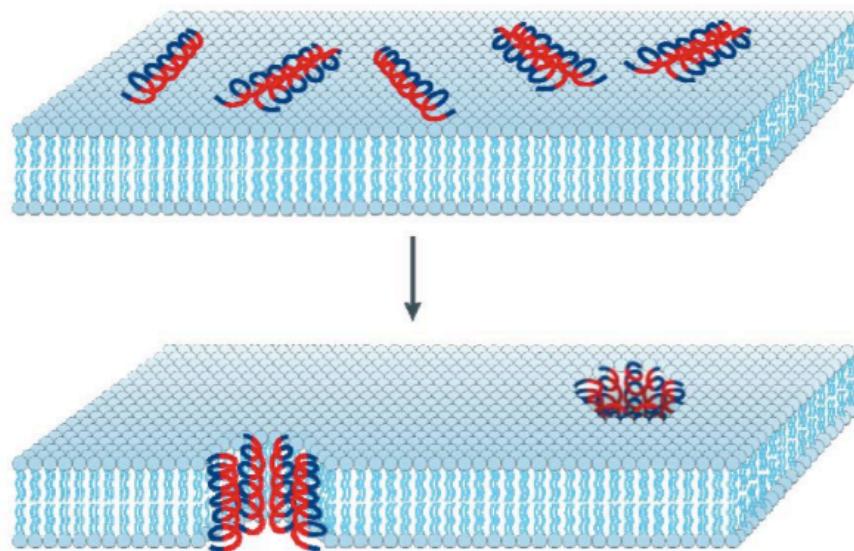


Figure 43 : Modèle "barrel stave" (81)

- Le modèle des pores toroïdaux : Les protides forment également des pores mais à la différence du premier modèle, ils ne s'associent pas entre eux et restent fixés à la partie polaire des phospholipides déformant ainsi la bicouche lipidique, par liaison des deux couches (Figure 44).

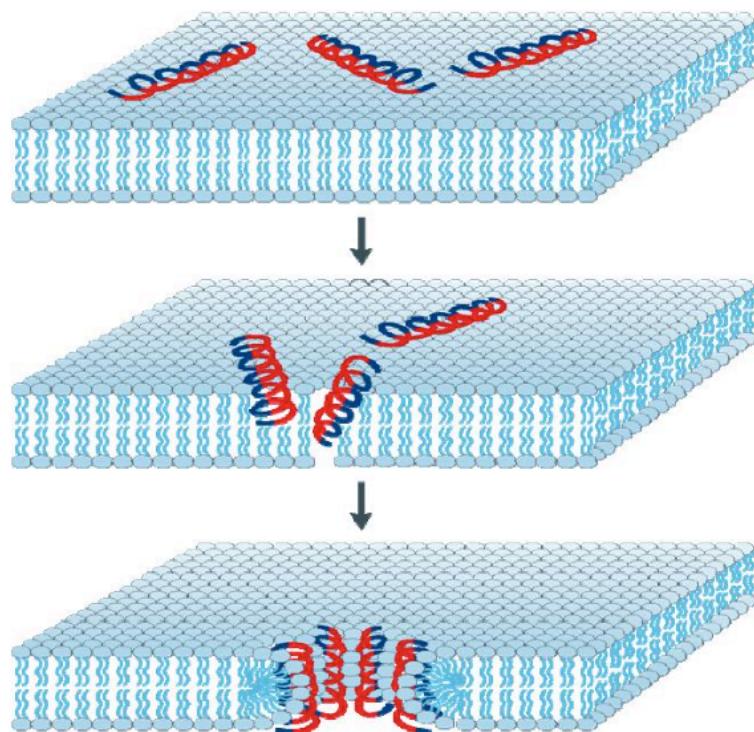


Figure 44 : Modèle "pores toroïdaux" (81)

- Le modèle « carpet » : Les protides se fixent à haute concentration sur les têtes polaires des phospholipides jusqu'à former un tapis (*carpet* en anglais). Au dessus d'une concentration seuil en peptides, ils agissent comme un détergent en détruisant la bicouche lipidique (Figure 45).

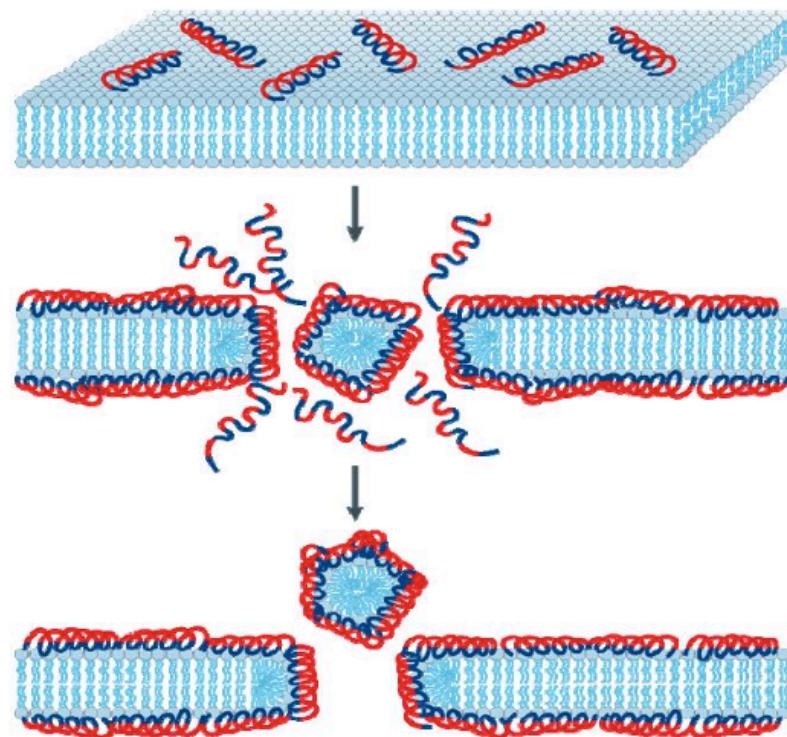


Figure 45 : Modèle "carpet" (81)

Ces modèles peuvent expliquer l'action physiologique des peptides antimicrobiens. Chaque peptide ne répond pas à un modèle en particulier mais peut utiliser les différents modèles évoqués ci-dessus pour détériorer la membrane plasmique. Dans la gelée royale, plusieurs peptides pourraient avoir une activité de ce type sur les micro-organismes.

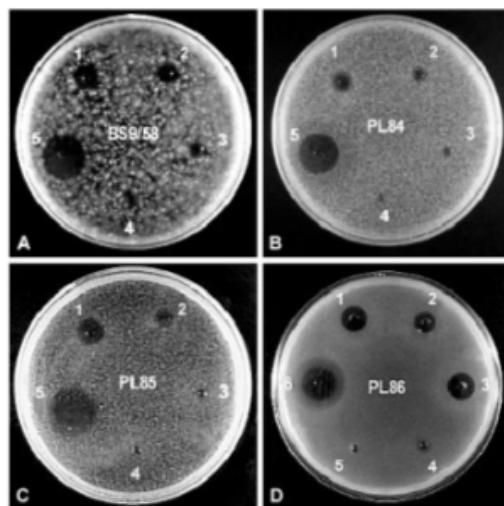
#### 4.3.2. La royalisine

La royalisine, dont la structure a été détaillée en Partie 2, paragraphe 2.3.2, appartient aux peptides au potentiel antimicrobien présents dans la gelée royale. Elle a fait l'objet d'études quant à son activité propre et celle de la gelée royale afin de déterminer si elle était à l'origine de l'activité antimicrobienne de cette substance.

Fujiwara *et al.*, 1990 (45) ont testé le potentiel antibactérien de la royalisine sur 18 espèces de bactéries Gram + et 7 espèces de bactéries Gram -. Ils ont comparé l'impact sur ces bactéries de la gelée royale pure et la royalisine isolée. Selon eux, le spectre d'activité de la royalisine est inférieur à celui de la gelée royale pure. La royalisine a montré un potentiel antibactérien sur les bactéries Gram + dont *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Leuconostoc*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* à une concentration de 1  $\mu$ M. Le potentiel antibactérien de la royalisine à une concentration de 1  $\mu$ M est similaire à celui de la gelée royale à 10  $\mu$ M/mL. L'activité antibactérienne est relativement stable à la chaleur grâce aux ponts disulfures mais est supprimée par contact avec des protéases. Par ailleurs, aux concentrations testées, aucune activité antibactérienne envers *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Klebsiella* et *Salmonella* n'a été observée, alors que la gelée royale pure aurait des effets sur des bactéries Gram -. Aucun mécanisme d'action n'est décrit mais les auteurs font des rapprochements entre les structures de la royalisine et de ses homologues, la sapécine et la phormicine, qui ont également une activité antibactérienne sur les bactéries Gram +. Ces molécules possèdent un taux élevé de résidus cystéine et une structure tridimensionnelle compacte liée aux ponts disulfures intramoléculaires. Ils supposent une interaction avec les membranes cellulaires des micro-organismes sans en apporter les preuves.

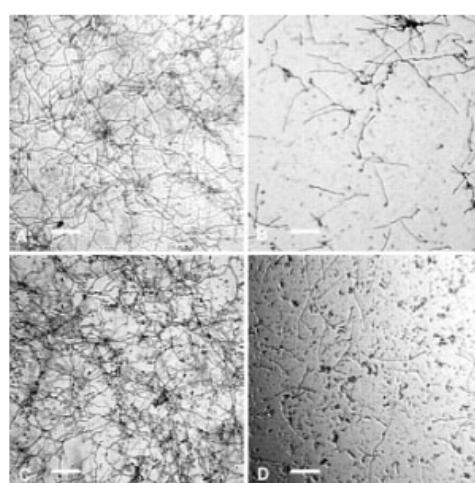
Bachanová *et al.*, 2002 (82) ont tenté de déterminer quels sont les peptides antibactériens actifs envers *Paenibacillus larvae larvae*, bactérie Gram +, agent de la loque américaine qui peut atteindre les larves du couvain. Ils supposent que la royalisine soit en partie responsable de cette activité mais n'excluent pas la possibilité qu'un autre peptide, dont la séquence n'a pas été trouvée, ait également une action.

Bíliková *et al.*, 2001 (83) ont isolé la royalisine avant de tester ses capacités antibactériennes envers des bactéries Gram + (*Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea*, *Paenibacillus larvae larvae*), des bactéries Gram – (*Escherichia coli*, *Seratia marcescens*), et un champignon (*Botrytis cinerea*). La royalisine aurait un effet antibiotique sur les bactéries Gram + présentées ci-dessus mais la concentration minimale inhibitrice n'est pas spécifiée. L'antibiogramme visible en Figure 46 montre seulement que les concentrations de royalisine utilisées (de 5,4  $\mu$ g/mL à 108  $\mu$ g/mL) n'atteignent pas la puissance antibiotique de la tétracycline, utilisée comme référent à 50  $\mu$ g/mL.



**Figure 46 : Antibiogrammes de l'effet de la royalisine sur plusieurs souches bactériennes : *Bacillus subtilis* (A) et 3 souches de *Paenibacillus larvae larvae* (B, C, D). Pour les antibiogrammes A, B, C, la concentration des spots en royalisine : 108 µg/mL (1), 54 µg/mL (2), 27 µg/mL (3), 5,4 µg/mL (4) ; en tétracycline 50 µg/mL (5). Pour l'antibiogramme D, la concentration des spots en royalisine : 108 µg/mL (1), 54 µg/mL (2), 270 µg/mL (3), 5,4 µg/mL (4) ; en Tris-HCl 0,2 M (5) (solvant de la royalisine) ; en tétracycline 50 µg/mL (6). D'après (83).**

De plus, la royalisine aurait un effet sur les cellules de *Paenibacillus larvae larvae* mais non sur ses spores. Aucun effet n'a été observé sur les bactéries Gram – testées. Par ailleurs, la royalisine a un effet antifongique sur *Botrytis cinerea* à une concentration supérieure à 27 µg/mL (Figure 47).



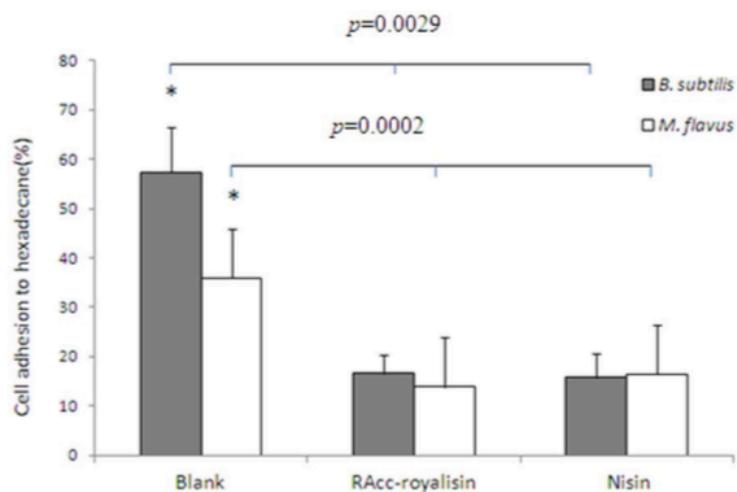
**Figure 47 : Inhibition de la croissance fongique de *Botrytis cinerea* par la royalisine à 27 µg/mL (A) et à 135 µg/mL (B). Le contrôle sans antifongique est visible en C et avec du peroxyde d'hydrogène à 17 µg/mL en D (83)**

Une autre étude a évoqué l'intérêt de ces peptides dans le domaine de l'agroalimentaire. Shen *et al.*, 2010 (47) ont en effet étudié les propriétés antibactériennes de la royalisine envers les bactéries Gram + citées plus haut. Ils évoquent l'intérêt potentiel de la royalisine comme conservateur alimentaire d'origine naturelle. Sa structure est similaire à celle de la nisine, autrement appelé conservateur E234, largement utilisée dans l'industrie agroalimentaire, pour lutter contre *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*, bactéries toxiques potentiellement retrouvées dans l'alimentation. Les peptides antimicrobiens sont dans cette optique une perspective nouvelle. Cependant, ils sont relativement peu abondants dans la nature et leur isolement semble difficile. Par ailleurs la synthèse chimique de la royalisine serait trop compliquée et onéreuse. Le mécanisme d'action de la royalisine reste incertain. La paroi cellulaire des bactéries Gram +, constituée de peptidoglycane et d'acides téchoïques à caractère acide engendrerait la liaison des peptides antibactériens chargés positivement. La perméabilité membranaire serait alors perturbée entraînant une fuite cellulaire de potassium, une dépolarisation cellulaire, une diminution de l'ATP cellulaire et l'inhibition de la respiration cellulaire.

Shen *et al.*, 2012 (84) ont par la suite étudié les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la royalisine envers les bactéries et ont tenté de préciser son mécanisme d'action. Les CMI de la royalisine sont :

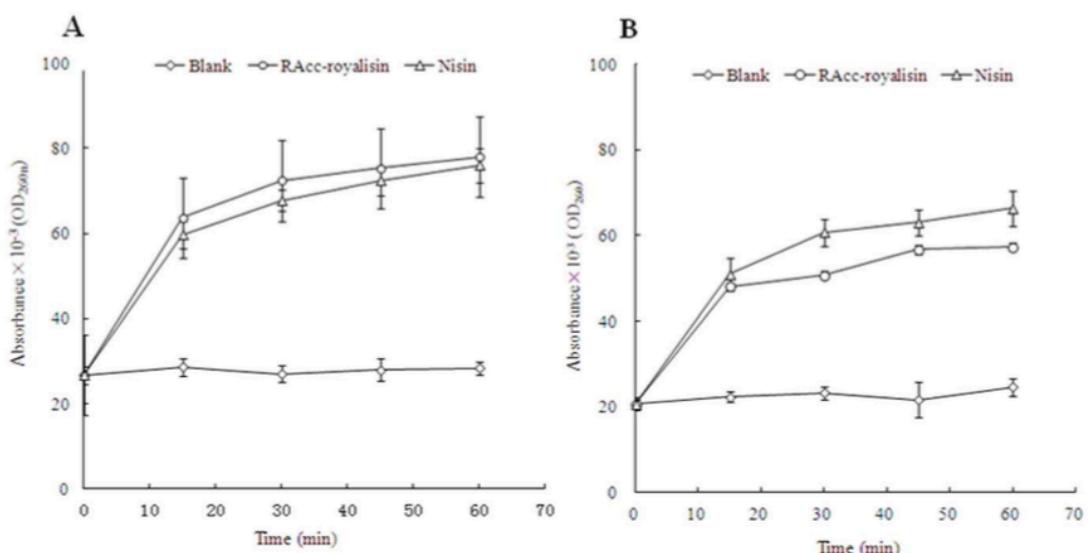
- contre *Bacillus subtilis* : 62,5 µg/mL,
- contre *Micrococcus flavus* : 125 µg/mL,
- contre *Streptococcus cerevisiae* : 250 µg/mL,
- contre *Clostridium tetani* : 250 µg/mL.

Ces valeurs sont similaires à celles obtenues avec la nisine. Cependant en accord avec les études précédemment menées, aucune activité antibactérienne n'a été mise en évidence envers les bactéries Gram – testées (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*), ni envers les champignons testés (*Aspergillus oryzae*, *Penicillium viridicatum*, *Pichia pastoris*). Le potentiel de la royalisine à altérer l'hydrophobicité membranaire a été exploré, par évaluation de la fixation cellulaire à l'hexadécane. Ainsi, plus la cellule est dégradée, plus elle est perméable, moins elle adhère à l'hexadécane (Figure 48).



**Figure 48 : Détermination de l'hydrophobicité membranaire, reflet de son intégrité, par mesure de son adhésion cellulaire à l'hexadécane en fonction du traitement : royalisine (RAcc-royalisin), nisine (nisin), contrôle négatif (Blank) (84)**

Testé avec un contrôle à blanc, l'adhérence des cellules a été observée sans traitement par royalisine puis avec. Les résultats montrent que l'hydrophobicité des cellules passe de 65,8 % à 19,7 % pour *Bacillus subtilis* et de 39,7 % à 19,6 % pour *Micrococcus flavus* (Figure 48). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec la nisine (contrôle positif). La perméabilité cellulaire a également été testée par mesure de l'absorbance UV à 260 nm (Figure 49).



**Figure 49 : Effet de la royalisine sur la membrane cellulaire des bactéries Gram +, par mesure de l'absorbance à 260 nm, en fonction du temps et en comparaison à l'effet de la nisine (84)**

L'absorbance à 260 nm de *Bacillus subtilis* et *Micrococcus flavus* traités par la royalisine augmente rapidement avec le temps. Les auteurs assimilent cette variation d'absorbance à la libération des ADN et ARN et donc à l'action de la royalisine sur la perméabilité membranaire.

La royalisine aurait donc une activité antibiotique uniquement sur les bactéries Gram + testées. Par interaction avec la membrane cellulaire, elle la rendrait perméable engendrant ainsi une perturbation de l'équilibre ionique intracellulaire et de son métabolisme. Cet impact sur la cellule serait à l'origine de sa mort. La royalisine peut donc être une piste de recherche sur de nouveaux composants antibactériens.

#### 4.3.3. Les jelleines

D'autres peptides, les jelleines ont également fait l'objet d'études quant à leurs propriétés antibactériennes.

Fontana *et al.* 2004 (49) ont, après avoir séquencé les jelleines, étudié les spectres antimicrobiens pour chaque jelleine envers des bactéries Gram +, bactéries Gram – et des levures. Leurs résultats sont exposés dans le Tableau 22. Les jelleines I et II sont les plus actives envers les bactéries testées, suivi par la Jelleine III. La jelleine IV n'a quant à elle pas montré de potentiel antibactérien. Les jelleines I et II sont actives envers *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* et *Bacillus subtilis* parmi les bactéries Gram + ; et envers *Escherichia coli*, *Escherichia cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* parmi les bactéries Gram -. Ces mêmes jelleines sont également actives sur *Candida albicans*. Ils comparent également le spectre d'activité des jelleines par rapport à celui des autres défensines, notamment la royalisine. On peut noter l'absence d'activité de la royalisine envers les bactéries Gram – alors que les jelleines I-II-III sont actives sur certaines espèces. Ces mêmes jelleines ont une activité sur les levures en limitant leur croissance. Il semblerait alors que la royalisine et les jelleines sont complémentaires dans le système de défense immunitaire de l'abeille. Les auteurs se sont alors intéressés aux différences de structure des jelleines qui pourraient induire leur différence de potentiel antibactérien. Pour rappel, la structure des jelleines est visible dans le Tableau 7. La seule différence entre les jelleines I et II est la présence d'un résidu thréonine sur la jelleine II en position N-terminale.

Ce résidu thréonine ne semble pas avoir un fort impact sur l'activité antibactérienne car les jelleine I et II ont une activité similaire. Cependant, le remplacement de la thréonine par un glutamate (jelleine III) engendre une baisse notable de l'activité. Au sujet de la jelleine IV, la suppression de la leucine par rapport à la séquence d'acides aminés de la jelleine II entraîne la perte de l'activité antibactérienne de ce peptide.

**Tableau 22 : Spectre antibiotique et CMI (MIC) pour chaque jelleine (49)**

Microorganisms	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	Jelleine-I	Jelleine-II	Jelleine-III	Jelleine-IV
<b>Gram-positive bacteria</b>				
<i>S. aureus</i> (ATCC 6535)	10.0	15.0	30.0	R
<i>S. saprophyticus</i>	15.0	10.0	30.0	R
<i>B. subtilis</i> (CCT 2471)	10.0	30.0	R	R
<i>B. cereus</i>	R	R	R	R
<i>Bacillus thuringiensis</i>	R	R	R	R
<i>B. pumilus</i>	R	R	R	R
<b>Gram-negative bacteria</b>				
<i>E. coli</i> (CCT 1371)	2.5	15.0	15.0	R
<i>E. cloacae</i> (ACCT 23355)	10.0	15.0	R	R
<i>K. pneumoniae</i> (ACCT 13883)	10.0	15.0	R	R
<i>P. mirabilis</i>	R	R	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ACCT 27853)	10.0	15.0	30.0	R
<b>Yeast</b>				
<i>C. albicans</i>	2.5	2.5	R	R

R: microorganism resistant the peptide.

Les auteurs ont également comparé les séquences des jelleines à d'autres protéines à la recherche de similarités. On retrouve dans la MRJP 1 à la position 373 la séquence de la jelleine II. On peut alors supposer que la jelleine II provient de la dégradation de la MRJP 1. La MRJP 1 serait alors un précurseur des jelleines.

Romanelli *et al.*, 2011 (48) se sont intéressés aux jelleines et à leur synergie d'action avec les temporines sécrétées par les glandes granulaires de la grenouille rouge européenne, *Rana temporaria*. La jelleine I à 50  $\mu\text{g/mL}$  inhibe 21 % de la croissance bactérienne de *Staphylococcus aureus* et la temporine B inhibe à 11  $\mu\text{g/mL}$  36 % de la croissance. L'association de ces deux peptides inhibe en revanche 90 % de la croissance bactérienne de *Staphylococcus aureus*. Encore plus étonnant, ils observent que l'association de la jelleine I (100  $\mu\text{g/mL}$ ) et la temporine A (6  $\mu\text{g/mL}$ ) inhibe 99 % de la croissance bactérienne de *Listeria monocytogenes*, alors que pris séparément ces mêmes peptides n'ont aucune activité sur ce micro-organisme (Tableau 23) !

**Tableau 23 : Synergie du potentiel antibactérien des jelleines en association avec les temporines (ICB : Inhibition de la croissance bactérienne en pourcentage) (48)**

Bactéries testées	Concentration des peptides en µg/mL	ICB jelleine I	ICB temporine	ICB Jelleine I + temporine
<i>Staphylococcus aureus</i>	Jelleine I : 50 µg/mL Temporine B : 11 µg/mL	21 %	36 %	90 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	Jelleine I : 100 µg/mL Temporine A : 6 µg/mL	0	0	99 %

Ces observations ouvrent des possibilités pour le développement de nouveaux agents antibactériens par utilisation de divers peptides issus de différents organismes. Les peptides antimicrobiens représentent un nouveau type d'agents antimicrobiens qui font l'objet d'études sur leurs structures et leurs fonctions en vue du développement de nouveaux antibiotiques. Par ailleurs, les jelleines ont également été étudiées (49) quant à leur potentiel à induire une dégranulation cellulaire et une hémolyse, assimilés à des effets secondaires des jelleines. Ces peptides présentent une très faible activité à ce propos, les rendant attractifs du point de vue de la recherche.

#### 4.3.4. Le 10H2DA

Le 10H2DA aurait également des propriétés antibactériennes. Serra Bonvehi et Escolà Jordá, 1991 (37) ont mis en relation la quantité de 10H2DA contenue dans la gelée royale *versus* la nourriture larvaire des ouvrières et l'activité antibactérienne envers *Bacillus subtilis*. Ils montrent que la gelée royale, plus riche en 10H2DA a également une activité antibactérienne plus puissante envers *Bacillus subtilis*. L'activité antibactérienne serait dépendante de la concentration en 10H2DA.

### 4.4. Immunomodulateur et anti-inflammatoire

La gelée royale a fait l'objet de nombreuses études visant à mettre en évidence une action immunomodulatrice. Elle agirait sur l'immunité innée et acquise. Plusieurs études ont démontré ces activités *in vitro* mais également *in vivo*. Bénéfique dans le traitement des maladies autoimmunes et des maladies inflammatoires, c'est son acide 10-hydroxy-2-décenoïque qui serait porteur de ces activités (85). Le système immunitaire se divise en deux

parties : l'immunité innée et l'immunité acquise, sur lesquelles la gelée royale aurait une activité.

#### 4.4.1. Inhibition de la réponse immunitaire innée

L'immunité innée regroupe plusieurs effecteurs (Figure 50). Il s'agit en premier lieu des barrières anatomiques qu'elles soient physiques (peau, muqueuses) ou chimiques (le pH acide de la peau). En cas de lésion de ces barrières entraînant la pénétration de l'agent pathogène, l'immunité innée cellulaire doit prendre le relais. Elle intervient rapidement dans les minutes qui suivent la pénétration. Les macrophages peuvent alors directement phagocytter le pathogène. D'autres substances antimicrobiennes sont recrutées par les cytokines et chimiokines sur le lieu de la lésion provoquant ainsi un phénomène inflammatoire. Par ailleurs, les cellules dendritiques capturent l'antigène en vue de le présenter aux lymphocytes, cellules effectives de l'immunité acquise. Il existe également des cellules tueuses, les *Natural Killer* (NK) capables de détruire les cellules infectées par un virus (86).

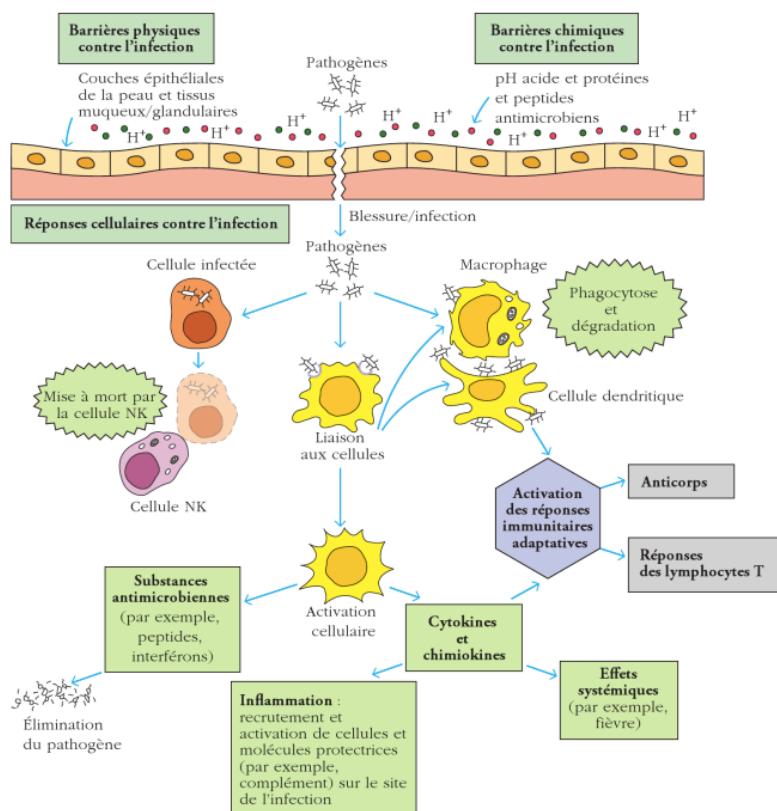


Figure 50 : L'immunité innée (86)

L'inflammation est un des processus physiologiques de l'organisme, en réaction à une agression. Cette réaction est modulée notamment par des cytokines. De structure protéique, elles induisent la différenciation cellulaire ou l'activation de leur(s) cible(s) spécifiquement (7). A titre d'exemples, le *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α), l'Interleukine-1 (IL-1), ou l'Interleukine-2 (IL-2) sont des médiateurs des réponses inflammatoire et immunitaire.

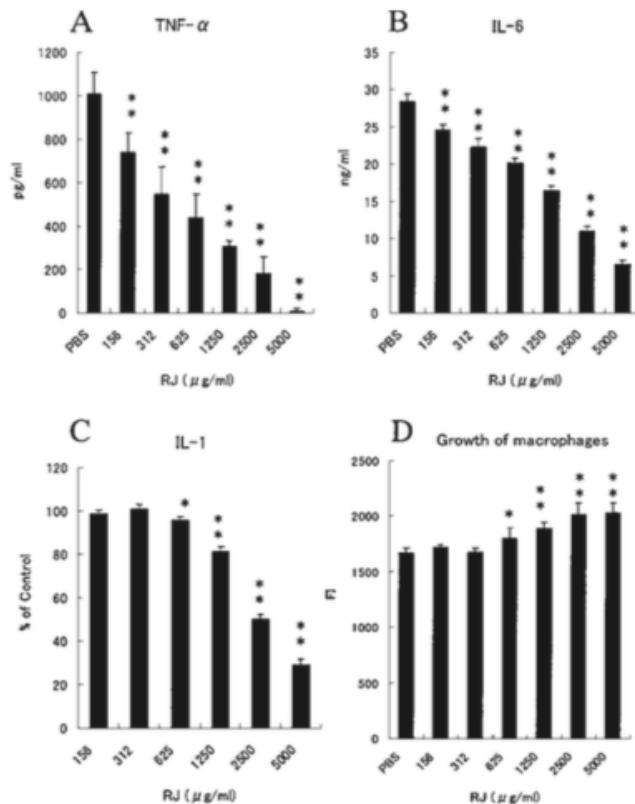
L'inflammation est une réaction physiologique de l'organisme à une lésion. Elle est bénéfique pour ce dernier puisqu'elle limite la dissémination des agents toxiques en systémique, elle élimine l'agent pathogène et enfin elle induit la mise en place de la réparation du tissu lésé (87). Les cytokines déversées, entretiennent l'inflammation sur le lieu de la lésion et participent au recrutement des leucocytes, agents effectifs du système immunitaire.

D'autres médiateurs de la réaction immunitaire sont présents comme l'histamine, les kinines, les prostaglandines, les leucotriènes, les protéines du complément. Ces médiateurs participent notamment à la dilatation des artères à proximité de la lésion à l'origine de l'afflux sanguin provoquant rougeur et chaleur du tissu enflammé. De plus, les médiateurs de l'inflammation augmentent la perméabilité des capillaires entraînant la fuite de liquide, principalement anticorps et facteurs de coagulation, vers l'espace interstitiel. Cette fuite capillaire explique l'œdème qui se forme dans la zone enflammée. Ce dernier entraîne des douleurs par compression des terminaisons nerveuses dans cette zone (87).

La réaction inflammatoire physiologique permet donc à l'organisme de mettre en place son système de défense vis à vis des agressions, mais elle peut parfois contribuer à l'apparition de pathologies. Par exemple dans la polyarthrite rhumatoïde, la production en trop grande quantité de cytokines pro-inflammatoires est à l'origine des symptômes (88). En effet, produits par la membrane synoviale le TNF-α, l'IL-1 et l'IL-6 sont responsables du phénomène inflammatoire. La preuve en est, que les traitements à base d'anti-TNF-α se sont montrés efficaces pour réduire les symptômes de la maladie (88).

Kohno *et al.*, 2004 (88) ont étudié *in vitro* l'effet anti-inflammatoire de la gelée royale. La gelée royale a été ajoutée à des cultures cellulaires de macrophages péritonéaux de souris stimulés par lipopolysaccharide (LPS) et interféron-γ (IFN-γ). La sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, TNF-α, IL-1 et IL-6, est dose dépendante, inhibée par la gelée royale, comme

le montre la Figure 51. On remarque que le TNF- $\alpha$  est celui qui est le plus touché par l'action de la gelée royale (Figure 51, partie A) par rapport aux IL-1 et IL-6 (Figure 51, parties B et D), puisque sa sécrétion est entièrement inhibée à la concentration de 5 mg/mL de surnageant de gelée royale. Les auteurs affirment également que l'action de la gelée royale n'est pas cytotoxique puisque la croissance cellulaire des macrophages n'est pas inhibée en présence de gelée royale (Figure 51, partie D).



**Figure 51 : Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages en fonction de la quantité de gelée royale (88)**

La gelée royale aurait donc des composants aux propriétés anti-inflammatoires. Elle serait également responsable de la diminution de production de prostaglandine E<sub>2</sub>, pro-inflammatoire. La gelée royale ne provoquerait pas de stimulation de la production d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire. Ils ont par la suite exploré la structure des composants responsables de cette activité. Par fractionnement moléculaire, ils déterminent que la fraction de masse inférieure à 5 kDa, supposée contenir le 10H2DA a des effets inhibiteurs sur la production de TNF- $\alpha$  et d'IL-6. De plus, la MRJP3 est seulement inhibitrice du TNF- $\alpha$ .

Le monoxyde d'azote (NO) a plusieurs fonctions dans l'organisme notamment celle de participer à la défense lors d'une infection. Dans les macrophages, le LPS induit la production d'IFN- $\beta$ , qui, active la NO synthase, responsable de la production intracellulaire de NO. Cependant, une production excessive de NO est délétère pour les tissus et peut entraîner des pathologies auto-immunes ou des pathologies inflammatoires chroniques comme l'athérosclérose ou l'asthme par exemples (85,89).

Sugiyama *et al.*, 2013 (90) ont montré que le 10H2DA inhibe la production de NO induite par le LPS mais n'affecte pas la production d'IFN- $\beta$  induite par le LPS. Cet acide inhibe la production de TNF- $\alpha$  et l'activation du NF- $\kappa$ B induit par l'IFN- $\beta$ . Takahashi *et al.*, 2012 (89) ont montré que le 10H2DA inhibe la production de NO induite par l'IFN- $\gamma$  également, tout comme il inhibe l'activation du NF- $\kappa$ B induit par l'IFN- $\gamma$  par l'intermédiaire du TNF- $\alpha$ . En effet, l'induction de TNF- $\alpha$  est inhibée par suppression de l'effet de l'IFN- $\gamma$  par l'IRF-8. Ces observations font du 10H2DA une nouvelle perspective de traitement des maladies auto-immunes ou inflammatoires.

#### 4.4.2. Modulation de l'immunité acquise

La gelée royale a également une action sur l'immunité acquise. Elle aurait une influence sur la production d'anticorps.

Šver *et al.*, 1996 (91) ont prouvé que la gelée royale stimule la production d'anticorps et le développement de cellules immunocompétentes chez des souris immunisées par des hématies de mouton. En contradiction, ils ont affirmé que la gelée royale avait des effets immunosuppresseurs sur la production d'anticorps modulée par les Lymphocytes T (LT) chez le rat. En conclusion, ils ne peuvent qu'affirmer que la gelée royale a un impact sur le système immunitaire sans qualifier cet effet.

Plusieurs études rapportent un effet antiallergique de la gelée royale. Oka *et al.*, 2001 (92) ont administré par voie orale 1g / kg de gelée royale à des souris immunisées par DNP-KLH (*dinitrophenylated keyhole limpet hemocyanin*). La gelée royale a supprimé la production d'IgE spécifique de l'antigène et le relargage d'histamine des mastocytes tout en restaurant la fonction des macrophages et en augmentant la réponse des LT.

Taniguchi *et al.*, 2003 (93) ont montré que la gelée royale par voie orale limite le développement des lésions de dermatite atopique chez la souris. Les lésions de type hypertrophie, hyperkératose en lien avec la réaction inflammatoire et allergique typique de cette affection sont nettement diminuées.

Okamoto *et al.*, 2003 (94) ont étudié le potentiel immunomodulateur de la gelée royale, notamment dans la réaction allergique. L'allergie se manifeste physiologiquement par la sécrétion d'interleukine-4 (IL-4) par les lymphocytes Th2. L'IL-4 est un co-stimulateur de la prolifération des lymphocytes B et engendre une augmentation de la sécrétion des immunoglobulines E (IgE) par les plasmocytes (87). Okamoto *et al.* montrent que la MRJP 3 est responsable de l'effet suppressif de la sécrétion d'IL-4. Par ailleurs, ils ont testé l'action *in vitro* de la MRJP 3 sur d'autres cytokines, leurs résultats sont présentés dans la Figure 52.

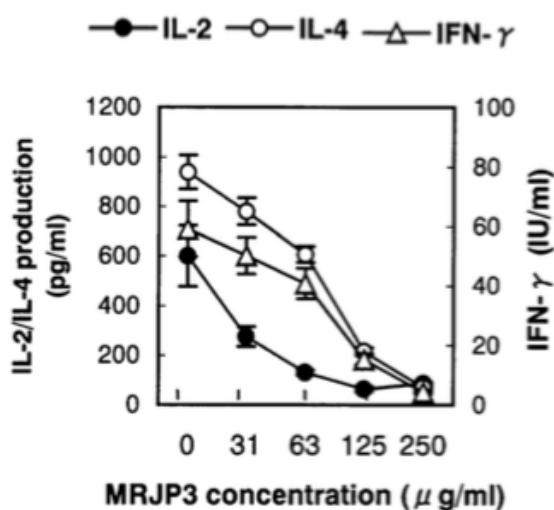


Figure 52 : Effet de la MRJP3 sur le taux de production de IL-2, IL-4 et IFN- $\gamma$  par les lymphocytes CD4<sup>+</sup> (94)

La MRJP3 diminue la production de cytokines pro-inflammatoires sans pour autant diminuer la viabilité cellulaire des lymphocytes CD4<sup>+</sup>. *In vivo*, leurs observations sont totalement différentes : l'injection de MRJP3 en intrapéritonéal chez la souris a provoqué la production d'anticorps IgG anti-MRJP3 même si cette protéine a aussi réduit la production d'anticorps contre d'autres allergènes testés !

Des composants de la gelée royale comme les acides gras auraient une activité immunomodulatrice. Vucevic *et al.*, 2007 (95) ont testé deux acides gras isolés de la gelée

royale : le 10H2DA et l'acide 3,10-dihydroxydécenoïque (3,10-DDA). Ils montrent *in vitro* que ces deux acides inhibent la production d'IL-2 par les LT activés. Cette IL-2 a notamment pour fonction d'activer les LT. Seul le 10H2DA inhibe la présence à la surface des LT des récepteurs aux IL-2. De plus, le 10H2DA inhibe la maturation des cellules dendritiques, cellules présentatrices d'antigène, entraînant une moindre stimulation des LT. La gelée royale a donc un potentiel immunomodulateur en agissant sur la production et les récepteurs de l'IL-2 mais également sur la maturation des cellules dendritiques.

#### 4.4.3. La gelée royale et les maladies auto-immunes

Plusieurs maladies auto-immunes pourraient voir leur évolution améliorée par la gelée royale et en particulier par le 10H2DA.

- **La polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde (PAR) est une pathologie auto-immune touchant principalement les femmes. Elle se manifeste par une hyperplasie et une inflammation chronique des membranes synoviales des articulations. Les individus atteints de PAR produisent des facteurs rhumatoïdes. Il s'agit d'anticorps de type IgM spécifiques de la partie Fc des IgG. Il se forme alors des complexes IgM-IgG qui se stockent dans les articulations et produisent une réaction inflammatoire (86). La présence de métalloprotéinases matricielles (MMP), médiateurs pro-inflammatoires, est induite par la maladie. Ces MMP sont notamment responsables de la destruction du cartilage et des os de l'articulation (96). La production des MMP est stimulée par le TNF- $\alpha$ . Le traitement se compose d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) en crise. Le traitement de fond est notamment composé de méthotrexate, d'immunosupresseurs, d'anti-TNF, d'anticorps monoclonaux (97).

Yang *et al.*, 2010 (96) ont montré *in vitro* que le 10H2DA inhibe le TNF- $\alpha$  induisant l'expression des MMP. Le 10H2DA limiterait donc la dégradation des articulations dans la PAR. Ce serait alors une alternative possible dans la thérapeutique contre la PAR, à explorer par des études *in vivo*.

Wang *et al.*, 2012 (98) ont aussi montré que le 10H2DA diminuerait l'expression du CTGF (*Connective Tissue Growth Factor*) entraînant également une diminution des MMP.

- **Les affections inflammatoires intestinales**

Karaca *et al.*, 2012 (99) ont montré que la gelée royale avait un effet bénéfique chez le rat souffrant de colite induite par l'acide acétique. Ce dernier provoque des lésions des intestins à l'origine de diarrhée, d'inflammation et d'hémorragie ainsi que d'afflux de mastocytes. L'ingestion par voie orale de gelée royale diminue les ulcérations intestinales et limite la présence des mastocytes. Le mécanisme d'action de la gelée royale n'est pas élucidé dans cette étude. Cependant la gelée royale semble être une piste de recherche de nouveaux principes actifs dans les inflammations intestinales.

- **Le lupus érythémateux disséminé**

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune. Les personnes atteintes produisent des anticorps spécifiques d'antigènes de l'organisme comme par exemple l'ADN, les plaquettes, les leucocytes,... Les signes physiologiques de la maladie sont la fièvre, l'arthrite, des éruptions cutanées, un dysfonctionnement rénal, une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une vascularite, des lésions tissulaires (86).

Mannoor *et al.*, 2009 (100) ont étudié l'effet de la gelée royale par voie orale sur des souris hybrides de souris *New Zealand Black* et *New Zealand White* qui développent spontanément des symptômes ressemblant fortement à ceux du LED chez l'humain. L'administration de gelée royale a significativement allongé la durée de vie de ces souris. La gelée royale diminuerait également la protéinurie et les niveaux d'anticorps notamment les anticorps anti-ADN simple brin et les anticorps anti-érythrocytes. L'inhibition de ces anticorps peut en partie s'expliquer par l'inhibition de la réponse des lymphocytes B producteurs d'anticorps. Le développement de la maladie étant lié à la présence d'IL-10, les auteurs montrent également que l'ingestion de gelée royale par les souris entraîne une diminution du taux plasmatiques d'IL-10.

La gelée royale pourrait donc contribuer à améliorer les symptômes du LED. Les traitements actuels du LED composés principalement d'immunosupresseurs induisent aussi

de nombreux effets indésirables. La gelée royale pourrait faire partie d'une alternative permettant de réduire les dosages en immunosuppresseurs afin d'en limiter la toxicité...

- **La maladie de Graves-Basedow**

La maladie de Graves-Basedow est une maladie auto-immune provoquant une hyperthyroïdie. Elle se caractérise par la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*). En se fixant sur les récepteurs à la TSH, ces anticorps stimulent la production des hormones thyroïdiennes, T3 et T4.

Erem *et al.*, 2006 (101) ont étudié l'effet de la gelée royale sur cette maladie. Ils affirment que la décroissance des anticorps anti-récepteurs de la TSH soit directement liée à l'inhibition de la production des Lymphocytes B (LB) par la gelée royale ou une diminution de l'effet stimulant des IL-4, IL-10 sur les LB. En conclusion, la gelée royale diminuerait le TNF- $\alpha$  et augmenterait l'IFN- $\gamma$  sur une culture de lymphocytes prélevés sur des patients atteints de la maladie de Graves-Basedow.

En résumé, la gelée royale semble avoir une activité bénéfique sur certaines maladies auto-immunes. Loin de se substituer aux traitements habituels, elle pourrait être une piste de réflexion sur la recherche de traitements adjuvants. Dans cette optique, la gelée royale pourrait avant tout augmenter le confort des patients atteints et potentiellement à l'avenir diminuer les doses des traitements habituels.

#### **4.5. Stimulant**

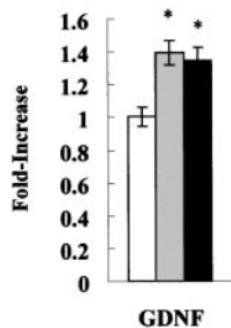
La gelée royale est souvent présentée comme tonifiant dans le commerce. Kamakura *et al.*, 2001 (102) ont voulu vérifier si cette propriété lui était attribuée à bon escient. Ils ont testé les capacités d'endurance de la souris dans une piscine avec ou sans administration de gelée royale de différents degrés de fraîcheur (fraîche ou stockée pendant 7 jours à 40°C). L'administration de gelée royale avant l'effort de natation augmente l'endurance de la souris et diminue l'accumulation de lactates dans le sang et la consommation de glycogène par le muscle. Les souris recevant de la gelée royale consomment moins de glucose durant l'effort. Cependant le groupe recevant la gelée royale conservée à 40°C pendant 7 jours a des résultats similaires au groupe contrôle. On peut en déduire que les composés actifs présents

dans la gelée royale fraîche sont dégradés à haute température. Ils ont ensuite comparé les composants présents dans les gelées royales conservées différemment. Une fraction protéique de 57 kDa, dont la structure n'est pas détaillée, serait fortement dégradée dans la gelée royale conservée à 40°C, 7 jours durant. L'effet antifatigue de la gelée royale pourrait donc être lié à une fraction protéique et est intimement liée au mode de conservation de celle-ci.

#### 4.6. Neurogénique et antidépresseur

La gelée royale et particulièrement le 10H2DA ont fait l'objet d'études sur leur potentiel neurogénique.

Hashimoto *et al.*, 2005 (103) ont mesuré l'expression de l'ARNm des gènes relatifs aux facteurs neurotrophiques et leurs récepteurs dans l'hippocampe du cerveau de souris adultes nourries à la gelée royale. Par voie orale, cette dernière stimule l'expression du gène du GDNF (*Glial cell line-derived neurotrophic factor*), facteur neurotrophique du cerveau. En effet, après 3 jours de nourriture enrichie en gelée royale à 1 % m/m, l'expression de l'ARNm du GDNF est significativement plus élevée (Figure 53)



**Figure 53 : Augmentation de l'expression de l'ARNm du GDNF en fonction du nombre de jours de nourriture avec de la gelée royale (en blanc : J0 ; en gris : J3 ; en noir : J10) (103)**

Le GDNF est notamment protecteur envers les dommages ischémiques et traumatiques au cerveau et envers les neurones dopaminergiques nigrostriataux. La dégénérescence de ces derniers est à l'origine de la physiopathologie de la maladie de Parkinson. De ce point de vue et en attente d'études *in vivo* chez l'Homme, on peut supposer que la gelée royale puisse intervenir à l'avenir dans le traitement de la maladie de

Parkinson ou d'autres maladies neurodégénératives. Sans pour autant donner les composants de la gelée royale effectifs dans cette action neuroprotectrice, les auteurs éliminent les protéines ne pouvant pas passer la BHE mais évoquent le 10H2DA.

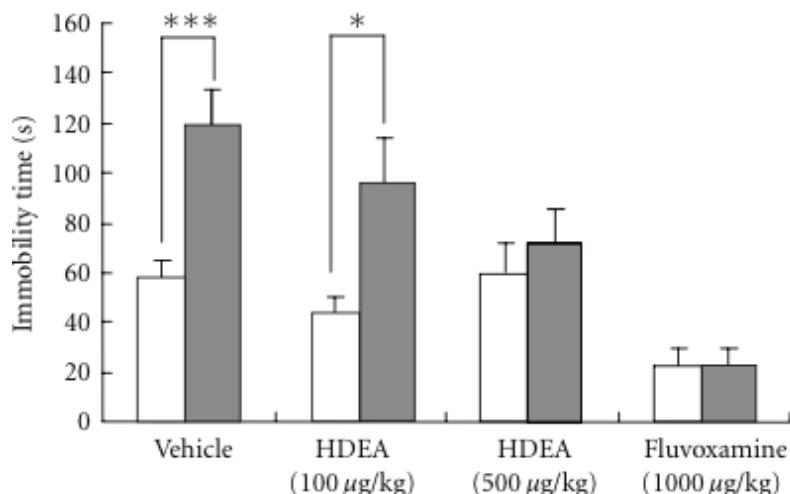
Hattori *et al.*, 2007 (104) ont montré que la gelée royale active la cascade du MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) et la voie du PKA (*Protein kinase A*) sur des cellules embryonnaires de rat. L'activation de ces enzymes passe préalablement par la phosphorylation de ERK1/2 (*Extracellular signal-regulated kinase 1 et 2*) et CREB (*cAMP-response element-binding protein*). La gelée royale agirait en activant la phosphorylation de ERK1/2 et CREB provoquant ainsi l'activation de la cascade du Ras/MAPK et la voie du PKA. Ces voies métaboliques régulent la prolifération et la différenciation cellulaire. Selon les observations des auteurs, la gelée royale induirait alors la prolifération des neurones, des astrocytes et des oligodendrocytes, cellules différenciées mais limiterait le développement des cellules indifférenciées.

Ces mêmes auteurs ont aussi étudié l'effet du 10H2DA sur les cellules souches neuronales. Celui-ci aurait une activité similaire à celle du *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), facteur de développement neuronal. Le 10H2DA serait donc stimulant de la neurogénèse et aurait un impact positif dans le développement du cerveau et dans le maintien de ses fonctions.

A ce jour, même si aucune étude *in vivo* n'a encore été effectuée, le 10H2DA semble être une piste de développement dans le traitement des maladies neurodégénératives.

Les résultats des études précédemment exposées ont donné l'idée à certains scientifiques d'étudier le potentiel antidépresseur de la gelée royale. La dépression se manifeste par une réduction de l'hippocampe en lien avec la réduction de la neurogenèse par le stress. Les traitements antidépresseurs permettent une ré-augmentation de la neurogenèse et donc de l'hippocampe chez des patients en dépression. Un lien étroit est effectué entre le taux de BDNF et l'activité neurogène. Ainsi, ayant vu précédemment que le taux de BDNF était augmenté par la gelée royale, des auteurs se sont penchés sur l'effet antidépresseur de la gelée royale.

En effet, Ito *et al.*, 2012 (105) ont testé l'impact du 10H2DA chez la souris en dépression induite par le stress. Ils ont comparé l'effet de l'injection quotidienne intra-péritonéale de 100 ou 500 µg/kg de 10H2DA à celle de 1 mg/kg de fluvoxamine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) utilisé dans le traitement de la dépression. Le stress a été induit par l'accumulation de diverses épreuves physiques. Le niveau de dépression a été calculé par le temps d'immobilisation de la souris suspendue par la queue. En effet, la dépression serait caractérisée par une résignation et donc une immobilité plus longue que chez une souris non-dépressive se débattant plus longtemps. Sur la Figure 54, on remarque que le temps d'immobilité d'une souris dépressive suspendue par la queue est diminué par l'administration de gelée royale dans les trois semaines auparavant. L'administration intra-péritonéale de 10H2DA diminuerait les symptômes de la dépression chez la souris.



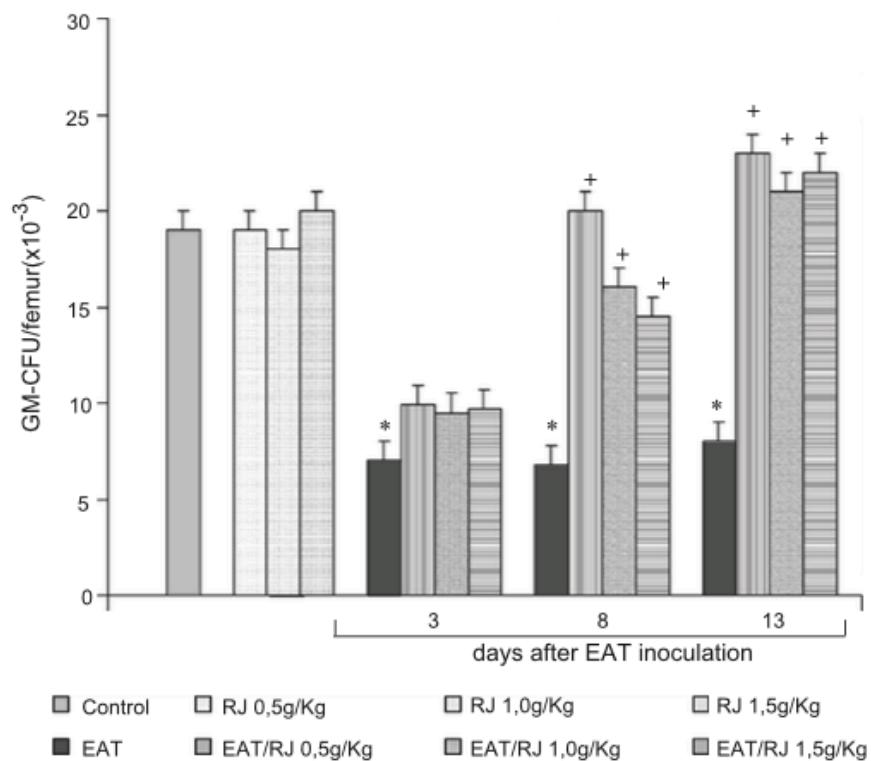
**Figure 54 : Temps d'immobilité des souris ayant subi un stress (en gris) et non stressée (en blanc) selon les traitements reçus (vehicle = contrôle négatif ; HDEA = 10H2DA) (105)**

La gelée étant le plus souvent consommée par voie orale, il semble nécessaire d'évaluer le potentiel antidépresseur par cette voie d'administration. Ce même test a donc été effectué avec de la gelée royale administrée par voie orale en comparaison de la voie intra-péritonéale durant trois semaines également. La dose minimale effective par voie intra-péritonéale pour les souris est de 250 mg/kg de gelée royale alors que par voie orale, elle est de 2500 mg/kg. On peut alors en déduire que l'activité de lutte contre la dépression de la gelée royale est nettement supérieure par voie intra-péritonéale que par voie orale. Cette dernière remarque est un frein considérable à son développement thérapeutique.

#### 4.7. Antitumoral

Le potentiel antitumoral de la gelée royale a également fait l'objet de recherches. Oršolić *et al.*, 2003 (106) ont étudié les effets des produits de la ruche sur des cellules de tumeurs de murins de type carcinome mammaire et carcinome du colon. Ces cellules sont injectées en intraveineux sur des souris saines. Les auteurs affirment que la gelée royale, administrée en même temps que les cellules tumorales, n'a pas d'effet en intra-péritonéal ni en sous-cutané sur la formation des métastases. Cependant, administrée en intraveineux juste avant l'injection des cellules tumorales, la gelée royale exerce un effet suppresseur de la formation des métastases dans les poumons. Les auteurs supposent que le 10H2DA soit impliqué dans cet effet inhibiteur de la formation des métastases.

Bincoletto *et al.*, 2005 (107) ont testé la gelée royale sur des souris atteintes de sarcome ascitique d'Ehrlich. Ces cellules de sarcome se développent rapidement en induisant des troubles hématopoïétiques et immunitaires. Il se produit des tumeurs ascitiques ou solides qui finissent par tuer son hôte. Cette tumeur altère la réponse inflammatoire et ses cellules effectrices de l'organisme, lui permettant ainsi de se développer plus facilement. Ils ont ainsi étudié l'impact de la gelée royale de façon prophylactique et thérapeutique sur le sarcome ascitique d'Ehrlich. Ce dernier a un effet suppresseur sur les cellules souches de la moelle osseuse, ainsi on observe une diminution des GM-CFU (*Granulocyte-macrophage colony forming unit*) dans la moelle osseuse et dans la rate. Les effets de la gelée royale à doses différentes (0,5 g/kg/j, 1,0 g/kg/j, 1,5 g/kg/j) permettent la récupération de la myélosuppression sans être dose-dépendante (Figure 55). Vingt-trois jours de traitement par la gelée royale ne permettent pas de récupérer le pool cellulaire de GM-CFU de moelle osseuse 3 jours après l'inoculation de la tumeur. Cependant après 28 et 33 jours de traitement par la gelée royale, le nombre de GM-CFU est quasi-similaire à celui observé sur le contrôle.



**Figure 55 : Effets du traitement par la gelée royale à différentes doses durant 23, 28 et 33 jours consécutifs (la tumeur (EAT) est inoculée au 20<sup>ème</sup> jour de traitement par gelée royale), sur le nombre de GM-CFU de la moelle osseuse de souris auxquelles on a inoculé des cellules de sarcome ascitique d'Ehrlich (days after EAT inoculation : nombre de jours après inoculation de cellules de sarcome ascitique d'Ehrlich) (107)**

Dans cette même étude, les auteurs montrent que la gelée royale prolonge la durée de vie des souris atteintes par cette affection. Ainsi, après 33 jours de traitement par la gelée royale, la durée de vie des souris est allongée de 38, 71 et 85 % pour des doses journalières de 500 mg/kg, 1000 mg/kg et 1500 mg/kg respectivement.

Cette étude montre que la gelée royale n'impacte pas le nombre de GM-CFU de la moelle osseuse chez la souris saine mais à forte dose chez la souris atteinte par le sarcome ascitique de Ehrlich, elle permet d'abroger les troubles hématopoïétiques. Elle permet aussi de prolonger la durée de vie des souris malades. Les auteurs supposent que la gelée royale, grâce à son potentiel immunomodulateur, exerce une action sur les macrophages envers les cellules tumorales.

Par ailleurs, Nakaya *et al.*, 2007 (108) ont étudié l'effet de la gelée royale sur la prolifération des cellules cancéreuses du sein (MCF-7) induite par le bisphénol-A. Ce dernier,

courant dans l'industrie du plastique, a fait l'objet d'études quant à ses risques sur la santé en lien notamment avec sa structure œstrogénique. Il serait impliqué dans des pathologies féminines. Son utilisation dans la fabrication de biberons a été interdite en janvier 2011 par la Commission européenne (109). En effet, la structure œstrogénique du bisphénol-A entraîne la prolifération des cellules du cancer du sein. D'autres études, citées précédemment, montrent que la gelée royale peut avoir des effets œstrogéniques, ce qui n'est pas le cas dans cette étude. Ils montrent clairement que la gelée royale inhibe le développement cellulaire des MCF-7 induit par le bisphénol-A (Figure 56).

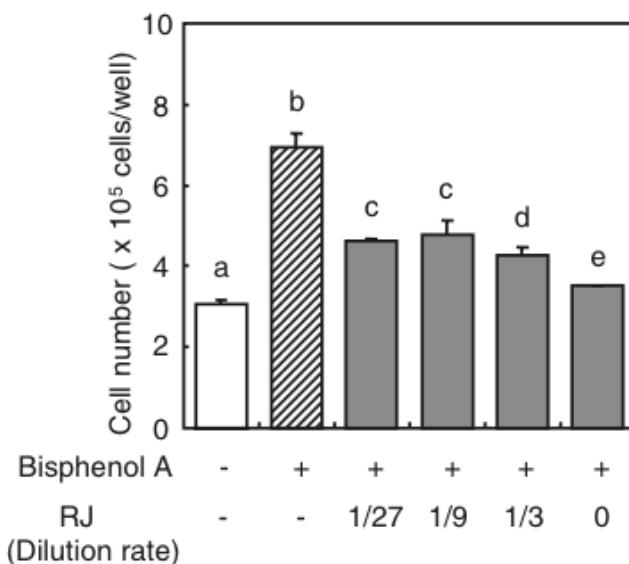


Figure 56 : Effet de la gelée royale sur le développement des cellules MCF-7 (108)

La gelée royale inhiberait donc la prolifération cellulaire des MCF-7 induite par les œstrogènes. Les auteurs ne décrivent pas le mécanisme d'action mais citent le 10H2DA comme effecteur potentiel de cet effet.

Les quelques études évoquées dans cette deuxième partie exposent la diversité des domaines pharmacologiques dans lesquels la gelée royale pourrait avoir une activité. Les essais effectués sur modèle cellulaire ou animal, sont un début, mais ne peuvent suffire à montrer les bienfaits de la gelée royale chez l'Homme.



## **Partie 3 : La gelée royale et l'Homme, entre utilisation et source d'inspiration**



## 1. Des légendes aux études *in vivo* chez l'Homme

Depuis des années, de nombreuses propriétés sont attribuées à la gelée royale en terme de santé, dans des domaines multiples et variés. La gelée royale comme nourriture est le seul facteur apparent qui différencie les ouvrières de la reine en termes de taille, de poids, de longévité et de fécondité exceptionnel. Un parallélisme a donc été effectué entre les effets de la gelée royale sur la reine et ses effets sur l'Homme qui en consommerait. C'est de l'empirisme que sont nées ces suppositions. Comment permettre une analogie entre le métabolisme des abeilles et celui de l'humain au point d'affirmer que la gelée royale aurait des effets semblables sur les deux organismes ? On est alors en droit de se demander sur quelles bases ces propriétés reposent. Les études scientifiques se sont développées afin de montrer les bienfaits de la gelée royale sur la santé humaine. Beaucoup de propriétés de la gelée royale *in vitro*, développées en deuxième partie, sont avancées mais assez peu d'études sur l'humain existent.

### 1.1. La gelée royale fait son apparition auprès du grand public

Nombreuses sont les légendes qui auraient fait connaître la gelée royale au grand public (110). On raconte qu'en 1954, le pape Pie XII est prêt de perdre la vie malgré les visites des plus grands médecins du monde. Incapable de manger quoi que ce soit et pris de violents hoquets qui épuisent les dernières ressources de son organisme, le professeur Paul Niehans est alors appelé au chevet du pape. Grâce à un mystérieux remède, l'état de santé du pape s'améliore à vue d'œil. Il se remet ainsi à s'alimenter. Le professeur ne voulut pas dévoiler son secret mais la rumeur courait qu'il avait employé de la gelée royale...

D'autres personnalités ont permis de dévoiler au grand public la gelée royale, c'est le cas d'Edith Piaf qui en aurait consommée en fin de vie pour faire face aux épreuves psychiques et physiques qu'elle traversait. Par ailleurs, Charlie Chaplin aurait eu un enfant à 73 ans, une fertilité exceptionnelle attribuée à des cures de gelée royale.

Ces exemples ont eu le pouvoir de faire la promotion de la gelée royale auprès du grand public, mais sur quelles bases scientifiques reposent ces propriétés ?

## 1.2. Les effets de la gelée royale chez l'Homme

### 1.2.1. Les effets physiologiques de la gelée royale chez l'Homme

Dès 1956, des études *in vivo* chez l'Homme sont effectuées par H. Destrem (111). A cette époque, l'empirisme de la gelée royale était de mise quant à ses propriétés physiologiques. Les bienfaits de la gelée royale connus pour les abeilles sur leur poids, leur taille, leur fertilité et leur longévité étaient, sans réelle preuve scientifique, considérés comme identiques pour un usage chez l'Homme. L'analogie entre les propriétés de la gelée royale chez les insectes et chez l'Homme semblait pour H. Destrem plus que discutable. Elle serait chez l'Homme « douée d'un effet tonifiant » prodiguant une « rééquilibration progressive de l'organisme » particulièrement dans des « états dépressifs » et d'« asthénie sénile ». Se penchant sur le mode d'action de la gelée, l'auteur ne retient pas sa composition vitaminique et minérale qualitativement riche, puisque les quantités de vitamines et de minéraux sont très faibles.

H. Destrem a alors mené une expérimentation sur 134 individus dont 70 recevant de la gelée royale en voie parentérale (20 mg de gelée royale lyophilisée mis en solution isotonique, injectés tous les 2 jours) et 64 par voie orale (60 mg d'extrait sec donné sous forme de glossettes quotidiennement). Sur 58 sujets « sénescents et vieillards fatigués, anorexiques, amaigris, plus ou moins déprimés psychiquement », 31 ont réagi favorablement : « retour de l'appétit (...) et du « goût à vivre ». Une élévation de la tension est notée chez des individus hypotendus mais pas d'hypertension chez les sujets déjà hypertendus. D'autres améliorations sont notées : un meilleur sommeil, une disparition des vertiges. Par voie orale, les améliorations sont semblables pour les sujets les plus anciens alors que la voie parentérale serait plus efficace chez les sujets plus jeunes. Selon cette étude, la consommation de gelée royale serait bénéfique à tout âge de la vie sur divers désordres physiologiques.

Cependant, on peut souligner le manque de rigueur de cette étude, notamment l'absence de groupe témoin comme point de comparaison. Les effets observés pourraient-ils être liés à un effet placebo ?

Plus récemment, d'autres études *in vivo* chez l'Homme ont été publiées. Guo *et al.*, 2007 (112) ont étudié l'effet de la gelée royale sur le métabolisme des lipoprotéines chez l'Homme. Sur 15 individus volontaires, 7 ont reçu 6 g de gelée royale quotidiennement pendant 4 semaines et 8 individus ont formé un groupe témoin. Les auteurs ne notent aucune différence significative de poids, de masse grasse, d'Index de Masse Corporelle (IMC), des paramètres hématologiques et biochimiques avant et après la cure. Aucune différence significative n'a non plus été remarquée sur les taux de HDL et de triglycérides. Nonobstant ces résultats, une baisse du taux de cholestérol total de 6,0 % et une diminution des taux de LDL de 9,1 % et de *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), précurseurs du LDL, sont observées.

Les lipoprotéines sont des macromolécules dont le rôle est primordial dans le transport et le métabolisme des lipides afin d'assurer l'homéostasie lipidique (46). Le LDL distribue le cholestérol aux tissus ; un défaut de captation par les tissus ou une augmentation du cholestérol dans l'alimentation peut accroître le taux de LDL, qui contribue à la formation de plaques d'athérome dans les artères.

Cependant le mécanisme d'action de la gelée royale n'est pas encore explicité. Les auteurs supposent que les protéines de la gelée royale sont impliquées. Chez la souris, la gelée royale diminuerait la biosynthèse de cholestérol et aurait un impact sur le récepteur hépatique au VLDL. L'effet œstrogénique de la gelée royale pourrait également diminuer la concentration de cholestérol et de LDL dans le sérum. Selon les auteurs, le 10H2DA serait aussi impliqué dans le métabolisme lipidique. La gelée royale serait donc bénéfique pour le métabolisme lipoprotéique chez l'Homme, elle pourrait aider à prévenir des maladies métaboliques.

Abdelhafiz *et al.*, 2007 (113) ont testé les effets de la gelée royale sur la fertilité humaine, et plus particulièrement sur des couples, au nombre de 99, dont l'homme souffre d'asthénozoospermie (diminution de la mobilité des spermatozoïdes). Les femmes s'administraient en intra-utérin une solution de 100 g de miel, 3 g de gelée royale et d'une cuillère à café de pollen pendant 2 semaines avant ou après le rapport sexuel. Le groupe témoin était constitué de femmes ayant recours à une insémination artificielle. Parmi les femmes traitées par le mélange des produits de la ruche, 8,1 % d'entre elles sont tombées

enceintes contre 2,6 % des femmes du groupe par insémination artificielle. Parmi les suppositions des auteurs quant au mécanisme d'action, ils évoquent pour la gelée royale ses acides aminés qui renforcerait la réaction de l'acrosome (enveloppe de la tête des spermatozoïdes, qui se transforme au contact d'un ovule pour engendrer la fusion des membranes plasmiques de ces 2 cellules) et la mobilité des spermatozoïdes. Les acides gras de la gelée royale, notamment le 10H2DA, renforcent également la mobilité des spermatozoïdes.

Morita *et al*, 2012 (114) étudient l'effet de la gelée royale par voie orale chez l'humain. L'étude est menée en parallèle d'un groupe placebo, en double aveugle. Sur 61 volontaires, 31 ont reçu la gelée royale contre 30 qui formaient le groupe témoin. Quotidiennement, la dose de 3000 mg de gelée royale était ingérée ou un placebo, le tout dans 100 mL de liquide alimentaire et ce, pendant 6 mois. Divers paramètres physiologiques ont été mesurés avant et après la cure :

- taille / Poids : IMC (Indice de Masse Corporelle),
- tension artérielle (diastolique et systolique),
- fréquence cardiaque,
- densité osseuse,
- analyse sanguine.

Parallèlement, les volontaires ont rempli un questionnaire sur leur santé : perception de santé en général, douleurs, vitalité, problèmes émotionnels, santé mentale.

L'étude a montré au bout de 6 mois une augmentation du nombre d'hématies ( $+0.16 \times 10^6 / \mu\text{L}$  pour le groupe traité par la gelée royale contre  $-0.01 \times 10^6 / \mu\text{L}$  pour le groupe témoin) et de l'hématocrite, volume de globules rouges par rapport au volume sanguin total (+0.9% contre -0.8%). Aucune étude n'a auparavant décrit une telle action de la gelée royale sur l'anémie. Ces résultats, bien que statistiquement significatifs, peuvent tout de même être à relativiser tant la variation est faible. Cette étude n'a pas vu se modifier la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH), indiquant que la gelée royale n'a pas d'impact sur le métabolisme du fer ni sur la synthèse de l'hémoglobine. Les auteurs suggèrent que la gelée royale induirait une accélération de l'érythropoïèse ou une prolongation de la durée de vie des érythrocytes. L'accélération de l'érythropoïèse pourrait

se justifier avec l'augmentation du taux de testostérone durant l'étude. Les résultats montrent une augmentation de la testostérone, présentés en log de testostérone ( $+0.12 \pm 0.04 \text{ log ng/mL}$  contre  $-0.02 \pm 0.05 \text{ log ng/mL}$  pour le groupe témoin). La gelée royale stimulerait les enzymes à l'origine de la transformation des précurseurs de testostérone en testostérone. Par ailleurs, la gelée royale stimulerait la sécrétion d'insuline. Une meilleure tolérance au glucose en découlait (prouvé chez le rat).

La santé mentale et physique serait meilleure chez les hommes après 6 mois d'ingestion de gelée royale. Evaluée par le *Mental Health* (MH), les résultats sont de +4 pour le groupe traité par la gelée royale contre -7 pour le groupe témoin. D'autres auteurs, Ito *et al.*, 2012 (105), ont montré que le 10H2DA et les autres acides gras de la gelée royale seraient également à l'origine d'une activité antidépresseur, prouvée chez les souris (cf Partie 2, 4.6).

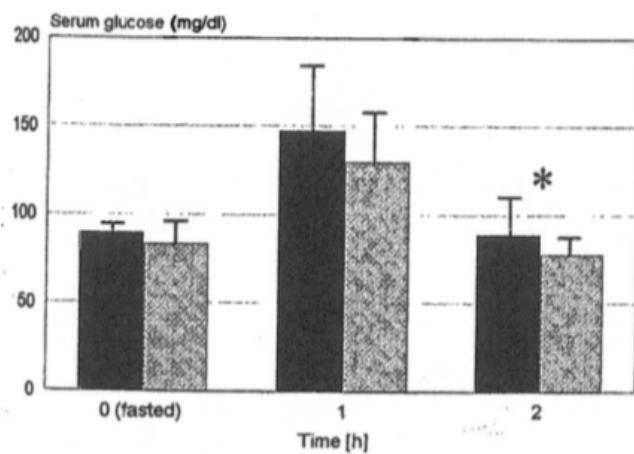
Les autres paramètres étudiés par Morita *et al.*, 2012 (114) n'ont pas montré de différences significatives entre le groupe traité par la gelée royale et le groupe témoin. Les auteurs accordent quelques limites à leur étude. Ils reprochent notamment le nombre restreint de volontaires qui rend l'analyse statistique difficilement interprétable. Ils se posent aussi la question de la dose de gelée royale optimale pour l'homme, n'ayant fait l'étude qu'avec une dose quotidienne de 3000 mg. On peut en déduire que cette dose journalière de gelée royale augmente l'érythropoïèse, la tolérance au glucose et la santé mentale.

Pourmoradian *et al.*, 2012 et 2014 (115,116) ont testé l'effet d'une supplémentation en gelée royale chez des femmes atteintes de diabète de type 2. Chaque jour, la dose de 1000 mg de gelée royale lyophilisée était donnée à 25 d'entre elles contre 25 qui recevaient un placebo, et ce durant 8 semaines.

Dans la première étude (115), le groupe recevant la gelée royale a montré une décroissance de près d'1 kg du poids des patients. Par ailleurs la supplémentation en gelée royale a diminué la quantité totale de kcal et de glucides ingérés par jour. Les auteurs en déduisent que la gelée royale peut permettre de diminuer la quantité de nourriture ingérée par jour et ainsi réguler le poids.

Dans la deuxième étude (116), le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), marqueur de risque de complications micro- et macrovasculaires chez le patient diabétique, est significativement abaissé tout comme la glycémie dans le groupe supplémenté par la gelée royale. Par ailleurs dans ce même groupe la concentration sanguine d'insuline est plus élevée. Les auteurs évoquent l'activité *insulin like* de peptides propres à la gelée royale. Ces peptides conserveraient leur action même après un passage dans l'estomac. Cette supposition nécessite d'autres études complémentaires sur cette activité potentielle de la gelée royale et de ses peptides.

Münstedt *et al.*, 2009 (117) ont étudié l'effet de la gelée royale sur le taux plasmatique de glucose chez sur 20 volontaires en bonne santé (non diabétiques). Ils ont fait subir une première fois un test d'hyperglycémie provoquée *per os* (HGPO) aux volontaires puis une seconde fois après l'ingestion de 20 g de gelée royale. La glycémie deux heures après les ingestions est différente selon que la personne ait ou non ingurgité préalablement la gelée royale comme le montre la Figure 57 :



**Figure 57 : Glycémie des volontaires à t0, t1h et t2h par rapport à l'ingestion de glucose (en noir : sans administration préalable de gelée royale, en gris : avec administration préalable de 20g de gelée royale)**  
(117)

Cette étude montre une fois de plus l'activité *insulin-like* de la gelée royale, même par voie orale. Cette observation peut ouvrir de nouvelles perspectives aux thérapies antidiabétiques par voie orale.

### 1.2.2. Les effets indésirables : description de quelques cas

Après avoir exposé les effets physiologiques bénéfiques de la gelée royale sur modèle animal mais également sur l'Homme, il semble primordial d'évoquer les effets indésirables liés à son utilisation. En effet, plusieurs études rapportent des cas de réactions allergiques après ingestion de gelée royale.

Leung *et al.* 1995 (118) présentent 7 cas de réactions anaphylactiques ou de crises d'asthme après ingestion de gelée royale. L'implication de la gelée royale dans ces réactions est démontrée par des *prick-tests* positifs (tests cutanés allergologiques). Les cas rapportés sont hétérogènes : pour certains la réaction s'est produite lors de la première ingestion de gelée royale alors que d'autres en avaient par le passé déjà consommé. Le temps de latence avant la réaction varie de 5 à 90 minutes selon les cas. Les manifestations physiologiques sont également variées : crise d'asthme, rhinite, obstruction oropharyngée, éternuements, arrêt respiratoire, hypotension,... Il en est de même pour les traitements qui s'adaptent à la gravité de la situation : des bronchodilatateurs aux injections d'adrénaline. Les sérum des patients présentent tous un fort taux d'IgE (Immunoglobuline E) spécifiques de la gelée royale en particulier des protéines de masse moléculaire de 47 kDa et 55 kDa. Ces mêmes IgE seraient retrouvées dans le sérum des patients allergiques au venin d'abeille et ceux à terrain allergique en général. Les auteurs évoquent donc la possibilité de sensibilité croisée. Les individus ayant alors développé une réaction après une première ingestion de gelée royale auraient été préalablement « sensibilisés » par divers allergènes présents dans l'environnement.

Yonei *et al.*, 1997 (119) rapportent le cas d'une femme de 53 ans, sans antécédent d'hypertension, d'hyperlipidémie, d'athérosclérose, ni de tabagisme. Suite à 25 jours de consommation quotidienne de 10 mL de gelée royale et 3 capsules d'huile de poisson (seulement consommé durant une semaine pour ces dernières), elle ressent de l'inconfort abdominal et arrête alors la gelée royale. Au 29<sup>ème</sup> jour, une diarrhée hémorragique et des douleurs abdominales surviennent. A la coloscopie, la muqueuse du colon sigmoïde montre des zones hémorragiques et œdémateuses. Les cellules inflammatoires retrouvées sont principalement des neutrophiles, des lymphocytes et des monocytes. Les auteurs déterminent que la gelée royale est à l'origine de la stimulation des lymphocytes. Ils se

posent la question d'une interaction entre l'huile de poisson et la gelée royale mais semblent opter pour la gelée royale comme unique responsable de l'état de la patiente. Ils évoquent les propriétés antibactériennes de la gelée royale et ses potentiels effets secondaires sur le transit jusqu'à la colite hémorragique. Cependant, les doses ingurgitées de gelée royale semblent trop faibles pour pouvoir conclure à la responsabilité de la gelée royale en lien avec son activité antibiotique, nocive pour la flore commensale intestinale. La réaction allergique est alors évoquée.

Testi *et al.*, 2007 (120) rapportent le cas d'un homme de 28 ans asthmatique dont la pathologie s'est aggravée depuis plusieurs mois, nécessitant l'utilisation du salbutamol parfois plus de 15 fois par jour ! Ces crises caractérisées par de la toux, une dyspnée, une respiration sifflante et une oppression thoracique jusqu'à la perte de conscience, sont attribuées à tort à un antibiotique. Après investigation, il se trouve que l'homme ingère après chaque dose d'antibiotique, de la gelée royale. Le rapprochement est alors fait, les *prick-tests* réagissent positivement et le dosage des IgE spécifiques de la gelée royale est positif. Ce cas met en évidence l'impact de la gelée royale dans les crises d'asthme par réaction allergique.

Rosmilah *et al.*, 2008 (121) ont tenté d'identifier les allergènes potentiels de la gelée royale. Ses protéines sont séparées par SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Polyacrylamide Gel Electrophorèse), puis un test d'immunoblot avec les sérums de 53 patients ayant un *prick-test* positif. Les IgE de tous les sérums testés ont montré une affinité avec les protéines de 40, 42, 49 et 55 kDa, identifiées comme les allergènes majeurs de la gelée royale. L'identification des protéines par spectrométrie de masse donnait la MRJP 2 et la MRJP 1. Ces deux protéines, qui sont également les plus abondantes de la famille des MRJP, seraient alors les plus pourvoyeuses d'allergies dans la population testée, à savoir un échantillon de Kuala Lumpur en Malaisie.

Mizutani *et al.*, 2011 (122) ont décrit le cas d'une femme souffrant de dyspnée et d'un œdème sévère du visage apparus 30 minutes après l'ingestion d'un comprimé de gelée royale. Dans ses antécédents, elle souffrait d'asthme depuis 20 ans. Des *prick-tests* ont été réalisés à base des comprimés de gelée royale et de ses constituants pris séparément. Ils se sont révélés positifs en présence de gelée royale mais négatifs pour les autres constituants.

Après séparation des protéines par SDS-PAGE et immunoblot, les IgE de la patiente sont spécifiques des MRJP 1 et 2 mais également d'une protéine de 68 kDa correspondant probablement à la MRJP 3. Cette protéine ferait donc partie des allergènes potentiels de la gelée royale.

Malgré la consommation banalisée de la gelée royale dans la population, il existe quelques rapports qui décrivent des réactions allergiques à celle-ci. Par précaution, il semble préférable de déconseiller sa consommation aux individus allergiques à au moins un des produits de la ruche y compris le venin d'abeille ainsi qu'aux personnes à terrain allergique dont les asthmatiques.

### **1.3. Le statut des produits disponibles à l'officine et l'utilisation de la gelée royale**

La majeure partie des produits à base de gelée royale proposés à l'officine appartient à la catégorie des compléments alimentaires. Ces derniers seront dans un premier temps définis avant d'aborder plus spécifiquement les compléments alimentaires à base de gelée royale.

#### **1.3.1. La réglementation des compléments alimentaires et leur place à l'officine**

##### **a) La législation des compléments alimentaires**

- La définition des compléments alimentaires (123,124)**

La directive 2002/46/CE (125) les définit comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». Ils sont utilisés pour pallier les carences nutritionnelles

ou tout simplement pour apporter des nutriments utiles au bon fonctionnement de l'organisme.

Ce ne sont pas des médicaments car ils ne répondent pas à sa définition dans le Code de la santé publique (art. L.5111-1) : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (126).

En effet le complément alimentaire n'a pas pour but de soigner ou prévenir une pathologie mais plutôt de maintenir des fonctions physiologiques normales. Il s'adresse donc à des personnes en bonne santé désirant le rester (127).

- **Garantir la sécurité et la qualité des compléments alimentaires**

Afin d'encadrer les compléments alimentaires sur le marché d'un point de vue de sécurisation du consommateur et d'harmonisation européenne de la législation, le Parlement européen a créé la directive 2002/46/CE (128,125). Motivée par l'expansion rapide du marché du complément alimentaire, cette directive élabore une liste positive des substances pouvant entrer dans leur composition. Les substances présentes sont étudiées et autorisées par le comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission Européenne.

La directive 2002/46/CE impose également, par l'arrêté du 9 mai 2006, la détermination de doses maximales pour les vitamines et les minéraux pour chaque complément alimentaire pour que leur utilisation reste sans danger. Les doses maximales imposent ainsi une frontière entre médicament et complément alimentaire. Au dessus du seuil, les produits sont considérés comme des médicaments.

La directive rappelle, conformément à la directive préalable 200/13/CE, les règles d'étiquetage. Le produit doit comporter :

- le nom des nutriments présents,
- la dose journalière recommandée et une mise en garde contre le dépassement de cette dose,
- une déclaration qui informe que les compléments alimentaires ne remplacent pas une alimentation équilibrée,
- un conseil de tenue hors de portée des jeunes enfants.

En France, le décret d'application n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires (129) a permis l'application de la directive. Ainsi, peuvent entrer dans la composition des compléments alimentaires les nutriments, les plantes ou préparations de plantes, les autres ingrédients dont l'utilisation est traditionnellement reconnue, les additifs et arômes répondant respectivement à une liste précise (arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires).

La mise sur le marché d'un complément alimentaire se fait par une déclaration à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) qui effectue également des contrôles sur ces produits (126).

Par ailleurs, ce décret met en place un dispositif national de nutrивigilance, qui vise à identifier les risques liés à une consommation de compléments alimentaires, de boissons énergisantes, de nouveaux aliments notamment (130). Mis en place en 2009 par la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire), c'est l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) qui gère les déclarations de nutrивigilance. Tout professionnel peut faire une déclaration. Ces déclarations permettent d'améliorer la sécurité du consommateur en contrôlant et en retirant du marché si besoin les produits dangereux.

Répondant à la législation des aliments, les compléments alimentaires nécessitent des exigences moindres du point de vue de la qualité par rapport à celle requise pour les médicaments (127). Afin de garantir une qualité sur les compléments alimentaires, un syndicat spécialisé en compléments alimentaires, le Synadiet (Syndicat National des Compléments Alimentaires) a publié une charte de qualité en juin 2013 (131). N'ayant pas

de caractère obligatoire, cette charte est un référentiel en matière de qualité pour les entreprises adhérant au syndicat.

- **L'efficacité et les allégations des compléments alimentaires**

Une allégation est un « message, figurant sur certains emballages alimentaires ou accompagnant le produit (publicité, site internet), qui fait état des propriétés sanitaires et/ou nutritionnelles des aliments ou de leurs composants » (132). Il existe deux types d'allégations : les allégations nutritionnelles et les allégations de santé.

- Les allégations nutritionnelles font « référence à la teneur d'un nutriment dans un aliment ». A titre d'exemple, on peut citer l'allégation nutritionnelle « riche en calcium ».
- Les allégations santé sont des indications « qui affirme(nt), suggère(nt) ou implique(nt) l'existence d'une relation entre d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et d'autre part, la santé » (126). Elles informent le consommateur qu'un nutriment présent dans la composition du produit a un effet bénéfique sur sa santé. Elles peuvent revendiquer la diminution d'un facteur de risque ou d'un risque de maladie, mais aucune revendication thérapeutique ne doit être exprimée (132) . Ainsi, l'allégation « les oméga 3 réduisent les risques cardio-vasculaires » est autorisée mais l'allégation « le calcium prévient l'ostéoporose », évoquant un aspect thérapeutique, est interdite.

Avant 2007, les allégations étaient peu réglementées laissant place aux allégations non justifiées sur les compléments alimentaires. Le Règlement 1924/2006 et sa mise en application en 2007 ont permis une harmonisation européenne des allégations. Depuis cette date, l'*European Food Safety Authority* (EFSA) évalue les allégations de santé portées sur les compléments alimentaires avant leur mise sur le marché ; et la Commission européenne établit quant à elle le registre des allégations autorisées (132). Elle a ainsi centralisé et sélectionné les demandes d'allégations pour en dresser une liste évaluée et autorisée. Les allégations de santé présentes sur les produits sont donc maintenant très encadrées. Seules les allégations scientifiquement prouvées et autorisées par la Commission européenne peuvent être indiquées sur les emballages. Les laboratoires voulant commercialiser un

complément alimentaire avec une allégation doivent donc au préalable faire des études cliniques démontrant l'efficacité du produit pour l'allégation en question.

### b) Le marché des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont en vente libre dans les pharmacies mais également en grandes surfaces, en magasins et sur Internet (126). Le Synadet fait régulièrement un état des lieux du marché des compléments alimentaires (133). Le rapport le plus récent concerne l'année 2013. Il montre que près de la moitié du chiffre d'affaire TTC des compléments alimentaires se fait en pharmacie (48 %), suivi par la vente directe / la vente par correspondance / la vente sur Internet (21 %), en magasins spécialisés (17 %), en Grandes et Moyennes Surfaces (GMS) (7 %) et en parapharmacie (6 %) (Figure 58).

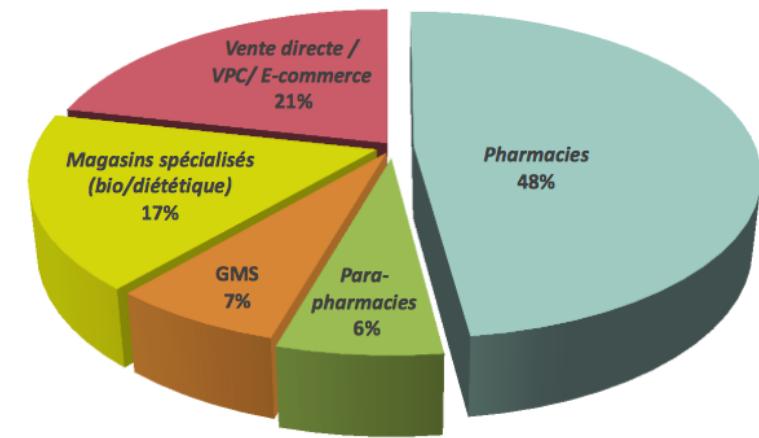


Figure 58 : Répartition du chiffre d'affaire TTC du marché des compléments alimentaires en 2013

(VPC : Vente par correspondance, GMS : Grandes et moyennes surfaces) (133)

Les pharmacies restent donc en tête des ventes de compléments alimentaires en France. Cette observation peut s'expliquer par la confiance des consommateurs en leur pharmacien, grâce à l'image de qualité et de sécurité dégagée par l'officine. En effet, selon les entreprises qui proposent des compléments alimentaires, l'exigence de qualité et de sécurité peut varier. Certains produits ne sont pas soumis à une évaluation scientifique de leur qualité. La responsabilité en terme de respect des normes et de sécurité du produit revient au distributeur du dit produit. Par exemple, l'achat sur Internet de compléments alimentaires peut présenter des risques. Il est en effet plus difficile d'avoir une traçabilité du produit, de connaître sa composition exacte et d'identifier clairement le fabricant. Par

sécurité, il est préférable de déconseiller l'achat de compléments alimentaires sur Internet (127).

**c) Quelles sont les garanties attendues d'un achat en officine de compléments alimentaires ?**

Le pharmacien d'officine a pour devoir de commercialiser des compléments alimentaires de qualité. Il doit donc travailler avec des laboratoires qu'il juge compétents, apportant la preuve indéniable de la qualité et la sécurité de leurs produits. A titre d'exemples, les garanties de qualité du laboratoire Arkopharma qui commercialise des produits à base de gelée royale en officine sont présentées ci-dessous :

La gelée royale utilisée par le laboratoire Arkopharma provient d'Asie. Premier importateur français de gelée royale, le laboratoire a des critères stricts d'approvisionnement afin de garantir la qualité de ses produits. Les produits de la gamme Arko Royal® sont garantis sans pesticides conformément à la réglementation en vigueur et sans antibiotiques (Annexe 4). Les traitements antibiotiques autorisés notamment pour l'éradication de l'ectoparasite *Varroa destructor* sont l'amitraz et le coumafos. Dans la gelée royale Arkopharma, leurs teneurs résiduelles ne doivent pas dépasser respectivement 200 µg/kg et 100 µg/kg. D'autres médicaments dont l'utilisation est interdite sont testés. Sont absents par rapport à la méthode utilisée, le chloramphénicol (seuil de détection < 0,3 µg/kg), les métabolites du nitrofurane (seuil de détection < 1 µg/kg), la streptomycine, les tetracyclines, les sulfonamides et triméthoprime, les fluoroquinolones et les macrolides (seuils de détection < 10 µg/kg).

Le laboratoire Arkopharma s'engage à respecter, comme tout laboratoire pharmaceutique, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et est contrôlé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Par ailleurs, la certification ISO 22000 impose au laboratoire la mise à disposition des consommateurs de produits sains, en toute sécurité et répondant aux normes européennes en matière d'hygiène. Enfin, l'engagement d'Arkopharma en agriculture biologique garantit la qualité de la production plus respectueuse de l'environnement. Cet engagement est contrôlé par Ecocert, organisme agréé par les pouvoirs publics.

Les allégations n'étant pas autorisées pour la gelée royale, le laboratoire Arkopharma propose des produits de mélange de gelée royale et d'autres constituants pour lesquels les allégations sont permises. A titre d'exemple, Arko Royal® Gelée Royale + Ferments lactiques + Vitamine D3 peut avoir l'allégation « contribue au fonctionnement normal du système immunitaire », puisque la Commission européenne l'a autorisée pour la vitamine D (134). Arko Royal® Sirop Fortifiant Bio peut également vanter ses propriétés fortifiantes grâce à la présence de vitamine C dans sa composition.

### **1.3.2. Les produits à base de gelée royale : les conseils à l'officine**

La gelée royale peut être accompagnée d'un conseil adapté pour des patients demandeurs d'une solution naturelle. Cependant, le pharmacien, garant de la santé de ses patients, doit prendre quelques précautions afin de conseiller à bon escient ce produit de la ruche.

#### **a) Les allégations de la gelée royale : avant et après 2007**

Les modifications de législation détaillées ci-avant, concernant les allégations attribuées aux compléments alimentaires, ont impacté entre autres les produits à base de gelée royale.

A titre d'exemple, le Dictionnaire Vidal 2003 indique que l'Apiserum® Fort, contenant de la gelée royale, est utilisé pour « améliorer les défenses de l'organisme lors de fatigues physiques et intellectuelles » (Figure 59). On remarque que le dictionnaire eVidal 2015 (consulté le 12 février 2015) a supprimé le terme « indications », et que les propriétés attribuées à la gelée royale sont très évasives sans aucune allégation : « la gelée royale est un produit naturel très complet ».

<b>APISERUM® FORT</b>	<b>APISERUM® FORT</b>
<b>FORMES et PRÉSENTATIONS :</b> Solution buvable : Ampoules de 5 ml, coffret de 24 (ACL 619 450.2).	<b>Formes, Présentations</b>
<b>COMPOSITION :</b> Gelée royale : 600 mg par ampoule. Miel en solution alcoolique, arôme naturel d'orange, extrait naturel de curaçao.	<b>Solution buvable :</b> Ampoules de 5 ml, coffret de 24 (ACL 6194502).
<b>PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :</b> La gelée royale est un produit naturel très complet traditionnellement indiqué en convalescence, afin d'améliorer les défenses de l'organisme lors de fatigues physiques et intellectuelles.	<b>Composition</b>
<b>MODE D'EMPLOI :</b> 1 ampoule par jour.	<b>Gelée royale :</b> 1000 mg par ampoule. <b>Miel en solution alcoolique, arôme naturel d'orange, extrait naturel de curaçao.</b>
<b>Laboratoires DB PHARMA</b> 1 bis, rue du Cdt-Rivière 94210 La Varenne-St-Hilaire Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57	<b>Propriétés</b> La gelée royale est un produit naturel très complet. <b>Mode d'emploi</b> <b>1 ampoule par jour.</b>

**Figure 59 : Monographies de l'Apiserum® Fort dans le dictionnaire Vidal de 2003 (à gauche) et de 2015 (à droite)**

En effet, parmi les demandes d'allégations envoyées à la Commission européenne concernant la gelée royale, aucune n'est à ce jour autorisée. La liste exhaustive des allégations étudiées est visible dans l'Annexe 5. Certaines sont listées ci dessous (134) :

- « Renforcement de l'organisme face aux infections, augmente l'activité du système immunitaire »,
- « Rend l'organisme plus résistant face au stress, à la fatigue psychique et physique, au surmenage »,
- « Tonique et antispastique »,
- « Augmente la sensation de confort et de bien-être »,
- « Améliore l'état du système cardiovasculaire, participe au bon fonctionnement du cœur et à l'équilibre du taux de lipides »,
- « Stimule les capacités mentales »,
- « Régule la fonction des glandes endocrines »,
- « Stimule la production de lait pour les mères allaitant au sein »,
- « Améliore l'état de la peau »,
- « Normalise le métabolisme »,
- « Augmente l'appétit »,
- « Améliore la respiration »,
- « Améliore les symptômes de la ménopause »,
- « Protège les cellules des radicaux libres »,

- « Soulage et améliore les états inflammatoires ».

Les laboratoires commercialisant actuellement des compléments alimentaires à base de gelée royale n'ont donc pas le droit d'apposer des allégations concernant la gelée royale sur leurs produits sauf s'ils sont associés à d'autres composants pour lesquelles des allégations sont autorisées, comme précédemment évoqué (134).

Ayant questionné quelques laboratoires commercialisant des produits à base de gelée royale sur leur façon de les présenter aux équipes officinales, ils se sont montrés dans un premier temps plutôt évasifs, me répondant que leurs représentants expliquaient les « bienfaits » de la gelée royale aux officinaux. Les ayant par la suite joint par téléphone pour en savoir plus sur ces « bienfaits » exposés, ils avouent être bloqués par l'absence d'allégations. Ils profitent des bienfaits traditionnellement connus dans la prévention des pathologies hivernales et le renforcement de l'immunité, sans pour autant pouvoir les citer clairement. Ils invitent aussi les équipes officinales à se servir du retour d'expérience des consommateurs.

#### **b) Les indications et les pistes de recherches**

Il est important de préciser au patient que la composition de la gelée royale est richement diversifiée (protéines, glucides, lipides dont le 10H2DA remarquable, vitamines, minéraux). Elle est à ce titre un complément alimentaire complet.

Nombreuses sont les études, évoquées en partie 2, qui tentent de montrer les propriétés pharmacologiques de la gelée royale. Cependant, peu d'études chez l'Homme attestent d'une activité physiologique. Parmi celles détaillées ci-avant, quelques propriétés ressortent :

- « Amélioration de l'état de santé mentale ».
- « Régulation du métabolisme des lipoprotéines (pour une consommation à 6 g/jour) ».
- « Augmente l'insuline, meilleure tolérance au glucose. Pour des patients diabétiques, la gelée royale diminue l'HbA1c et la glycémie ».

Il manque à ce jour des études concordantes qui pourraient étayer les propriétés de la gelée royale chez l'Homme. En effet, une propriété physiologique de la gelée royale ne peut, à mon sens, être validée que par une unique étude. Par ailleurs, les études effectuées chez l'Homme n'utilisent pas toutes les mêmes quantités de gelée royale, il est donc difficile de les comparer entre elles. De plus, il semble également difficile de conseiller la gelée royale pour une indication précise en raison des doses présentes dans les formes à disposition du pharmacien d'officine (souvent 1 g/prise), inférieures aux doses utilisées dans les études. Il semble raisonnable de présenter la gelée royale comme un apport nutritif richement diversifié du point de vue de sa composition.

Quant à lui attribuer des propriétés, le conseil est plus délicat. Les vertus de la gelée royale ne sont, à mon avis, pas un mythe ; mais, en tant que professionnel de santé, j'estime que les études actuelles ne permettent pas d'attribuer scientifiquement à cette dernière des propriétés physiologiques précises. J'espère en revanche que les années à venir permettront à d'autres études d'étayer les propriétés de la gelée royale en vue de lui attribuer des allégations voire de lui trouver des indications thérapeutiques. En effet, parmi les allégations de la gelée royale étudiées à la Commission Européenne, elles n'ont pas toutes la même portée. Même si aucune n'a été acceptée, les allégations « Améliore l'état du système cardiovasculaire » ou « Régule la fonction des glandes endocrines » relèvent plus de la thérapeutique que « Rend l'organisme plus résistant face au stress » qui peut entrer dans le cadre du complément alimentaire et donc d'un conseil officinal.

Par ailleurs, de nombreuses autres propriétés pharmacologiques de la gelée royale ont également été évoquées dans la Partie 2 sans étude chez l'Homme. Il est impossible à ce jour de transposer ces effets chez l'Homme mais nombreuses sont les pistes de recherche :

- « Régulation du métabolisme des lipoprotéines et protection des maladies métaboliques qui en découlent ».

On peut évoquer, dans ce cadre, le fait que la gelée royale ait une action antioxydante. Sa consommation pourrait donc participer à la protection des diverses lésions attribuées au stress oxydant. Il est en effet à ce jour suspecté d'être impliqué dans de nombreuses pathologies comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'athérosclérose, la polyarthrite

rhumatoïde, les cancers et les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Encore reste-t-il à démontrer l'activité antioxydante de la gelée royale chez l'Homme et son effet bénéfique dans les pathologies précédemment citées.

- « Effet œstrogénique : effet bénéfique sur les symptômes de la ménopause ».
- « Prévention de l'ostéoporose ».
- « Traitement du diabète ».
- « Traitement de maladies auto-immunes : PAR, LED, maladie de Graves-Basedow ».
- « Traitement de la dépression ».
- « Traitement du cancer ».

Il est indispensable de rappeler au patient que la gelée royale ne se substitue en aucun cas à un traitement médicamenteux d'une pathologie particulière. Elle ne peut que contribuer à un apport nutritionnel diversifié et dans le cadre d'un régime alimentaire équilibré. Les quelques études répertoriées dans cette thèse lancent des pistes de recherches afin d'exploiter les propriétés physiologiques voire thérapeutiques de la gelée royale. Cependant, la gelée royale ne fait pour le moment pas partie de l'arsenal thérapeutique.

### c) Les contre-indications

La gelée royale peut engendrer des réactions allergiques, détaillées en 1.2.2 de la Partie 3. Sa consommation est donc contre-indiquée aux personnes allergiques à cette dernière ainsi qu'aux individus allergiques aux produits de la ruche en général dont le venin d'abeille.

Les cas de crises d'asthme, reportés également en Partie 3, paragraphe 1.2.2, suite à l'ingestion de gelée royale contre-indiquent son utilisation chez des patients souffrant d'asthme.

Par ailleurs, la gelée royale a des effets œstrogéniques, elle est donc contre-indiquée dans le traitement des symptômes de la ménopause pour les patientes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant.

#### **d) Les interactions médicamenteuses**

Avant de conseiller de la gelée royale au comptoir, il est important de connaître le traitement médicamenteux du patient afin de déceler les potentielles interactions avec la gelée royale.

D'une manière générale, il est nécessaire de prendre des précautions avec les médicaments à index thérapeutique faible : le lithium, les Anti-Vitamine K (AVK), hormones thyroïdiennes, la colchicine, les antiépileptiques, la théophylline, les digitaliques, les immunosuppresseurs ou encore les les  $\beta$ -bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

J. Lee *et al.*, 2006 (135) décrivent un cas d'interaction de la gelée royale avec la warfarine. Un homme de 87 ans, au traitement médicamenteux habituellement équilibré avec notamment la warfarine est admis à l'hôpital pour hématurie. Son *International Normalised Ratio* (INR) oscille habituellement entre 1,9 et 2,4 (valeurs thérapeutiques : 2-3) et est à son admission à 6,88 et monte jusqu'à 7,29 lors de son séjour. Le patient déclare ne pas avoir changé son régime alimentaire habituel ni sa posologie de warfarine, ne consomme ni alcool, ni tabac. Après d'autres investigations, le patient déclare consommer depuis une semaine de la gelée royale. N'ayant opéré aucun autre changement d'habitude, les auteurs concluent à un déséquilibre de l'INR par la gelée royale.

#### **1.3.3. Quelques compléments alimentaires disponibles à l'officine**

La gelée royale, consommée pure, peut, à cause de son goût intense être difficilement acceptée, même en consommation à dose minimale. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique a créé des formes permettant l'absorption de gelée royale tout en limitant le goût pour le consommateur. Ainsi, on peut trouver la gelée royale sur le marché sous plusieurs formes notamment :

- Pure, en pot,
- Liquide : en ampoules ou en sirops,
- Solide : en gélules,

Quelques compléments alimentaires à base de gelée royale, disponibles en officine seront présentés. Il ne s'agit bien évidemment pas d'une liste exhaustive.

### a) La gelée royale pure

La gelée royale peut se présenter pure sous forme de pot.

Chez Arkopharma, dans la gamme Arko Royal®, il existe un pot de gelée royale pure : Arko Royal® 100 % Gelée Royale Bio (Figure 60). Sous forme d'une cure de 40 jours, la dose journalière est d'une cuillère-doseuse d'1 g à jeun le matin à laisser fondre sous la langue. La prise peut être accompagnée de miel afin de rendre le goût plus doux. Le pot se conserve au réfrigérateur et doit être consommé dans les 40 jours après ouverture.

Le laboratoire Arkopharma recommande son utilisation à partir de 6 ans, chez les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse. Il est conseillé aux personnes diabétiques de tenir compte du taux de sucres et de prendre le produit pendant les repas afin de limiter l'impact sur la glycémie. On peut noter que cette recommandation vient en contradiction des études chez l'Homme posant l'effet bénéfique de la gelée royale sur le diabète (cf Partie 3, 1.2.1).



Figure 60 : Arko Royal® 100 % Gelée Royale Bio

### b) La gelée royale en mélange

Chez Arkopharma, plusieurs produits à base de gelée royale existent sous différentes formes (Annexe 6). Pour toutes celles-ci, les précautions d'emploi s'adressent aux diabétiques qui doivent tenir compte de la quantité de sucres contenue dans les produits, aux femmes enceintes dont la consommation est possible à partir du deuxième trimestre.

Ainsi, on trouve :

- Ampoules Arko Royal® Dynergie (Figure 61)

La gelée royale est ici mélangée à du ginseng, de la propolis et de l'acérola. Ce mélange est considéré comme « fortifiant et stimulant » grâce à sa composition. Selon Arkopharma, le ginseng est connu pour ses propriétés toniques, la propolis est un anti-infectieux puissant de la ruche. L'acérola est riche en vitamine C naturelle. Ces ampoules sont réservées à l'adulte. Dans une ampoule, on trouve 375 mg d'un extrait sec de ginseng, 500 mg de gelée royale, 12 g d'un extrait aqueux de propolis (correspondant à 50 mg de propolis) et de 200 mg de jus d'acérola. L'ampoule est prise le matin au petit-déjeuner. Après agitation, elle est diluée dans un verre d'eau ou de jus de fruits en évitant de casser l'ampoule au dessus du verre au risque de faire tomber des débris de verre dedans. La durée conseillée de consommation est une cure de 20 jours. Les ampoules Arko Royal® Dynergie existent également à base de gelée royale d'origine biologique avec la même composition.



Figure 61 : Arko Royal® Dynergie

- Ampoules Gelée royale 1000 mg (Figure 62) / Ampoules Gelée royale Bio 1500 mg (Figure 63)

Les ampoules Arko Royal® Gelée royale 1000 mg contiennent de la gelée royale aromatisée à l'orange pour masquer le goût prononcé du produit. Elles sont conseillées en cure de 20 jours dès l'âge de 6 ans. Ces ampoules existent aussi d'origine biologique mais un peu plus dosées en gelée royale avec 1500 mg par ampoule.



Figure 62 : Arko Royal® Gelée Royale 1000 mg



Figure 63 : Arko Royal® Gelée Royale Bio 1500 mg

- Pot Arko Royal® Gelée royale & Miel de Manuka (Figure 64)

Présenté en pot, le mélange de gelée royale et de miel de Manuka (miel de Nouvelle Zélande) est conseillé à partir de 6 ans. La mauve est associée au mélange. La dose recommandée est de 3 cuillères mesures le matin correspondant à 1,37 g de miel de Manuka, 250 mg d'extrait de mauve et 1,00 g de gelée royale.



Figure 64 : Arko Royal® Gelée Royale & Miel de Manuka

- Arko Royal® Préparation à base de Gelée Royale lyophilisée Ferments Lactiques + Vitamine D3 (forme adulte : Figure 65, forme enfant : Figure 66)

Le laboratoire Arkopharma propose une association de gelée royale lyophilisée, de ferments lactiques et de vitamine D3. Selon Arkopharma, ce mélange contribuerait au soutien du système immunitaire particulièrement lors des changements de saison ou en hiver. Présenté en flaconnettes unidoses afin de garantir sa conservation, ce produit s'administre 5 à 7 jours par mois. Les dosages diffèrent en fonction de l'âge. A partir de 6 ans, la dose unitaire se compose de 5 milliards de ferments lactiques, de 166 mg de gelée royale lyophilisée soit 500 mg de gelée royale pure et de 5 µg de vitamine D3. La présentation adulte, à partir de 18 ans, se compose quant à elle de 10 milliards de ferments lactiques, de 230 mg de gelée royale lyophilisée, soit 700 mg de gelée royale pure et de 5 µg de vitamine D3. Sa conservation se fait à une température inférieure à 23°C.



Figure 65 : Arko Royal® Préparation à base de Gelée Royale lyophilisée Ferments lactiques + Vitamine D3 (Adulte)



**Figure 66 : Arko Royal® Préparation à base de Gelée Royale lyophilisée + Ferments lactiques + Vitamine D3 (Enfant)**

- Arko Royal® Sirop Fortifiant Bio (Figure 67)

C'est le seul produit de la gamme Arko Royal recommandé à partir de 3 ans. Il se compose d'acérola, de propolis, de miel et de gelée royale. Sans conservateur et aromatisé à la fraise, la dose journalière recommandée est de 2 cuillères à café. Il faut agiter le sirop avant administration et celui-ci se conserve au réfrigérateur après ouverture. Une cuillère à café soit 5 mL contient 125 mg de gelée royale, 81,5 mg de propolis, 325 mg de miel et 42,5 mg d'acérola dont 6 mg de vitamine C.



**Figure 67 : Arko Royal® Sirop Bio**

Chez Elusanes des laboratoires Pierre Fabre, différentes formes galéniques à base de gelée royale existent :

- Elusanes Gelée royale, gélules (Figure 68) (136)

La gelée royale est dans le produit Elusanes Gelée royale en association avec du pollen dans des gélules. Chaque gélule contient 55 mg de gelée royale lyophilisée et 30 mg de pollen. La dose journalière recommandée est de deux gélules matin et soir soit 220 mg de

gelée royale et 120 mg de pollen par jour. Le produit se conserve à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.



**Figure 68 : Elusanes Gelée royale**

La durée de cure recommandée est de 15 jours à 1 mois, à partir de 6 ans. La femme enceinte ou allaitante, peut sur avis d'un professionnel de santé, en consommer ponctuellement. Cependant, ce produit ne doit pas être utilisé par des patients allergiques au pollen selon les recommandations du laboratoire.

- Elusanes Gelée royale 1500 mg, sticks (Figure 69)

Présenté sous forme de sticks aromatisés au miel, Elusanes Gelée royale 1500 mg se dilue dans un grand verre d'eau. Chaque stick contient 1500 mg de gelée royale. Il est conseillé de faire une cure de 15 jours à raison d'un stick par jour. Ce complément alimentaire peut être consommé à partir de 6 ans.



**Figure 69 : Elusanes Gelée royale 1500 mg**

Sur avis d'un professionnel de santé, la prise peut être ponctuelle chez la femme enceinte ou allaitante selon le laboratoire. Par ailleurs, la présence de miel doit être prise en compte chez les patients diabétiques.

- Elusanes Vitalité, sticks (Figure 70)

Elusanes Vitalité contient un mélange de gelée royale (10 mg), d'un extrait de propolis (10 mg) et d'un extrait de ginseng (1500 mg) (Annexe 7). Selon Elusanes, le ginseng contribuerait « au bon fonctionnement du système immunitaire ». Ce complément alimentaire se présente sous forme de sticks qui se diluent dans un grand verre d'eau le matin. Le produit est aromatisé à l'orange. La cure recommandée est de 15 jours. Elusanes Vitalité est uniquement conseillé à partir de 15 ans et ne doit pas être utilisé durant la grossesse et l'allaitement.



Figure 70 : Elusanes Vitalité

En raison de la présence de ginseng dans cette formulation, la consommation d'Elusanes Vitalité n'est pas recommandée chez les patients traités par anticoagulants oraux.

En effet, plusieurs études se sont intéressées à la potentielle interaction entre le ginseng et la warfarine mais ces études ne sont pas toujours en accord. Yuan *et al.*, 2004 (137) par exemple affirment que le ginseng diminue l'effet anticoagulant de la warfarine alors que Lee *et al.*, 2008 (138) concluent que le ginseng n'a pas d'impact sur la pharmacologie de la warfarine chez des patients ayant fait un AVC. Ces études, quelles que soient leurs conclusions, présentent des limites qui les rendent parfois difficiles à

interpréter. Le manque de données actuelles sur ce point recommande l'application du principe de précaution, c'est-à-dire de déconseiller l'emploi du ginseng chez les patients sous anticoagulants.

## 2. L'acide 10-hydroxy-2-décénoïque, un élément majeur d'inspiration pour la recherche ?

L'acide 10-hydroxy-2-décénoïque (ou 10H2DA) a été obtenu par synthèse afin d'en étudier les effets. Le groupe Pierre Fabre s'est notamment intéressé à ses potentialités cutanées.

### 2.1. Les peaux à tendance atopique

La barrière cutanée est formée de plusieurs couches dont la plus externe est appelée le *stratum corneum*. Ce dernier est continuellement renouvelé par la différenciation des kératinocytes en cornéocytes. Ce processus de différenciation cellulaire est stimulé par diverses enzymes et protéines dont l'involucrine, la transglutaminase-1 (TG1), et la filaggrine. Synthétisées en phase terminale de différenciation des kératinocytes, elles sont impliquées dans la formation d'une enveloppe de cellules cornées indispensable à la fonction du SC (Figure 71).

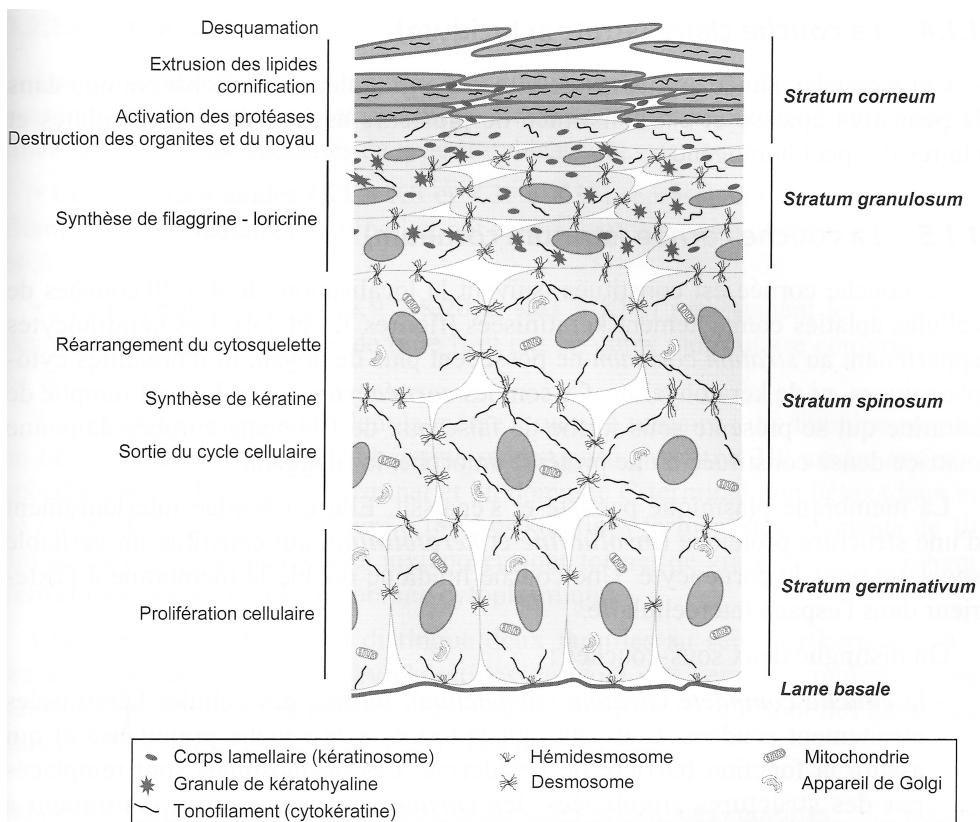


Figure 71 : Structure de l'épiderme et processus de cornification (139)

Dans certaines dermatoses, la barrière cutanée ne peut assurer son rôle protecteur à cause de l'altération du *stratum corneum*. A titre d'exemples, les dommages cutanés s'observent dans l'ichtyose (maladie dermatologique chronique caractérisée par une grande quantité de squames qui recouvrent la peau), la dermatite atopique développée ci-après ou dans des xéroses (zones de peau sèche) liées à des facteurs environnementaux (le froid, les rayons UV).

La dermatite atopique (DA) également appelée eczéma atopique est « une maladie inflammatoire et chronique de la peau (...) caractérisée par un eczéma, un prurit et une sécheresse cutanée » (140). Elle survient sur un patient au terrain atopique et s'exprime par poussées prurigineuses d'eczéma, dans un contexte de peau sèche (97). La physiopathologie de la dermatite atopique est liée à une mutation du gène codant pour la filaggrine, dont le rôle est primordial dans la qualité de la barrière cutanée : la filaggrine agrège les filaments de kératine constitutifs du *stratum corneum*. Défectueux, ce dernier ne peut préserver le niveau d'hydratation de la peau et son rôle de défense physique. En effet, n'isolant plus

l'organisme des agents extérieurs, la peau laisse alors divers allergènes y pénétrer induisant une surproduction de la cytokine TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*) par les kératinocytes. Cette dernière est impliquée dans la différenciation lymphocytaire des Th2 à l'origine de la production d'IgE et de la réaction inflammatoire. De plus, la synthèse de l'involucrine, protéine impliquée dans la protection des cornéocytes, est inhibée par plusieurs cytokines secrétées dans la dermatite atopique. L'origine génétique de la DA est supposée. En effet, la mutation du gène codant pour la filaggrine peut prédisposer à la dermatite atopique (141).

La dermatite atopique se développe souvent chez l'enfant âgé de quelques mois seulement et disparait dans 50 % des cas avant l'âge de 5 ans. Ses symptômes se manifestent encore à l'âge adulte pour 10 à 15 % des sujets concernés dans l'enfance. Ces réactions cutanées sont souvent associées à tout un contexte allergique se manifestant notamment par des allergies alimentaires, des rhinites ou des crises d'asthme. La dermatite atopique peut engendrer des complications dont la surinfection à *Staphylococcus aureus* ou herpétique des lésions de grattage, ou encore la lichénification de la peau (97).

Le traitement de crise de la dermatite atopique se compose de dermocorticoïdes de degré d'activité adapté à l'état inflammatoire et à la zone du corps concernée, associé éventuellement à un antihistaminique H1. Le traitement de fond est basé sur une hygiène quotidienne adaptée, avec notamment l'utilisation de pains ou gels sans savon lors du bain. L'application cutanée d'émollients sur les zones de sécheresse a montré un effet bénéfique sur la peau et pour la prévention des rechutes. Par ailleurs, il est recommandé de porter des vêtements de corps en coton ou en soie et d'éviter le contact cutané avec la laine ou les matières synthétiques (97).

C'est donc dans une volonté de traitement de fond de la dermatite atopique que les gammes d'émollients se sont développées. Permettant ainsi une réduction des crises inflammatoires et le recours aux dermocorticoïdes, ces produits ont trouvé leur place dans le traitement de fond. Des laboratoires, dans leur quête d'amélioration continue de leurs gammes dermocosmétiques, proposent des produits contenant un composé synthétique de l'acide 10-hydroxy-2-décenoïque.

## 2.2. L'Hydroxydécine®

Le 10H2DA de structure particulière évoquée dans la Partie 2, paragraphe 2.4.1 a fait l'objet d'études quant à ses propriétés potentielles en thérapeutique. Les quantités disponibles par extraction à partir de la gelée royale étant trop faibles pour être exploitables, le 10H2DA a donc été obtenu par synthèse par le groupe Pierre Fabre. Son nom est l'Hydroxydécine®. Duplan *et al.*, 2011 (141) ont étudié l'effet de l'Hydroxydécine® *in vitro* et *in vivo* en dermatologie.

L'activité de l'Hydroxydécine® sur la différenciation des kératinocytes et sur la barrière cutanée a donc été étudiée (141). *In vitro*, l'Hydroxydécine® à concentration croissante sur une culture de kératinocytes induit l'augmentation de la synthèse d'ARNm de filaggrine (Figure 72). A la concentration de 100 µM d'Hydroxydécine®, l'effet est très proche de celui du contrôle positif avec le calcium à 1,2 mM.

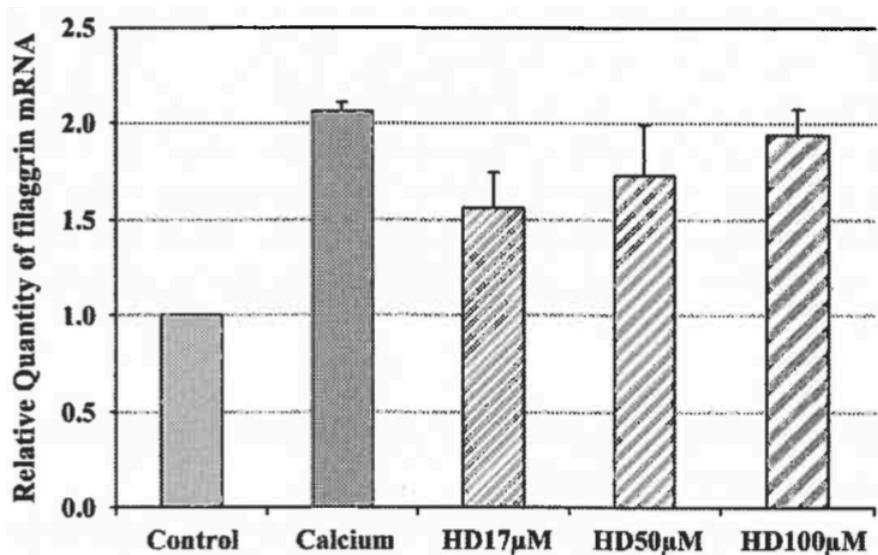
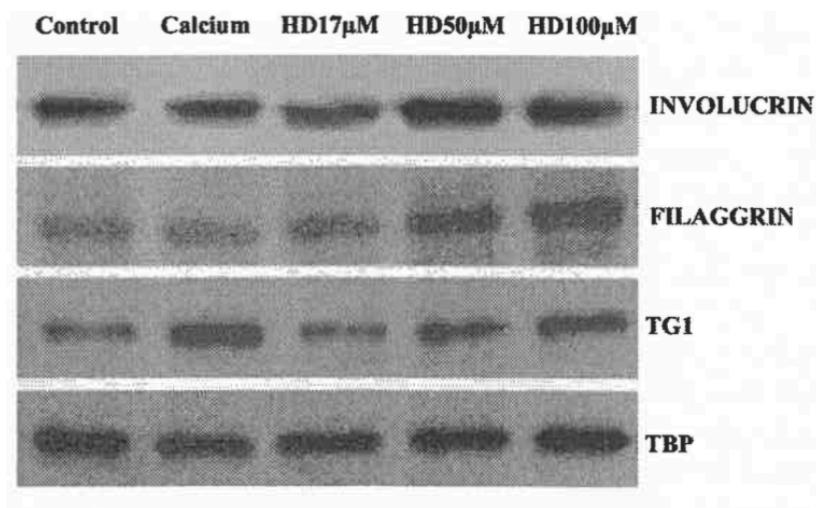


Figure 72 : Effets de l'Hydroxydécine® (HD) à différentes concentrations (17, 50 et 100 µM) sur l'expression de l'ARNm de filaggrine. Contrôle négatif (Control), contrôle positif (Calcium) (141)

L'analyse par Western Blot des quantités produites d'involucrine, de filaggrine et de TG1 dans les kératinocytes en présence d'Hydroxydécine® a révélé que cette dernière stimule la production des 3 protéines de façon dose-dépendante (Figure 73). Aux doses de 50 µM et 100 µM d'Hydroxydécine®, l'augmentation de la production d'involucrine est même supérieure à l'effet du contrôle positif de calcium.



**Figure 73 : Effets de l'Hydroxydécine® (HD) à différentes concentrations (17 μM, 50 μM, 100 μM) sur les quantités d'involucrine (*involucrin*), de filaggrine (*filaggrin*) et de TG1 produites. Contrôle négatif (*Control*), contrôle positif (*Calcium*), contrôle en cours de processus : *TATA-box binding protein (TBP)* (141)**

L'effet de l'Hydroxydécine® sur une peau enflammée a été aussi étudié. Sur un épiderme humain *ex vivo*, une inflammation a été créée induisant la production de *Thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), cytokine reflet de l'inflammation. Dans l'étude, l'application d'Hydroxydécine® à 0,01 % diminue significativement le taux de TSLP de 150 pg/mL à 83 pg/mL. Les auteurs en déduisent que l'Hydroxydécine® aurait un effet bénéfique sur l'inflammation cutanée.

L'Hydroxydécine® est un exemple concret et concluant d'utilisation, par obtention synthétique, d'un composé de la gelée royale.

### 2.3. La Filaxerine®

Un autre composé à base de 10H2DA synthétique a été mis au point par A-Derma, un des laboratoires du groupe Pierre Fabre. Il s'agit de la Filaxerine®, association de 2 substances actives, le 10H2DA et des acides gras essentiels Oméga 6, issus de l'huile d'onagre (142). La Filaxerine® a pour objectif de participer à la reconstruction de la barrière cutanée défectueuse chez les patients souffrant de dermatite atopique notamment. Le 10H2DA active la synthèse de filaggrine, protéine impliquée dans la différenciation des cornéocytes, ainsi que l'expression des enzymes impliquées dans la synthèse des céramides.

Par ailleurs, les omégas 6 induisent l'expression des kératines, impliquées dans la différenciation protéique de l'épiderme.

Ainsi, les laboratoires A-Derma ont associé la Filaxerine® à l'avoine Rrealba®, actif extrait de jeunes pousses d'avoine aux propriétés anti-irritante, apaisante, réparatrice, émolliente et anti-radicalaire (143). Ces deux actifs sont présents dans la gamme Exomega® pour les peaux atopiques et très sèches.

## 2.4. Les produits dermo-cosmétiques inspirés par le 10H2DA

L'article L.5131-1 du Code de la Santé Publique définit un produit cosmétique comme une « substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Aucune définition officielle du terme « dermo-cosmétique » n'est à ce jour établie. Il s'agit de « produits cosmétiques répondant en raison de leur technicité et de leur qualité à un problème particulier de peau ou de cheveu » (144). Appartenant à la classification des produits de parapharmacie selon le Vidal, ils font partie des produits de « conseil pharmaceutique » et peuvent également faire l'objet d'une recommandation médicale.

L'acide 10-hydroxy-2-décénoïque d'origine synthétique est présent dans la composition de produits de parapharmacie à visée dermo-cosmétique.

### 2.4.1. Ictyane® HD (Ducray)

Les laboratoires dermatologiques Ducray proposent la gamme Ictyane® HD (Figure 74) formulée à base d'Hydroxydécine®. Déclinée sous forme de crème émolliente pour le visage, de baume corporel et de baume à lèvres, cette gamme est dédiée aux peaux très sèches et atopiques. La crème émolliente est notamment indiquée en cas de traitement par rétinoïdes *per os*. Elle permet selon Ducray de diminuer considérablement la sécheresse (-56,7 %), la rugosité (-78,9 %), la desquamation (-56,1 %). Formulée sans parfum, elle a des vertus

apaisantes. Le baume corporel est relipidant et anti-irritant grâce à l'Hydroxydécine® selon Ducray.



Figure 74 : Gamme Ictyane® HD (Ducray)

Après d'autres essais concluants *in vitro* sur la capacité de l'Hydroxydécine® à limiter l'inflammation cutanée, les auteurs ont testé cette substance *in vivo* sur sa capacité à hydrater une peau très sèche. La xérose a été induite par les UV préalablement. L'index d'hydratation de la peau diminue alors progressivement (Figure 75). Le traitement par une crème commerciale contenant de l'Hydroxydécine® (Ictyane® HD crème intensive), ne débute qu'au douzième jour de l'expérimentation. Ce produit contient 0,01 % d'Hydroxydécine® dans un mélange de vaseline et de glycérine. L'index d'hydratation permet de mesurer dans une unité arbitraire le niveau d'hydratation de la peau : ainsi, entre 45 et 55, la peau est normalement hydratée, entre 25 et 45, la peau est sèche et inférieur à 35, la peau est considérée comme très sèche. Dans cet exemple, l'index d'hydratation des personnes traitées par Ictyane® HD crème intensive a considérablement augmenté de plus de 60 % après 33 jours de traitement alors que sans traitement il n'augmente que plus modérément.

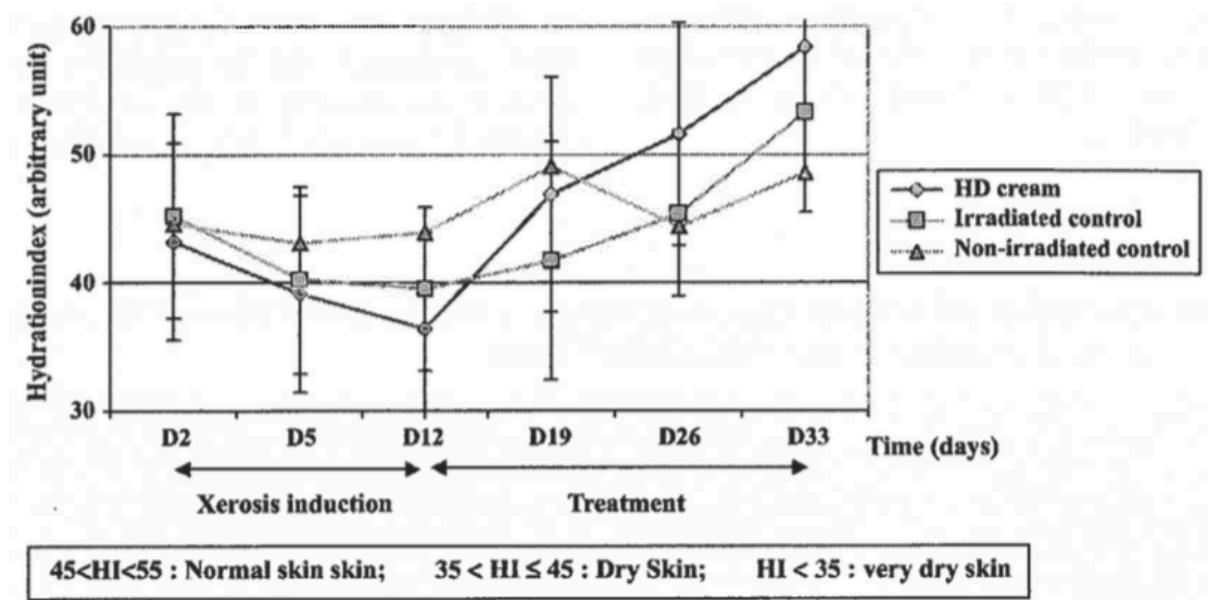


Figure 75 : Effet de l'Hydroxydécine® sur l'hydratation de la peau après xérose induite par les rayons UV (141)

#### 2.4.2. Exomega® (A-Derma)

Les laboratoires A-Derma proposent une gamme de produits à base de 10H2DA sous forme de Filaxerine®, dont la composition a été détaillée en 2.3 de la troisième partie. Nommée Exomega®, cette gamme est destinée aux patients à peau atopique et très sèche. A base de plantules d'Avoine Rhealba® qui calment les irritations cutanées et de Filaxerine® et vitamine B3 qui permettent la reconstruction cutanée, elle se décline en plusieurs produits (Figure 76) formulés sans paraben, sans conservateur et sans parfum (145,146) :

- Exomega® D.E.F.I. Baume émollient : Utilisation en période hivernale, à appliquer 1 à 2 fois par jour ;
- Exomega® D.E.F.I. Crème émolliente : Utilisation en période printanière ou estivale, à appliquer 1 à 2 fois par jour.



Figure 76 : Exomega® D.E.F.I. : Baume et crème émollients

La gamme Exomega® propose également une huile nettoyante pour l'hygiène quotidienne des peaux atopiques (147). Elle s'utilise sous la douche par émulsion en massant légèrement puis en rinçant. Elle s'applique sur le visage et le corps. De plus, un bain apaisant existe également. Il s'utilise en diluant 2 à 4 bouchons doseurs dans le bain.

Ces produits sont présentés dans la Figure 77, ci dessous :



Figure 77 : Exomega® D.E.F.I. : Huile nettoyante et bain apaisant

Les laboratoires A-Derma ont testé la tolérance de la crème Exomega® sur peau normale et peau irritée (142). Sur peau normale, aucune des 16 femmes impliquées dans le test n'a ressenti de sensation d'inconfort ou de réaction cutanée que ce soit sur le pli du coude ou sur le visage. De même, sur peau irritée, l'application répétée de la crème Exomega® n'a pas entraîné de réaction cutanée significative. Par ailleurs, le potentiel de sensibilisation a été testé sur 104 adultes. Des pansements de crème ont été appliqués durant une période de 48h ou 72h, appelée phase d'induction (*induction phase*). Après deux semaines sans application de crème, d'autres pansements de crème (*detection phase*) ont

été réappliqués pendant 48h sur le site de la phase d'induction et sur peau naïve. Aucune trace de réaction allergique n'a alors été observée (Figure 78). La crème Exomega®, après applications répétées sous pansement, ne provoque pas d'irritation ou de réaction allergique.

	Induction phase	Detection phase
Type of reactivity at the induction site and/or naive skin site	None	None
Number and percentage of reactive volunteers	0 / 0 %	0 / 0 %

Figure 78 : Tolérance et sensibilisation de la crème Exomega® (142)

D'autres études concernant la tolérance de la crème Exomega® appliquée sur la peau de patients atopiques montrent également d'excellents résultats, car l'application de celle-ci n'occasionne pas de réaction cutanée particulière.

L'efficacité de la crème Exomega® a aussi été évaluée dans le traitement de la dermatite atopique sur 51 patients. La sévérité de la pathologie est mesurée par l'index SCORAD (*Severity scoring of atopic dermatitis*), évalué par des dermatologues (148). Plus ce dernier est élevé, plus la pathologie est sévère. De même, le PO-SCORAD (*Patient oriented SCORAD*), permet une évaluation par le patient lui-même de la sévérité de son eczéma atopique.

L'étude montre, qu'après 21 jours d'application bi-quotidienne, les symptômes de la dermatite atopique (xérose, érythème, œdème) sont atténués chez les adultes et les enfants, et que la sensation de confort de la peau est augmentée (Figure 79). En effet, le SCORAD diminue de 66 % en 21 jours tout comme le PO-SCORAD dont la variation du score est plus modeste mais tout de même remarquable avec une diminution de 38 %.

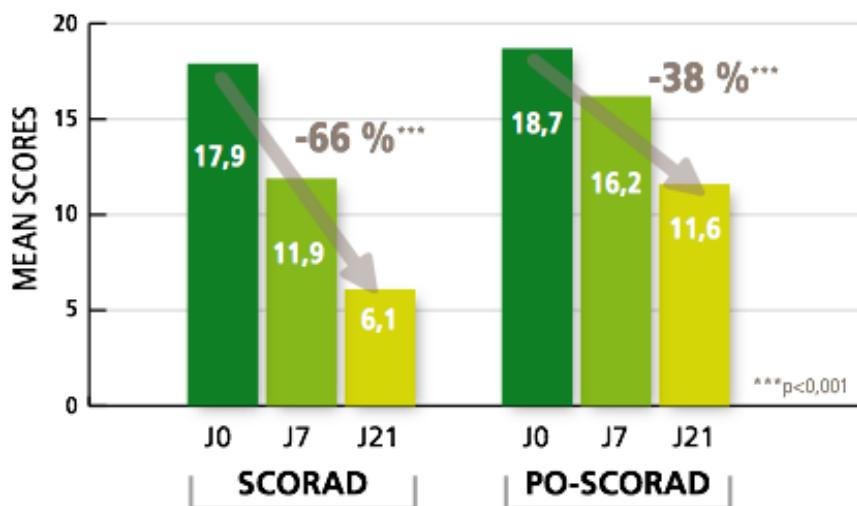


Figure 79 : Impact de l'application bi-quotidienne de crème Exomega® sur la sévérité de la dermatite atopique (mesurée par le SCORAD et le PO-SCORAD) (142)

Les autres produits de la gamme, qui contiennent également de la Filaxerine® et des extraits de plantules d'avoine, ont été aussi évalués. Les résultats des études sont présentés dans la Figure 80.

Sur une cinquantaine de volontaires à chaque étude, l'utilisation de l'huile nettoyante, du baume, du bain apaisant permettent de diminuer le SCORAD respectivement de 58 %, 63 % et 72 % en 21 jours d'application. Les autres symptômes liés à la dermatite atopique sont également diminués remarquablement. A titre d'exemple, l'application de l'huile nettoyante supprime en 21 jours l'insomnie.

Par ailleurs la xérose est réduite de 43 % pour l'huile nettoyante, de 66 % pour le baume et de 74 % pour le bain apaisant. L'érythème est réduit de 84 % par l'utilisation du baume ou du bain apaisant. Enfin, le prurit est diminué de 96 % avec l'huile nettoyante, de 68 % avec le baume et de 86 % avec le bain apaisant.

TYPE OF EXOMEGA PRODUCT	Reduction in SCORAD		Other criteria	
	D7	D21	parameter	D21
<b>Cleansing oil N=52</b>	-41%	-58%	Xerosis Pruritus Insomnia	-43% -96% -100%
<b>Balm N=53</b>	-33%	-63%	Xerosis Erythema Pruritus	-66% -84% -68%
<b>Soothing bath N=53</b>	-40%	-72%	Erythema Xerosis Pruritus	-84% -74% -86%

All results are significant at  $p \leq 0.001$

**Figure 80 : Impact des produits de la gamme Exomega® sur la dermatite atopique et ses symptômes associés (142)**

Ces études montrent que la gamme Exomega® et ses divers produits semblent adaptés à un conseil dans le cadre d'une prise en charge globale de la DA.

Le 10H2DA, grâce à sa structure particulière, a attisé la curiosité des chercheurs qui ont tenté de le valoriser. Sa synthèse chimique a permis d'étudier ses propriétés physiologiques en dermatologie. Ses bienfaits ont été mis en exergue, permettant ainsi la formulation de produits dermo-cosmétiques répondant à des pathologies cutanées citées ci-avant. Les années à venir permettront peut-être la mise en valeur d'autres composés de la gelée royale dans l'optique d'une utilisation thérapeutique.



## Conclusion

Les abeilles passionnent et intriguent depuis des siècles. Les mystères de leur mode de vie ont été « en partie » percés. Seulement partiellement, car la vérité d'aujourd'hui sera-t-elle toujours de mise demain ? La science progresse et remet perpétuellement en question les acquis actuels.

L'organisation de la vie des abeilles me semblait indispensable à étudier avant d'aborder la question de la gelée royale afin de comprendre son origine, et il faut le reconnaître, le monde des abeilles est fascinant, rien n'est laissé au hasard, tout est organisé, hiérarchisé, millimétré. En m'intéressant de plus près à la gelée royale, là encore ma curiosité a été fortement attisée par toutes les légendes et les « propriétés miraculeuses » qui l'entourent.

Il m'a semblé primordial de connaître la composition de cette substance royale pour en dresser un portrait le plus réaliste possible en jonglant avec des études datées de parfois plus d'un siècle jusqu'à nos jours.

Parfois présenté comme un produit miraculeux, mon esprit rationnel et ma formation scientifique ne pouvaient admettre les bienfaits de la gelée royale sans en explorer les données des études scientifiques. Il a fallu réaliser que les études ne manquent pas, tout comme les vertus attribuées à celle-ci. Dans de nombreuses spécialités médicales, elle pourrait même avoir un impact bénéfique. Cependant les données actuelles sont trop peu étayées chez l'Homme pour attribuer une indication thérapeutique à la gelée royale. Les données sont plus avancées pour lui attribuer des allégations mais rien n'est officiellement fait.

Il est à ce jour possible d'affirmer que la gelée royale présente une composition qualitativement riche d'un point de vue nutritif. Elle peut donc, de ce fait, contribuer à préserver l'organisme en bonne santé. On ne peut en revanche pas lui attribuer de vertus thérapeutiques pour le moment. Seules quelques études ont ouvert des pistes de recherches, qui seront à explorer dans les années à venir.

A défaut d'utiliser la gelée royale dans son ensemble, son acide 10-hydroxy-2-décenoïque a inspiré des laboratoires spécialisés en dermo-cosmétique, qui utilisent son homologue synthétique dans le traitement et la prévention de la dermatite atopique.

Ce n'est peut être que le début de la valorisation pharmaceutique de cette gelée royale fascinante...

## Bibliographie

1. Sciences et Avenir hors-série 175: la vie extraordinaire des abeilles. [sciencesetavenir.fr](http://www.sciencesetavenir.fr/a-voir-a-faire/20130620.OBS3995/sciences-et-avenir-hors-serie-175-la-vie-extraordinaire-des-abeilles.html) [Internet]. [cited 2014 Jan 11]; Available from: <http://www.sciencesetavenir.fr/a-voir-a-faire/20130620.OBS3995/sciences-et-avenir-hors-serie-175-la-vie-extraordinaire-des-abeilles.html>
2. Harper C, Richard D. La bible de l'apiculteur: abeilles, miels et autres produits. Paris: Delachaux et Niestlé; 2013. 412 p.
3. Le traité Rustica de l'apiculture. 2e édition. Paris: Editions Rustica; 2003. 528 p.
4. Winston ML. La biologie de l'abeille. Paris, France, Belgique: Frison-Roche; 1993. 276 p.
5. Thivin S, Mateescu C. Gelée royale mode d'emploi. Paris: R. Jauze; 2004. 175 p.
6. Chauvin R, editor. Traité de biologie de l'abeille: en cinq tomes: I. biologie et physiologie générales, II. Système nerveux, comportement et régulations sociales, III. Les Produits de la ruche, IV. Biologie appliquée, V. Histoire, ethnographie et folklore. Paris: Masson; 1968.
7. Berthet J, Amar-Costepec A, Duve CD. Dictionnaire de biologie. Bruxelles: De Boeck; 2006. 1034 p.
8. Frisch K von, Dalcq A. Vie et moeurs des abeilles. Paris: Albin Michel; 2011. 250 p.
9. Kocher SD, Richard F-J, Tarpy DR, Grozinger CM. Queen reproductive state modulates pheromone production and queen-worker interactions in honeybees. *Behav Ecol Off J Int Soc Behav Ecol*. 2009;20(5):1007–14.
10. Katzav-Gozansky T, Boulay R, Soroker V, Hefetz A. Queen-signal modulation of worker pheromonal composition in honeybees. *Proc Biol Sci*. 2004 Oct 7;271(1552):2065–9.
11. Brockmann A, Dietz D, Spaethe J, Tautz J. Beyond 9-ODA: sex pheromone communication in the European honey bee *Apis mellifera* L. *J Chem Ecol*. 2006 Mar;32(3):657–67.
12. Barbieri N. English: Bee swarm on a bicycleDeutsch: Bienenschwarm auf einem FahrradFrançais : Essaim d'abeilles sur une bicycletteItaliano: Sciame d'api su una bicicletta [Internet]. 2006 [cited 2014 Sep 29]. Available from: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:-\\_Bee\\_swarm\\_on\\_a\\_bicycle\\_\(1-5\)\\_-.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:-_Bee_swarm_on_a_bicycle_(1-5)_-.jpg)
13. Dupont F, Pelt J-M, Guignard J-L. Botanique : systématique moléculaire. 14e édition. Paris: Masson; 2007. 285 p.
14. Renault L. Les plantes mellifères. Paris: Editions Rustica; 2012. 111 p.
15. Ruiz M. Mature flower diagram french [Internet]. [cited 2014 Apr 27]. Available from: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3a/Mature\\_flower\\_diagram\\_french.svg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3a/Mature_flower_diagram_french.svg)

16. Le Robert. *Le nouveau petit Robert: dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française*. Rey-Debove J, Rey A, editors. Paris, France: Dictionnaire Le Robert, DL 2001; 2001. 2841 p.
17. Bristol U of. Bristol University | News | 2013: *Floral signs go electric* [Internet]. [cited 2014 Apr 27]. Available from: <http://www.bristol.ac.uk/news/2013/9163.html>
18. *Étiquetage du miel | Le portail des ministères économiques et financiers* [Internet]. [cited 2014 Apr 11]. Available from: <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Etiquetage-du-miel>
19. Campos MGR, Bogdanov S, de Almeida-Muradian LB, Szczesna T, Mancebo Y, Frigerio C, et al. Pollen composition and standardisation of analytical methods. *J Apic Res*. 2008 Jun 1;47(2):154–61.
20. Salatino A, Fernandes-Silva CC, Righi AA, Salatino MLF. Propolis research and the chemistry of plant products. *Nat Prod Rep*. 2011 May;28(5):925–36.
21. Chauvin R, editor. *Traité de biologie de l'abeille*. Paris: Masson et Cie; 1968. 152 p.
22. Virgile, Pigeaud J, Saint-Denis E de. *Géorgiques*. Paris: les Belles lettres; 1998. 172 p.
23. Aristote, Bertier J. *Histoire des animaux*. Paris: Gallimard; 1994. 587 p.
24. Abbott CN, Dieck H, Stutterd S, Dzierżon J. *Dzierzon's rational bee-keeping or, The theory and practice of Dr. Dzierzon of Carlsmarkt*. London: Houlston & sons; 1882. xvi, 350 p.
25. FranceAgrMer. *Audit économique de la filière apicole française* [Internet]. [cited 2014 Sep 15]. Available from: [http://www.itsap.asso.fr/downloads/audit\\_de\\_la\\_filiere\\_apicole\\_2012.pdf](http://www.itsap.asso.fr/downloads/audit_de_la_filiere_apicole_2012.pdf)
26. Groupement des producteurs de gelée royale O pour la documentation et l'information en apiculture. *Le guide technique du producteur de gelée royale*. 117 p.
27. Fert G, Clément H. *L'élevage des reines*. Paris: Editions Rustica; 2007. 128 p.
28. Les travaux au fil de la saison [Internet]. [cited 2014 Dec 4]. Available from: (<http://www.tigoo-miel.com/travaux-aux-ruchers>)
29. *Gelée royale - La Saison Du Rein... - Encore plus sur la... - Gelée royale et... - Lait des abeilles... - Posologie de la... - Le blog de abeilles-en-luberon* [Internet]. [cited 2014 Dec 4]. Available from: <http://abeilles-en-luberon.over-blog.com/categorie-12049848.html>
30. Krell R. *Value-added Products from Beekeeping*, Numéro 124. Food and Agriculture Organization; 1996. 409 p.
31. Martini M-C, Seiller M. *Actifs et additifs en cosmétologie*. 3e édition. Cachan: Éditions Médicales internationales; 2006. 1051 p.

32. Ramadan MF, Al-Ghamdi A. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *J Funct Foods*. 2012 Jan;4(1):39–52.
33. Messia MC, Caboni MF, Marconi E. Storage stability assessment of freeze-dried royal jelly by furosine determination. *J Agric Food Chem*. 2005 Jun 1;53(11):4440–3.
34. Garcia-Amoedo LH, Almeida-Muradian LB de. Physicochemical composition of pure and adulterated royal jelly. *Quím Nova*. 2007 Apr;30(2):257–9.
35. Ferioli F, Marcazzan GL, Caboni MF. Determination of (E)-10-hydroxy-2-decenoic acid content in pure royal jelly: a comparison between a new CZE method and HPLC. *J Sep Sci*. 2007 May;30(7):1061–9.
36. Sesta G, Lusco L. Refractometric determination of water content in royal jelly. *Apidologie*. 2008 Mar;39(2):225–32.
37. Serra Bonvehi J, Escola Jordà R. Studie über die mikrobiologische Qualität und bakteriostatische Aktivität des Weiselfuttersaftes (Gelée Royale): Beeinflussung durch organische Säuren. *Dtsch Lebensm-Rundsch*. 1991;87(8):256–9.
38. Sesta G. Determination of sugars in royal jelly by HPLC. *Apidologie*. 2006 Jan;37(1):84–90.
39. Daniele G, Casabianca H. Sugar composition of French royal jelly for comparison with commercial and artificial sugar samples. *Food Chem*. 2012 Sep 15;134(2):1025–9.
40. Sabatini AG, Marcazzan GL, Caboni MF, Bogdanov S, Almeida-Muradian Lb. Quality and standardisation of royal jelly. *J ApiProduct ApiMedical Sci*. 2009;1(1):1–6.
41. Boselli E, Caboni MF, Sabatini AG, Marcazzan GL, Lercker G. Determination and changes of free amino acids in royal jelly during storage. *Apidologie*. 2003 Mar;34(2):129–37.
42. Simuth J. Some properties of the main protein of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *Apidologie*. 2001 Jan;32(1):69–80.
43. Hojo M, Kagami T, Sasaki T, Nakamura J, Sasaki M. Reduced expression of *major royal jelly protein 1* gene in the mushroom bodies of worker honeybees with reduced learning ability. *Apidologie*. 2010 Mar;41(2):194–202.
44. Scarselli R, Donadio E, Giuffrida MG, Fortunato D, Conti A, Balestreri E, et al. Towards royal jelly proteome. *PROTEOMICS*. 2005 Feb 1;5(3):769–76.
45. Fujiwara S, Imai J, Fujiwara M, Yaeshima T, Kawashima T, Kobayashi K. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *J Biol Chem*. 1990 Jul 5;265(19):11333–7.
46. Berg JM, Gatto GJ, Darmon M. Biochimie. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2013. 1054 p.

47. Shen L, Ding M, Zhang L, Jin F, Zhang W, Li D. Expression of Acc-Royalisin gene from royal jelly of Chinese honeybee in *Escherichia coli* and its antibacterial activity. *J Agric Food Chem.* 2010 Feb 24;58(4):2266-73.
48. Romanelli A, Moggio L, Montella RC, Campiglia P, Iannaccone M, Capuano F, et al. Peptides from Royal Jelly: studies on the antimicrobial activity of jelleins, jelleins analogs and synergy with temporins. *J Pept Sci.* 2011 May 1;17(5):348-52.
49. Fontana R, Mendes MA, Souza BM de, Konno K, César LMM, Malaspina O, et al. Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides.* 2004 Jun;25(6):919-28.
50. Li X, Huang C, Xue Y. Contribution of lipids in honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly to health. *J Med Food.* 2013 Feb;16(2):96-102.
51. Bloodworth BC, Harn CS, Hock CT, Boon YO. Liquid chromatographic determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid content of commercial products containing royal jelly. *J AOAC Int.* 1995 Aug;78(4):1019-23.
52. Luis Henrique Garcia-Amoedo LB de A-M. Determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid (10-HDA) in royal jelly from São Paulo State, Brazil. *Cienc E Tecnol Aliment - Cienc TECNOL ALIMENT.* 2003;23.
53. Pamplona LC, Azedo RAB, Oliveira KCLS, Garcia-Amoedo LH, Almeida-Muradian LB de. Physicochemical analyses indicated to the quality control of royal jelly with honey. *Food Sci Technol Camp.* 2004 Dec;24(4):608-12.
54. Zhou J, Xue X, Li Y, Zhang J, Zhao J. Optimized determination method for trans-10-hydroxy-2-decenoic acid content in royal jelly by high-performance liquid chromatography with an internal standard. *J AOAC Int.* 2007 Feb;90(1):244-9.
55. Joonyeong K, Jongseok L. Quantitative analysis of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid in royal jelly products purchased in usa by high performance liquid chromatography. 2010;54(1):77-85.
56. Bogdanovsky D. Sur quelques composés de la gelée royale et des larvces de reines d'abeilles. *Ann Abeille.* 1963;6(1):5-33.
57. Arrêté du 24 février 2010 modifiant l'arrêté du 3 décembre 1993 portant application du décret n° 93-1130 du 27 septembre 1993 concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022081658&dateTexte=&categorieLien=id>
58. Guilland J-C. Encyclopédie des vitamines. Lavoisier. Cachan: Ed. médicales internationales; 2009. 847 p.

59. Le Moël G, Saverot-Dauvergne A, Gousson T, Guéant J-L, Raoul Y. Le statut vitaminique: physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique. Cachan (France): Editions médicales internationales; 1998. 550 p.
60. Bogdanov S. Produits apicoles, Gelée royale (Manuel Suisse des Denrées Alimentaires) [Internet]. OSAV; 2004 [cited 2014 May 12]. Available from: [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCYQFjAA&url=ht tp%3A%2F%2Fwww.agroscope.admin.ch%2Fimkerei%2F01810%2F01817%2Findex.html%3F lang%3Dfr%26download%3DNHzLpZeg7t%2Clnp6I0NTU042l2Z6ln1ae2IZn4Z2qZpnO2Yuq2Z 6gpJCDeHt5hGym162epYbg2c\\_JjKbNoKSn6A--&ei=icGBVMbFMsGVap\\_oglAO&usg=AFQjCNF1f- n4JFEfoD--Wd-RS4w3k-d4gw&bvm=bv.80642063,d.d2s](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCYQFjAA&url=ht tp%3A%2F%2Fwww.agroscope.admin.ch%2Fimkerei%2F01810%2F01817%2Findex.html%3F lang%3Dfr%26download%3DNHzLpZeg7t%2Clnp6I0NTU042l2Z6ln1ae2IZn4Z2qZpnO2Yuq2Z 6gpJCDeHt5hGym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--&ei=icGBVMbFMsGVap_oglAO&usg=AFQjCNF1f- n4JFEfoD--Wd-RS4w3k-d4gw&bvm=bv.80642063,d.d2s)
61. AFNOR. Produits de l'apiculture - Gelée royale - Spécifications : AFNOR/V36A [Internet]. [cited 2014 May 12]. Available from: [http://www2.afnor.org/espace\\_normalisation/structure.aspx?commid=75569](http://www2.afnor.org/espace_normalisation/structure.aspx?commid=75569)
62. Antinelli J-F, Zeggane S, Davico R, Rognone C, Faucon J-P, Lizzani L. Evaluation of (E)-10-hydroxydec-2-enoic acid as a freshness parameter for royal jelly. *Food Chem.* 2003 Jan;80(1):85–9.
63. Delattre J, Beaudeux J-L, Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Paris, Londres, New-York: Lavoisier; 2005. 549 p.
64. Nagai T, Sakai M, Inoue R, Inoue H, Suzuki N. Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. *Food Chem.* 2001 Nov;75(2):237–40.
65. Guo H, Kouzuma Y, Yonekura M. Isolation and Properties of Antioxidative Peptides from Water-Soluble Royal Jelly Protein Hydrolysate. *Food Sci Technol Res.* 2005;11(2):222–30.
66. Nagai T, Inoue R, Suzuki N, Nagashima T. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. *J Med Food.* 2006;9(3):363–7.
67. Liu J-R, Yang Y-C, Shi L-S, Peng C-C. Antioxidant properties of royal jelly associated with larval age and time of harvest. *J Agric Food Chem.* 2008 Dec 10;56(23):11447–52.
68. Jamnik P, Goranovic D, Raspor P. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Exp Gerontol.* 2007 Jul;42(7):594–600.
69. El-Nekeety AA, El-Kholy W, Abbas NF, Ebaid A, Amra HA, Abdel-Wahhab MA. Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisins in rats. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology.* 2007 Aug;50(2):256–69.
70. Silici S, Ekmekcioglu O, Eraslan G, Demirtas A. Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology.* 2009 Sep;74(3):545–51.
71. Kanbur M, Eraslan G, Beyaz L, Silici S, Liman BC, Altinordulu S, et al. The effects of royal jelly on liver damage induced by paracetamol in mice. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Für Toxikol Pathol.* 2009 Mar;61(2):123–32.

72. Inoue S, Koya-Miyata S, Ushio S, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. Royal Jelly prolongs the life span of C3H/HeJ mice: correlation with reduced DNA damage. *Exp Gerontol.* 2003 Sep;38(9):965–9.
73. Kamakura M, Moriyama T, Sakaki T. Changes in hepatic gene expression associated with the hypcholesterolaemic activity of royal jelly. *J Pharm Pharmacol.* 2006 Dec;58(12):1683–9.
74. Mishima S, Suzuki K-M, Isohama Y, Kuratsu N, Araki Y, Inoue M, et al. Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol.* 2005 Oct 3;101(1-3):215–20.
75. Suzuki K-M, Isohama Y, Maruyama H, Yamada Y, Narita Y, Ohta S, et al. Estrogenic activities of Fatty acids and a sterol isolated from royal jelly. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2008 Sep;5(3):295–302.
76. Moutsatsou P, Papoutsi Z, Kassi E, Heldring N, Zhao C, Tsiparata A, et al. Fatty acids derived from royal jelly are modulators of estrogen receptor functions. *PLoS One.* 2010;5(12):e15594.
77. Hidaka S, Okamoto Y, Uchiyama S, Nakatsuma A, Hashimoto K, Ohnishi ST, et al. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2006 Sep;3(3):339–48.
78. Narita Y, Nomura J, Ohta S, Inoh Y, Suzuki K-M, Araki Y, et al. Royal jelly stimulates bone formation: physiologic and nutrigenomic studies with mice and cell lines. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006 Oct;70(10):2508–14.
79. Yanagita M, Kojima Y, Mori K, Yamada S, Murakami S. Osteoinductive and anti-inflammatory effect of royal jelly on periodontal ligament cells. *Biomed Res Tokyo Jpn.* 2011 Aug;32(4):285–91.
80. Huang HW. Action of antimicrobial peptides: two-state model. *Biochemistry (Mosc).* 2000 Jul 25;39(29):8347–52.
81. Michel A-S. A la découverte des peptides antimicrobiens. Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2010.
82. Bachanová K, Klaudiny J, Kopernický J, Šimúth J. Identification of honeybee peptide active against *Paenibacillus larvae larvae* through bacterial growth-inhibition assay on polyacrylamide gel. *Apidologie.* 2002 May;33(3):259–69.
83. Bíliková K, Wu G, Simúth J. Isolation of a peptide fraction from honeybee royal jelly as a potential antifoulbrood factor. *Apidologie.* 2001 May;32(3):275–83.
84. Shen L, Liu D, Li M, Jin F, Din M, Parnell LD, et al. Mechanism of Action of Recombinant Acc-Royalisin from Royal Jelly of Asian Honeybee against Gram-Positive Bacteria. Chen WN, editor. *PLoS ONE.* 2012 Oct 9;7(10):e47194.

85. Sugiyama T, Takahashi K, Mori H. Royal jelly acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, as a modulator of the innate immune responses. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012 Dec;12(4):368–76.
86. Kuby J, Jones PP, Sautès-Fridman C. *Kuby Immunologie*. 7e édition. Paris: Dunod; 2014. 800 p.
87. Marieb EN, Lachaîne R. *Anatomie et physiologie humaines. Adaptation de la 6e édition américaine*. Paris: Pearson education; 2005. 1288 p.
88. Kohno K, Okamoto I, Sano O, Arai N, Iwaki K, Ikeda M, et al. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004 Jan;68(1):138–45.
89. Takahashi K, Sugiyama T, Tokoro S, Neri P, Mori H. Inhibition of interferon- $\gamma$ -induced nitric oxide production by 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid through inhibition of interferon regulatory factor-8 induction. *Cell Immunol*. 2012;273(1):73–8.
90. Sugiyama T, Takahashi K, Kuzumaki A, Tokoro S, Neri P, Mori H. Inhibitory mechanism of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid (royal jelly acid) against lipopolysaccharide- and interferon- $\beta$ -induced nitric oxide production. *Inflammation*. 2013 Apr;36(2):372–8.
91. Sver L, Orsolić N, Tadić Z, Njari B, Valpotić I, Basić I. A royal jelly as a new potential immunomodulator in rats and mice. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1996 Jan;19(1):31–8.
92. Oka H, Emori Y, Kobayashi N, Hayashi Y, Nomoto K. Suppression of allergic reactions by royal jelly in association with the restoration of macrophage function and the improvement of Th1/Th2 cell responses. *Int Immunopharmacol*. 2001 Mar;11(3):521–32.
93. Taniguchi Y, Kohno K, Inoue S, Koya-Miyata S, Okamoto I, Arai N, et al. Oral administration of royal jelly inhibits the development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Int Immunopharmacol*. 2003 Sep;3(9):1313–24.
94. Okamoto I, Taniguchi Y, Kunikata T, Kohno K, Iwaki K, Ikeda M, et al. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life Sci*. 2003 Sep 5;73(16):2029–45.
95. Vucevic D, Melliou E, Vasilijic S, Gasic S, Ivanovski P, Chinou I, et al. Fatty acids isolated from royal jelly modulate dendritic cell-mediated immune response in vitro. *Int Immunopharmacol*. 2007 Sep;7(9):1211–20.
96. Yang X-Y, Yang D, Wei-Zhang null, Wang J-M, Li C-Y, Hui-Ye null, et al. 10-Hydroxy-2-decenoic acid from Royal jelly: a potential medicine for RA. *J Ethnopharmacol*. 2010 Mar 24;128(2):314–21.
97. Caulin C, SA V. *Vidal Recos: recommandations en pratique*, 2014: 175 stratégies thérapeutiques. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013. 2559 p.

98. Wang J, Ruan J, Li C, Wang J, Li Y, Zhai W, et al. Connective tissue growth factor, a regulator related with 10-hydroxy-2-decenoic acid down-regulate MMPs in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012 Sep;32(9):2791–9.
99. Karaca T, Bayiroglu F, Yoruk M, Kaya MS, Uslu S, Comba B, et al. Effect of royal jelly on experimental colitis Induced by acetic acid and alteration of mast cell distribution in the colon of rats. *Eur J Histochem EJH.* 2010;54(4):e35.
100. Mannoor MK, Shimabukuro I, Tsukamotoa M, Watanabe H, Yamaguchi K, Sato Y. Honeybee royal jelly inhibits autoimmunity in SLE-prone NZB x NZW F1 mice. *Lupus.* 2009 Jan;18(1):44–52.
101. Erem C, Deger O, Ovali E, Barlak Y. The effects of royal jelly on autoimmunity in Graves' disease. *Endocrine.* 2006 Oct;30(2):175–83.
102. Kamakura M, Mitani N, Fukuda T, Fukushima M. Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2001 Dec;47(6):394–401.
103. Hashimoto M, Kanda M, Ikeno K, Hayashi Y, Nakamura T, Ogawa Y, et al. Oral administration of royal jelly facilitates mRNA expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurofilament H in the hippocampus of the adult mouse brain. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005 Apr;69(4):800–5.
104. Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. *Biomed Res Tokyo Jpn.* 2007 Oct;28(5):261–6.
105. Ito S, Nitta Y, Fukumitsu H, Soumiya H, Ikeno K, Nakamura T, et al. Antidepressant-like activity of 10-hydroxy-trans-2-decenoic Acid, a unique unsaturated Fatty Acid of royal jelly, in stress-inducible depression-like mouse model. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2012;2012:139140.
106. Orsolić N, Knezević A, Sver L, Terzić S, Hackenberger BK, Basić I. Influence of honey bee products on transplantable murine tumours. *Vet Comp Oncol.* 2003 Dec;1(4):216–26.
107. Bincoletto C, Eberlin S, Figueiredo CAV, Luengo MB, Queiroz MLS. Effects produced by Royal Jelly on haematopoiesis: relation with host resistance against Ehrlich ascites tumour challenge. *Int Immunopharmacol.* 2005 Apr;5(4):679–88.
108. Nakaya M, Onda H, Sasaki K, Yukiyoshi A, Tachibana H, Yamada K. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007 Jan;71(1):253–5.
109. EFSA Dossier: Bisphenol A [Internet]. [cited 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol.htm>
110. Darrigol J-L. Apithérapie : Miel - Pollen - Propolis - Gelée royale. Escalquens: Editions Dangles; 2007. 260 p.

111. Destrem H. Expérimentation de la gelée royale d'abeilles en pratique gériatrique (134 cas). Rev Fr Gérontologie. 1956;3.
112. Guo H, Saiga A, Sato M, Miyazawa I, Shibata M, Takahata Y, et al. Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2007 Aug;53(4):345–8.
113. Abdelhafiz AT, Muhamad JA. Midcycle pericoital intravaginal bee honey and royal jelly for male factor infertility. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2008 May;101(2):146–9.
114. Morita H, Ikeda T, Kajita K, Fujioka K, Mori I, Okada H, et al. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutr J*. 2012;11:77.
115. Pourmoradian S, Mahdavi R, Mobasseri M, Faramarzi E, Mobasseri M. Effects of royal jelly supplementation on body weight and dietary intake in type 2 diabetic females. *Health Promot Perspect*. 2012;2(2):231–5.
116. Pourmoradian S, Mahdavi R, Mobasseri M, Faramarzi E, Mobasseri M. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female: a randomized clinical trial. *Chin J Integr Med*. 2014 May;20(5):347–52.
117. Münstedt K, Bargello M, Hauenschild A. Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *J Med Food*. 2009 Oct;12(5):1170–2.
118. Leung R, Thien FC, Baldo B, Czarny D. Royal jelly-induced asthma and anaphylaxis: clinical characteristics and immunologic correlations. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Dec;96(6 Pt 1):1004–7.
119. Yonei Y, Shibagaki K, Tsukada N, Nagasu N, Inagaki Y, Miyamoto K, et al. Case report: haemorrhagic colitis associated with royal jelly intake. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Jul;12(7):495–9.
120. Testi S, Cecchi L, Severino M, Manfredi M, Ermini G, Macchia D, et al. Severe anaphylaxis to royal jelly attributed to cefonicid. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(4):281.
121. Rosmilah M, Shahnaz M, Patel G, Lock J, Rahman D, Masita A, et al. Characterization of major allergens of royal jelly *Apis mellifera*. *Trop Biomed*. 2008 Dec;25(3):243–51.
122. Mizutani Y, Shibuya Y, Takahashi T, Tsunoda T, Moriyama T, Seishima M. Major royal jelly protein 3 as a possible allergen in royal jelly-induced anaphylaxis. *J Dermatol*. 2011 Nov;38(11):1079–81.
123. EFSA Dossier: Compléments alimentaires [Internet]. [cited 2014 Oct 2]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/supplements.htm>
124. Que sont les compléments alimentaires ? [Internet]. [cited 2014 Oct 2]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>

125. EUR-Lex - 32002L0046 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 183 du 12/07/2002 p. 0051 - 0057; [cited 2014 Oct 2]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32002L0046>
126. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Questions-réponses sur les compléments alimentaires [Internet]. 2013 [cited 2014 Mar 10]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/questions-reponses-sur-les-complements-alimentaires.html#>
127. Faure S. Les compléments alimentaires à base de plantes, quelles efficacité, qualité et sécurité ? Actual Pharm. 2010;49(496).
128. Directive Européenne n°2002-46 du 10 juin 2002 2002/46/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires (texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).
129. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 Mar 20, 2006.
130. Dispositif national de nutriviligilance [Internet]. [cited 2014 Oct 2]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/dispositif-national-de-nutriviligilance-0>
131. Charte de Qualité | Synadiet [Internet]. [cited 2015 Feb 6]. Available from: <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/qualite-et-securite-du-consommateur/charter-de-qualite>
132. ANSES. Les allégations [Internet]. 2012. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/les-allégations>
133. SYNADIET. Les chiffres du marché en 2013 | Synadiet [Internet]. [cited 2015 Feb 8]. Available from: <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/le-marche/les-chiffres-du-marche-en-2013>
134. European Commision. Eu Register on nutrition and health claims [Internet]. [cited 2014 Mar 10]. Available from: <http://ec.europa.eu/nuhclaims/?event=search&CFID=1285708&CFTOKEN=a88a7f8bee34a2ff-D4BA1AFD-9D9F-B11D-852178972581AE9C&jsessionid=92124454a3a9af770d26576ca6d36604f4d8TR>
135. Lee NJ, Fermo JD. Warfarin and Royal Jelly Interaction. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2006;26(4):583-6.
136. Elusanes Gelée royale [Internet]. Naturactive. [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www.naturactive.fr/elusanes-gelee-royale>
137. Yuan C-S, Wei G, Dey L, Garrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. Ann Intern Med. 2004 Jul 6;141(1):23-7.

138. Lee S-H, Ahn Y-M, Ahn S-Y, Doo H-K, Lee B-C. Interaction between warfarin and Panax ginseng in ischemic stroke patients. *J Altern Complement Med* N Y N. 2008 Jul;14(6):715-21.
139. Mélissopoulos A, Robert L, Ballotti R. La peau. 2e édition. Paris: Lavoisier; 2012. 272 p.
140. INSERM. Dermatite atopique [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 2]. Available from: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/dossiers-d-information/dermatite-atopique>
141. Duplan H, Questel E, Hernandez-Pigeon H, Galliano MF, Caruana A, Ceruti I, et al. Effects of Hydroxydecine(®) (10-hydroxy-2-decenoic acid) on skin barrier structure and function in vitro and clinical efficacy in the treatment of UV-induced xerosis. *Eur J Dermatol EJD*. 2011 Dec;21(6):906-15.
142. A-Derma LPF. Scientific report - Rrealba Oat Plantlets [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Dec 12] p. 41. Available from: [http://dermoapo.no/produkter/a\\_derma/linker/content\\_1/text\\_2957f752-4376-43d8-8f1b-4f1bea492ba1/1356723884261/ds\\_exomega\\_ang.pdf](http://dermoapo.no/produkter/a_derma/linker/content_1/text_2957f752-4376-43d8-8f1b-4f1bea492ba1/1356723884261/ds_exomega_ang.pdf)
143. L'Avoine Rrealba® [Internet]. A-Derma. [cited 2015 Jan 12]. Available from: <http://www.aderma.fr/lavoine-rhealbar>
144. admin. Dermo-cosmétique [Internet]. Eau Thermale Avène. 2012 [cited 2015 Feb 6]. Available from: <http://www.eau-thermale-avene.fr/lexique/definition-dermo-cosmetique>
145. Crème Emolliente Eczéma & Peau Atopique Enfant - Exomega - A-DERMA [Internet]. A-Derma. [cited 2015 Jan 12]. Available from: <http://www.aderma.fr/exomega-defi-creme-emolliente>
146. Baume Emollient Eczéma & Peau Atopique Enfant - Exomega - A-DERMA [Internet]. A-Derma. [cited 2015 Jan 12]. Available from: <http://www.aderma.fr/exomega-defi-baume-emollient>
147. Huile Nettoyante Emolliente Eczéma Peau Atopique - Exomega - A-DERMA [Internet]. A-Derma. [cited 2015 Jan 12]. Available from: <http://www.aderma.fr/huile-nettoyante>
148. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol Basel Switz*. 1993;186(1):23-31.



# Annexe 1 : L'attraction des abeilles pour certaines plantes en fonction du pollen et du nectar disponible

	Nom français	Nom latin (Famille)	Période de floraison	Masse florale (millions/ha)	Pollen en mg/fleur/J	Nectar en mg/fleur/J	Quantité de sucres du nectar (%)	Attractivité pour les abeilles
Arbres	abricotier	<i>Prunus armeniaca</i> (Rosaceae)	Février à mars	<1	0,6 à 1,7	5	25 à 35	Élevée
	amandier	<i>Prunus dulcis</i> (Rosaceae)	Février à avril	<plusieurs dizaines	1,1 à 2,0	1,1 à 4,3	29 à 35	Élevée
	Cerisier	<i>Prunus avium</i> , <i>P. cerasus</i> (Rosaceae)	Mars à mai	<plusieurs dizaines	0,2 à 2,0	2 à 5	20 à 60	Élevée
	Kiwi	<i>Actinidia deliciosa</i> (Actinidiaceae)	Mai à juin	<0,2	Faible qualité nutritive	Non		Limitée
	Pêcher	<i>Prunus persica</i> (Rosaceae)	Février à mars	<1	1,1 à 2,0	Oui	Faible	Élevée
	Poirier	<i>Pyrus communis</i> (Rosaceae)	Mars à mai	<5 à 10	0,6 à 1,9	0,8 à 1,2	<25	Faible (uniquement pollen)
	Pommier	<i>Malus domestica</i> (Rosaceae)	Mars à mai	<5 à 10	0,6 à 2,0	3 à 7	Jusqu'à 55	Elevée
	Prunier	<i>Prunus domestica</i> , <i>P. salicina</i> (Rosaceae)	Mars à avril	<plusieurs	0,4 à 2,0	0,8 à 3,0	20 à 60	Moyenne
Grandes cultures	Colza	<i>Brassica napus</i> (Brassicaceae)	Avril à mai	<20	Oui	0,2 à 2	40 à 60	Très élevée

	Féverole	<i>Vicia faba</i> (Fabaceae)	Mai à juin	1 à 3	Oui	0,5 à 0,9		Moyenne
	Sarrasin	<i>Fagopyrum esculentum</i> (Polygonaceae)	Eté	<plusieurs	Oui	0,05 à 0,15	20 à 60	Elevée
	Tournesol	<i>Helianthus annuus</i> (Asteraceae)	Juillet à août	0,03 à 0,08 capitules	0,4 à 1,2	0,1 à 0,6	30 à 50	Elevée
Cultures maraîchères	Courge	<i>Cucurbita</i> (Cucurbitaceae)	Juin à septembre	<0,005 à 0,010		25 à 50	18 à 42	Moyenne (faible masse florale)
	Courgette							
	Potiron							
	Fraisier	<i>Fragaria x ananassa</i> (Rosaceae)	Mai à juillet	<0,05 à 0,1		0,6 à 0,8	26 à 30	Moyenne
	Melon	<i>Cucumis melo</i> (Cucurbitaceae)	Mai à septembre	<0,1	Faible	1 à 2	20 à 40	Elevée
	Poivron	<i>Capsicum annuum</i> (Solanaceae)	Juillet à septembre	<0,02 à 0,04		2 à 10	5 à 25	Moyenne
Petits fruits	Tomate	<i>Lycopersicon esculentum</i> (Solanaceae)	Juillet à août	<0,01 à 0,02		0		Nulle
	Framboisier	<i>Rubus idaeus</i> (Rosaceae)				4 à 9	35 à 50	Très élevée
	Groseillier	<i>Ribes rubrum</i> (Rosaceae)			Faible	1,4 à 2,7	15 à 25	Faible
Cultures porte-graine	Luzerne	<i>Medicago sativa</i> (Fabaceae)	Juillet à septembre	<plusieurs dizaines		0,2 à 1,2	20 à 80	Elevée
	Trèfle blanc	<i>Trifolium repens</i> (Fabaceae)	Mai à juillet	<20 à 35		0,1 à 0,4	26 à 51	Très élevée
	Trèfle violet	<i>Trifolium pratense</i> (Fabaceae)	Juillet à août	<100 à 130		0,2 à 0,5	20 à 70	Variable

## Annexe 2 : Charte de qualité du GPGR

# CHARTE DE QUALITÉ

du Groupement des Producteurs de Gelée Royale

### INTRODUCTION

Le GPGR (Groupement des Producteurs de Gelée Royale) a créé en 1999 un logo déposé à l'INPI permettant d'identifier la gelée royale française produite par ses adhérents. Cette charte de qualité définit la gelée royale produite par les membres du GPGR. Elle a pour objet :

- d'en préciser les conditions de production et de récolte,
- de définir les modalités techniques de conservation et de commercialisation,
- de préciser les caractéristiques physico-chimiques de cette gelée royale.

Le respect de la charte de qualité est contrôlé chaque année de manière interne au groupement par des contrôles effectués chez les adhérents en condition de production, puis validé par un organisme de contrôle indépendant.

#### Aide à la lecture :



#### Obligations G.P.G.R.

Il s'agit d'obligations propres à notre groupement qui viennent s'ajouter aux obligations réglementaires en vigueur et permettent de distinguer notre produit.



#### Réglementation française

Il s'agit de rappels de la réglementation en vigueur au niveau national, valable pour l'ensemble des producteurs, y compris hors GPGR.

### SOMMAIRE

Zone d'application.....	2
Documents à présenter .....	3
Ruchers-entretien .....	3
Matériel de production (matériaux, protection) .....	4
Prophylaxie, soins vétérinaires .....	4
Hygiène .....	5
Nourrissement .....	6
Greffage-introduction .....	6
Récolte .....	6
Processus d'extraction .....	7
Processus de conservation, mise en marché .....	7

## 1. ZONE D'APPLICATION

Cette Charte de qualité concerne **tous les adhérents du GPGR** qui produisent de la gelée royale sur l'ensemble du territoire français.

Elle est commercialisée et identifiée par le logo "**gelée royale française**" du GPGR.

D'après les différentes études et analyses pratiquées par le CNRS de Solaize, la gelée royale française peut être identifiée selon les critères suivants :



### 1.1. CRITÈRES POLLINIQUES

les pollens présents dans la gelée royale française sont caractéristiques de la flore française.



En cas de doute, on se fondera sur les conclusions de l'analyse quant à l'origine.



### 1.2. CRITÈRES PHYSICO-CHIMIQUES

Source : CNRS de Solaize, étude 2007-2012

Source : CNRS de Solaize, étude 2007-2012

Critère analytique	moyenne	écart-type
Eau (%)	65,3	1,54
Protéines (%)	13,9	0,86
10-HDA (%)	2,3	0,36
Delta N15 (‰)	2,4	1,59
Acides aminés totaux	0,7	0,36
Sucre totaux	13,2	1,72
	min	max
Fructose	2,1	7,6
Glucose	3,1	7,9
Erlose	0,0	0,4
Saccharose	0,0	2,0
Maltose	0,0	1,2
Maltotriose	0,0	0,2
Acide gluconique	0,3	3,6
Delta C13 (‰)	-27,64	-21,23

## 2. DOCUMENTS À PRÉSENTER



- le registre d'élevage
- le cahier de traçabilité
- l'étiquette ou boîte d'emballage pour la commercialisation

Tous ces documents doivent être à la disposition des autorités.



Le producteur adhérent du GPGR doit de plus présenter :

- le certificat de provenance de ses cires conforme aux exigences de la charte (facture ou attestation)
- le certificat de provenance des produits de nourrissement
- le « classeur documents essentiels »
- les factures faites aux clients revendeurs
- facture de produits de traitement des ruches
- les résultats d'analyses

## 3. RUCHERS - ENTRETIEN



Pour l'entretien du rucher ou de ses abords il est interdit d'utiliser :

- les herbicides
- les débroussaillants
- et plus généralement tous les produits chimiques de synthèse qui pourraient polluer les abeilles et les colonies et se retrouver dans la gelée royale.

## 4. MATÉRIELS DE PRODUCTION (matériaux, protection)

### 4.1. PROTECTION DES RUCHES



Les matériaux constituant les ruches et tous les produits en contact avec celles-ci doivent être non toxiques.

Le trempage à chaud dans la cire microcristalline, le thermopeint à l'extérieur des ruches, l'huile de lin et les peintures et vernis non toxiques sont autorisés.

### 4.2. HAUSSES



Les hausses et cires destinées aux ruches en production de gelée royale doivent être protégées des rongeurs et parasites divers (par ex. fausseteigne) par des produits ou moyens reconnus non toxiques.

### 4.3. CUPULES



**4.3.1.** L'emploi de cellules artificielles réutilisables en matière plastique alimentaire est autorisé.

**4.3.2.** Depuis 2002, les cellules doivent être fixées au support (lattes) avec des colles alimentaires, à la cire d'abeilles ou à l'aide de procédés mécaniques (vissage, emboîtement, etc.).

### 4.4. CIRES



Les cires utilisées pour la production doivent provenir :

- de cires d'opercules d' (un) apiculteur(s) certifiant ne pas utiliser les spécialités ou molécules suivantes : organophosphorés (coumaphos) – répulsifs chimiques –paradichlorobenzène – antibiotiques
- ou de cires d'opercules produites dans le respect d'une charte qui interdit l'usage des spécialités ou molécules susdites.

## 5. PROPHYLAXIE, SOINS VÉTÉRINAIRES



Le producteur doit être extrêmement vigilant quant à la santé de ses colonies.

Il doit s'interdire d'effectuer tout traitement ou apport de nourriture qui pourrait induire un risque de résidu dans la gelée royale.

**Sont interdits : antibiotiques, organophosphorés (coumaphos).**

## 6. HYGIÈNE



### 6.1. HYGIÈNE DES LOCAUX

**6.1.1.** Pour le processus d'extraction et le conditionnement, quel que soit le local utilisé, il doit durant ce temps être **réservé exclusivement** à ces opérations (voir annexe sur l'hygiène).

**6.1.2.** Les murs, sols et plans de travail doivent être **lessivables, faciles à entretenir et propres**. Les plans de travail oxydables sont à proscrire. Les plafonds doivent être faciles à entretenir et propres.

**6.1.3.** Les plans de travail doivent être **nettoyés et désinfectés** avant chaque extraction.

**6.1.4.** Les produits utilisés pour le nettoyage et la désinfection doivent être agréés **contact alimentaire**.

**6.1.5.** Si l'approvisionnement en eau ne provient pas du réseau public, la potabilité sera vérifiée par le biais d'analyses, une par an au minimum, avant le début de la saison.

**6.1.6.** Un point d'eau **potable** est nécessaire dans le bâtiment où est situé le laboratoire. S'il n'est pas disponible dans la pièce, un système d'approvisionnement en eau potable doit y être installé.

### 6.2. HYGIÈNE DU PETIT MATÉRIEL



**6.2.1.** La totalité du matériel entrant en contact avec la gelée royale (matériel d'extraction) doit être adapté au **contact alimentaire, facile à entretenir et propre**. Le matériel de greffage doit être facile à entretenir et propre.

**6.2.2.** Le matériel d'extraction doit être **nettoyé et désinfecté** avant chaque récolte.

**6.2.3.** Les pots, piluliers et le matériel de conditionnement doivent être adaptés au contact alimentaire et propres. Le matériel de conditionnement doit être nettoyé et désinfecté.

**6.2.4.** Tous les produits de nettoyage et de désinfection doivent être adaptés au contact alimentaire.

### 6.3. HYGIÈNE DES PERSONNES



**6.3.1.** Une bonne hygiène personnelle est nécessaire (mains lavées, ongles brossés et cheveux propres et attachés).

**6.3.2.** Les vêtements doivent être propres. Ne pas garder sa tenue de terrain pour le processus d'extraction.

## 7. NOURISSEMENT



En période de production de gelée royale et en cas de besoin, **SEUL** le nourrissement au miel et/ou au pollen produit(s) en France dans le respect des articles 5 et 9.1 de la charte est possible.

## 8. GREFFAGE - INTRODUCTION



**8.1.** Les lattes sont conservées et transportées dans des boîtes ou plateaux lessivables, propres et protégés de la poussière.

**8.2.** La préparation des lattes de cupules, l'amorçage et le greffage doivent se faire dans un local ou un véhicule réservé aux travaux apicoles.

**8.3.** Quand les cupules sont amorcées à la gelée royale, celle-ci provient de l'exploitation ou d'une exploitation respectant le présent cahier des charges, pour éviter les risques de contamination.

**8.4.** L'eau de dilution, lorsqu'elle est utilisée, doit être potable conformément au § 6.1.5.

**8.5.** La solution d'amorçage doit être conservée au réfrigérateur.

**8.6.** Lorsqu'un linge humide est employé pour protéger les lattes lors du transport, il doit être humidifié à l'eau potable.

Il doit de plus être lavé après chaque greffage ou chaque récolte.

## 9. RÉCOLTE



**9.1.** Pour les récoltes (miel - pollen) concernant les ruches en production de gelée royale, **SEULES** sont acceptées les techniques utilisant la fumée issue de combustibles organiques non polluants ou tout autre procédé mécanique

**9.2.** Dès leur récolte et pendant le transport, les lattes de cupules doivent être protégées :

- du soleil,
- de la chaleur
- de la fumée,
- de la pluie,
- de la poussière et plus généralement de toute source d'altération.

La boîte ou le plateau utilisé pour le transport doit être propre et couvert.

## 10. PROCESSUS D'EXTRACTION



### 10.1. DÉLARVAGE

L'enlèvement des larves est **obligatoire** avant l'extraction.

Les cellules dans lesquelles les larves sont blessées, mortes ou absentes ne seront pas extraites.

### 10.2. EXTRACTION

Les opérations d'extraction de la gelée royale devront être effectuées **le jour même** du retrait des lattes de cupules et dans le **délai le plus bref**.

### 10.3. FILTRATION

Afin d'éliminer tous les corps étrangers visibles, en particulier les particules de cire, la **filtration est obligatoire** et doit être effectuée en même temps ou le même jour que l'extraction. On utilise un filtre présentant un maillage de 0,4 à 0,7 mm.

### 10.4. NETTOYAGE DES LATTES

Si les lattes sont stockées, elles sont rincées à l'eau potable ou données à lécher aux abeilles.

## 11. PROCESSUS DE CONSERVATION, MISE SUR LE MARCHÉ



### 11.1. STOCKAGE

Le pot doit être immédiatement entreposé au froid, entre +2°C et +5°C, dans un réfrigérateur **spécifiquement** affecté à cet usage, maintenu en état de propreté rigoureuse et muni d'un **thermomètre de contrôle**.

### 11.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement doit se faire dans des **conditions d'hygiène irréprochables**, dans une pièce où les risques de réchauffement et d'exposition à la lumière sont maîtrisés.

### 11.3. TRACABILITÉ

#### 11.3.1. Étiquetage du stock

Dès le début de remplissage, **chaque récipient doit être étiqueté à la date de la première récolte** (s'il y en a plusieurs) et éventuellement, avec un numéro d'ordre ou de lot.

#### 11.3.2. Apposition de l'étiquette numérotée

**L'apposition d'une étiquette pilulier numérotée est obligatoire sur tous les volumes conditionnés vendus sous marque GPGR.**

#### 11.3.3. Cahier de traçabilité

Chaque producteur doit consigner sur son cahier de traçabilité:

- les **dates et quantités** de récolte,
- les **dates et modes** de conditionnement,
- les **DLUO** au jour près et si besoin les numéros de lot,
- les **dates et quantités de sortie** de gelée royale,
- les **quantités** de logos utilisés et les **numéros** des étiquettes pilulier apposées.      Voir annexe 1 (modèle de cahier de traçabilité)



#### 11.4. CALCUL DE LA DLUO

##### 11.4.1. Formulation :

La DLUO doit être calculée à partir de la date de conditionnement + 12 mois dans la limite maximale de 18 mois après la récolte.

C'est-à-dire, autre formulation :

Si la gelée royale est conditionnée moins de 6 mois après la récolte, alors la DLUO est de 12 mois à partir du jour du conditionnement. Si la gelée royale est conditionnée plus de 6 mois après la récolte, alors la DLUO est de 18 mois après le jour de la récolte.

##### 11.4.2. Cas de plusieurs récoltes dans le pot

Lorsque plusieurs récoltes sont stockées dans le même pot, on doit prendre pour le calcul de la DLUO la date de la première récolte.

#### 11.5. ÉTIQUETAGE



##### 11.5.1. Mentions obligatoires :

L'étiquetage doit comporter obligatoirement les mentions suivantes :

- Dénomination de vente
- Date limite d'utilisation optimale au jour près (jj/mm/aa) ou DLUO au mois près (mm/aa) en précisant le numéro de lot
- Poids ou volume net
- Nom ou raison sociale + adresse
- Préconisations de conservation

Ces mentions doivent se conformer au code de la consommation.

Voir annexe 2 sur l'étiquetage



11.5.2. La fourchette de conservation de la gelée royale doit être mentionnée sur l'étiquetage sous la forme :

**« A conserver entre +2 et +5°C ».**



##### 11.5.3. Mentions obligatoires :

Les indications "non congelée", "non transformée" peuvent être indiquées sur les emballages ou sur les supports annexes tels que les tracts ou dépliants publicitaires.

En revanche les mentions « fraîche », « pure » ou « naturelle » doivent être bannies.

On peut employer une expression du type :  
« la gelée royale est un produit issu de la nature ».



## 11.6. UTILISATION DU LOGO ET DES ÉTIQUETTES PILULIER

**11.6.1.** Les produits alimentaires ou cosmétiques comportant de la gelée royale en mélange ne peuvent en aucun cas comporter le logo ou l'étiquette numérotée GPGR toutefois la mention d'origine peut être indiquée sur l'emballage ou sur un support annexe (tract).

**11.6.2.** La gelée royale conditionnée et vendue par un adhérent sous le logo ou l'étiquette numérotée du GPGR « gelée royale française » doit être présentée dans son état naturel. Elle ne doit en aucun cas être transformée, congelée, déshydratée ou mélangée à un ingrédient.

**11.6.3.** La gelée royale vendue sous logo et/ou étiquette pilulier numérotée GPGR doit être conditionnée en unités de vente consommateur (**un logo = un pot**). A partir du 1er janvier 2013, le logo, s'il est utilisé doit obligatoirement être collé sur l'emballage et non mis à la disposition d'un revendeur pour qu'il le colle lui-même.



## Annexe 3 : Les acides organiques détectés dans la gelée royale (50)

IUPAC (with or without other trivial) and molecular size	Relative amount <sup>7</sup>		IUPAC (with or without other trivial) name and molecular size	Relative amount <sup>7</sup>		
	Min	Max		Min	Max	
<b>I. Free (aliphatic) fatty acids</b>						
Acetic (ethanoic) <sup>7</sup>	nr	nr	10-Acetoxydecanoic <sup>27</sup>	/		
2-Hydroxyethanoic (glycolic) <sup>7</sup>	Trace	0.03	Methyl 3-hydroxy decanoate <sup>7,27</sup>	/		
Main chain length of 2 carbon atoms			3-Hydroxydecanoic <sup>*,7,22,24-27,29</sup>	0.9		
2-Hydroxypropanoic (lactic) <sup>7</sup>	0.01	0.1	6-Hydroxydecanoic <sup>25,29</sup>	/		
2,3-Dihydroxypropanoic (glyceric) <sup>7</sup>	Trace	0.02	9-Hydroxydecanoic <sup>7,20-22,30,31</sup>	0.2		
Main chain length of 3 carbon atoms			10-Hydroxydecanoic <sup>*,7,22,23,25-28</sup>	13.0		
Butanoic (butyric) <sup>7</sup>	nr	nr	3,9-Dihydroxydecanoic <sup>26,29</sup>	/		
2-Methylbutanoic (2-methylbutyric) <sup>21,22</sup>	/	/	3,10-Dihydroxydecanoic <sup>*,7,22,25-27,29</sup>	4.4		
3-Methylbutanoic (delphinic) <sup>21,22</sup>	/	/	5,10-Dihydroxydecanoic <sup>25,27</sup>	/		
(1,4)-Butanedioic (succinic) <sup>7</sup>	0.01	0.1	8,9-Dihydroxydecanoic <sup>7,25,26</sup>	0.1		
2-Hydroxybutanedioic (malic) <sup>7</sup>	Trace	0.03	9,10-Dihydroxydecanoic <sup>25,27,29</sup>	/		
Main chain length of 4 carbon atoms			(1,10)-Decanedioic (sebacic) <sup>*,7,22-27</sup>	2.5		
Pentanoic (valeric) <sup>22</sup>	/	/	3-Hydroxydecanedioic <sup>7,26,27</sup>	0.01		
3-Methylpentanoic (3-methylvaleric) <sup>21,23</sup>	/	/	n-Decanedioic <sup>25</sup>	/		
2-Hydroxy-4-methylpentanoic (2-hydroxy-4-methylvaleric) <sup>22</sup>	/	/	2-Decenoic <sup>11</sup>	/		
3-Hydroxy-3-methylpentane(-1,5)-dioic (3-methyl-3-hydroxyglutaric) <sup>7</sup>	Trace	0.03	10-Acetoxy-2-decanoic <sup>27</sup>	/		
Main chain length of 5 carbon atoms			8-Hydroxy-2-decanoic <sup>7,26</sup>	Trace		
Hexanoic (caproic or n-caproic) <sup>21,22</sup>	/	/	9-Hydroxy-2-decanoic <sup>*,7,22,25,26,28</sup>	1.2		
2-Ethylhexanoic (2-butylbutanoic) <sup>21</sup>	/	/	10-Hydroxy-2-decanoic <sup>*,7,22,23,25-27</sup>	50.5		
2-Hydroxyhexanoic (2-hydroxycaproic) <sup>21,22</sup>	/	/	4,9-Dihydroxy-2-decanoic <sup>29</sup>	/		
Hexane(-1,6-)dioic (adipic) <sup>7,24</sup>	/	/	4,10-Dihydroxy-2-decanoic <sup>29</sup>	/		
2-Hexenoic (3-propylacrylic) <sup>21</sup>	/	/	9,10-Dihydroxy-2-decanoic <sup>7,29</sup>	0.03		
3-Hexenoic ( $\beta$ , $\gamma$ -hexenoic) <sup>21</sup>	/	/	2-Decenedioic (1-octene-1,8-dicarboxylic) <sup>*,7,22,23,26</sup>	3.1		
p-Methyl-n-hexenedioic <sup>25</sup>	/	/	n-Decenedioic <sup>25</sup>	/	/	
Main chain length of 6 carbon atoms			Main chain length of 10 carbon atoms			
Heptanoic (enanthic or oenanthic) <sup>22</sup>	/	/	11-Hydroxyundecanoic <sup>21,25</sup>	/	/	
Heptane(-1,7-)dioic (pimelic) <sup>24</sup>	/	/	Main chain length of 11 carbon atoms			
Main chain length of 7 carbon atoms			10-Hydroxydodecanoic <sup>7,23</sup>	0.1	0.6	
Octanoic (caprylic) <sup>22,26-28</sup>	/	/	11-Hydroxydodecanoic <sup>7,22,23,25-27</sup>	0.3	0.8	
2-Hydroxyoctanoic (2-hydroxycaprylic) <sup>7</sup>	0.02	0.02	11-Oxo(keto)dodecanoic <sup>27</sup>	/	/	
3-Hydroxyoctanoic (3-hydroxycaprylic) <sup>7,22,23,26</sup>	0.01	0.01	12-Hydroxydodecanoic (12-hydroxylauric) <sup>7,23,26</sup>	0.1	0.4	
7-Hydroxyoctanoic (7-oxidanyl octanoic) <sup>7,25,26</sup>	0.05	0.05	3,10-Dihydroxydodecanoic <sup>7,26</sup>	Trace	0.03	
7-Oxo(keto)octanoic (7-keto-n-caprylic) <sup>7</sup>	Trace	Trace	3,11-Dihydroxydodecanoic <sup>7,25-27,29</sup>	0.1	0.4	
8-Hydroxyoctanoic (8-hydroxycaprylic) <sup>*,7,22,23,25-27</sup>	3.1	6.5	3,12-Dihydroxydodecanoic <sup>7,25,26</sup>	Trace	0.1	
Octane(-1,8-)dioic (suberic) <sup>7,24</sup>	Trace	0.1	9,10-Dihydroxydodecanoic <sup>7</sup>	Trace	0.1	
Methyloctanedioic <sup>25</sup>	/	/	10,11-Dihydroxydodecanoic <sup>7,26,27</sup>	0.01	0.2	
2-Octenoic <sup>22</sup>	/	/	10,12-Dihydroxydodecanoic <sup>7,26</sup>	Trace	0.1	
7-Hydroxy-2-octenoic <sup>7,26</sup>	Trace	0.02	11,12-Dihydroxydodecanoic <sup>7,27,32</sup>	Trace	0.1	
8-Hydroxy-2-octenoic <sup>7,26</sup>	Trace	0.1	Dodecane(-1,12-dioic) <sup>7,23,26</sup>	0.01	0.1	
2-Octenedioic (1-hexene-1,6-dicarboxylic) <sup>7,26</sup>	Trace	0.1	3-Hydroxydodecanedioic <sup>7,26,27</sup>	Trace	0.03	
Methyloctenedioic <sup>25</sup>	/	/	10-Hydroxy-2-dodecanoic <sup>7,26,27</sup>	Trace	0.1	
Main chain length of 8 carbon atoms			11-Hydroxy-2-dodecanoic <sup>7,26,27</sup>	Trace	0.3	
Nonanoic (1-octanecarboxylic or pelargonic) <sup>21,22</sup>	/	/	12-Hydroxy-2-dodecanoic <sup>7,26,27</sup>	Trace	0.2	
n-Nonanedioic <sup>24,25</sup>	/	/	11,12-Dihydroxy-2-dodecanoic <sup>7</sup>	0.01	0.05	
9-Hydroxynonanoic (9-hydroxypelargonic) <sup>25</sup>	/	/	2-Dodecenedioic (traumatic) <sup>7,26,27</sup>	Trace	0.03	
Main chain length of 12 carbon atoms						
Methyltridecenedioic <sup>25</sup>			Main chain length of 13 carbon atoms			
Main chain length of 13 carbon atoms						
Tetradecanoic (myristic) <sup>7</sup> + carbohydrate			12-Hydroxytetradecanoic <sup>23</sup>	/	/	
12-Hydroxytetradecanoic <sup>7,23,26</sup>			13-Hydroxytetradecanoic <sup>7,23,26</sup>	Trace	0.1	
13-Hydroxytetradecanoic <sup>7</sup>			14-Hydroxytetradecanoic <sup>7</sup>	0.02	0.04	
3,13-Dihydroxytetradecanoic <sup>7,25,26</sup>			13-Hydroxy-2-tetradecenoic <sup>7,23</sup>	Trace	0.02	
13-Hydroxy-2-tetradecenoic <sup>7,23</sup>				Trace	0.02	

<i>IUPAC (with or without other trivial) name and molecular size</i>	<i>Relative amount<sup>7</sup></i>	
	<i>Min</i>	<i>Max</i>
Main chain length of 14 carbon atoms		
Hexadecanoic (cetyllic or palmitic) <sup>7,22,25</sup>	Trace	0.1
15-Hydroxyhexadecanoic <sup>23</sup>	/	/
Main chain length of 16 carbon atoms		
Octadecanoic (cetylacetic, stearic or stearophanic) <sup>7</sup>	0.02	0.1
9-Octadecenoic (oleic) <sup>7,25</sup>	Trace	0.02
Main chain length of 18 carbon atoms		
Icosanoic (arachic, arachidic or eicosanoic) <sup>7</sup>	Trace	0.1
Main chain length of 20 carbon atoms		
Tetracosanoic (lignoceric) <sup>7</sup>	Trace	0.02
Main chain length of 24 carbon atoms		
<b>II. Aromatic organic acids</b>		
Benzene carboxylic (benzoic) <sup>7,21</sup>	Trace	0.06
4-Hydroxybenzoic or p-hydroxybenzoic <sup>7,25,26</sup>	0.01	0.3
Phenylacetic ( $\alpha$ -toluic or benzenacetic) <sup>21,22</sup>	/	/
1,3-Benzenedicarboxylic (isophthalic) <sup>25</sup>	/	/
3-(3-Hydroxyphenyl)propanoic (4-hydroxyhydrocinnamic) <sup>7</sup>	Trace	0.01
3-(3,4-Dihydroxy phenyl)-2-propenoic (caffeic) <sup>7</sup>	Trace	—
4-phenylbutanoate (phenylbutyrate) <sup>†,33</sup>	/	/
3-(4-Hydroxy-3-methoxy phenyl)propionic (benzenepropanoic) <sup>27</sup>	/	/
<b>III. Nonaromatic organic acids</b>		
2,3,4-Trihydroxybutanoic (threonic and isothreonic isomers) <sup>7</sup>	Trace	0.14
2,3,4-Trihydroxyglutaric (arabinoic) <sup>7</sup> + $\gamma$ -lactone	Trace	0.09
2,3,4,5-Tetrahydroxypentanoic (ribonic) <sup>7</sup> + $\gamma$ -lactone	Trace	0.4
Gluconic (dextronic) <sup>7,26</sup> + $\gamma$ -lactone	0.7	1.4
1,3,4,5-Tetrahydroxycyclohexanecarboxylic (quinic) <sup>7</sup>	Trace	0.3

<sup>\*</sup>Fatty acids dominant in RJ.<sup>†</sup>Any salt of corresponding acid.

nr, compound was not registered; Trace, compound was determined below 0.01% of the total ion current of chromatograms; /, qualitative analysis of compounds in RJ was conducted whereas the quantitative was not; —, the presence of compounds in RJ was detected qualitatively, but not quantitatively; IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry; RJ, royal jelly.

## Annexe 4 : Les garanties de la gelée royale de la gamme Arko Royal® (Arkopharma)

### Nos Garanties

→ Sans CHLORAMPHENICOL A noter

Antibiotique qui, absorbé par voie générale, provoque des troubles sanguins (anémie) et à un effet cancérogène.

**NOTRE +**  
Seuil de détection Arkopharma (0.1ppb)  
supérieur à la réglementation européenne (0.3ppb)

→ Sans ANTIBIOTIQUES Pour Info

Si présence risques d'allergies, neurotoxicité, toxicités rénales...

→ Sans PESTICIDES A savoir

Les pesticides sont sources de risques d'hypothermie (baisse de la température corporelle), hypotension (baisse de la pression sanguine) bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque)

→ Composition de la gelée royale NOTRE + 10HDA standardisé à 1.4% mini.

- protéines,
- glucides « lents »,
- acides aminés,
- minéraux et oligo-éléments,
- vitamines principalement la B,
- royalisine issue des protéines (action antibactérienne)
- 10HDA, acides gras (action antifongique et antibactérienne).

La teneur en 10HDA permet aussi de contrôler la bonne qualité de la matière première.

### Nos Tests

TESTS	SPÉCIFICATIONS
Pesticides	Conformes aux LMR fixées au règl. 149/2008
Antibiotiques règl. 2377/90 liste III médicaments autorisés	
- amitraz - coumafos	200 µg/kg 100 µg/kg
règl 2377/90 listes I et IV, médicaments interdits - chloramphénicol - nitrofurannes - métabolites - streptomycine - tétracyclines - sulfonamides et triméthoprime - fluoroquinolones - macrolides	absence/méthode avec seuil de détection < 0,3 µg/kg absence/méthode avec seuil de détection < 1 µg/kg  absence/méthode avec seuil de détection < 10 µg/kg

### Nos référenciels qualité

#### Normes BPF pharmaceutiques

Arkopharma LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

- Est contrôlé par l'AFSSAPS
- Respecte les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication



La certification Iso 22000, norme internationale d'organisation, impose à Arkopharma :

- De fournir des produits sains au consommateur
- De garantir la sécurité des aliments au client
- De répondre aux exigences de la réglementation européenne en matière d'hygiène



L'engagement en agriculture biologique d'Arkopharma :

- Optimise la qualité des produits
- Impose à Arkopharma la mise en oeuvre de pratiques respectueuses des équilibres naturels, de l'environnement et du bien-être animal de la source au produit final
- Est placée sous le contrôle d'un Organisme (Ecocert) agréé par les pouvoirs publics

**Sérieux, expertise, qualité, traçabilité intégrale, contrôles permanents, sélection rigoureuse de professionnels**



- la meilleure qualité de gelée royale
- la gelée royale pharmaceutique
- la gelée royale garantie sans pesticides ni antibiotiques
- la gelée royale « responsable »



## Annexe 5 : Liste des allégations et leur statut

Claim type	Nutrient, substance, food or food category	Claim	Conditions of use of the claim / Restrictions of use / Reasons for non-authorisation	Health relationship	EFSA reference / Journal reference	opinion /	Status	Entry ID
Art.13(1)	Gelée Royale	Bien-être et équilibre lors de la ménopause A utiliser en cas de symptômes ménopausiques Atténue les désagréments liés à la ménopause Clarification provided Helps to maintain a calm and comfortable menopause/helps women coping with the telltale signs associated with menopause, such as hot flushes, sweating, restlessness and irritability/Royal jelly is an effective dietary supplement for the improvement of quality of life in menopausal women.	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this food is not sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not therefore be substantiated.	not validated	2011;9(4):2083		Non-authorised	1328
Art.13(1)	Royal jelly	1. Acts as a general body restorative substance 2. Strengthens body's resistance against infections 3. Royal jelly helps strengthen your body /	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this food is not	not validated	2011;9(4):2083		Non-authorised	1225

		<p>strengthens the body 4. Possesses body toning and antispastic properties, strengthens body's defence abilities and resistance against stress, promotes metabolism — use during recovery and postnatal period to improve your appetite and increase the overall body tonus 5. Royal jelly improves feeling of comfort 6. Royal jelly helps improve activity of the immune system/strengthens the immune system/body's defence system 7. A generally restorative product for the maintenance of body's functions — strengthens the immunity, improves the state of cardiovascular system, tones up the body, stimulates mental work capacities, increases body's adaptation in extreme and stressful situations</p>	<p>sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not therefore be substantiated.</p>			
Art.13(1)	Royal jelly	<p>1. Regulates the function of endocrine glands 2. Royal jelly helps promote milk secretion in breastfeeding mothers</p>	<p>Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this food is not sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not</p>	<p>not validated</p>	<p>2011;9(4):2083</p>	<p>Non-authorised</p>

			therefore be substantiated.				
Art.13(1)	Royal jelly	1. Royal jelly contains vitamins, fatty acids and hormone substances that promote its beneficial effect on skin 2. Vitamins and other biologically active substances contained in royal jelly beneficially affect the skin	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this food is not sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not therefore be substantiated.	not validated	2011;9(4):2083	Non-authorised	1230
Art.13(1)	Royal jelly	1. Substances contained in royal jelly help normalize metabolism, improve appetite 2. Royal jelly normalizes metabolism 3. Royal jelly is very nourishing, it contains biologically active substances — amino acids (replaceable and irreplaceable), carbohydrates, vitamins, microelements and minerals 4. Royal jelly helps improve tissue breathing	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this food is not sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not therefore be substantiated.	not validated	2011;9(4):2083	Non-authorised	1226
Art.13(1)	Royal jelly	Helps in case of fatigue. Helps to support body's vitality. Helps to make you feel more energetic.	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence	not validated	2011;9(4):2083	Non-authorised	1231

		Enhancement of vitality/energy	assessed, this food is not sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not therefore be substantiated.				
Art.13(1)	Royal jelly	Promotes a good heart functioning and a balanced level of the blood lipids	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this food is not sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not therefore be substantiated.	not validated	2011;9(4):2083	Non-authorised	4696, 4697
Art.13(1)	Royal jelly	Reconstituent and tonic	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food is not sufficiently defined to be able to be assessed and the claim could not therefore be	"tonic"	2010;8(10):1738	Non-authorised	1703

			substantiated.				
Art.13(1)	Royal jelly	Stimulates blood circulation	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this food is not sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not therefore be substantiated.	not validated	2011;9(4):2083	Non-authorised	1227
Art.13(1)	Royal jelly	Royal jelly could promote the protection of the cells against certain harmful effects provoked by free radicals.	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	Protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage	2010;8(2):1489	Non-authorised	1229



# Annexe 6 : La gamme Arko Royal® (Arkopharma)



Optimisez votre conseil !



ARKO ROYAL®

NOTRE +	Optimisez votre conseil !											
	Produits		Produits		Produits		Produits		Produits		Produit	
INGRÉDIENTS PAR DOSE	Propolis Verte et Echinacée	Dynergie*	Gelée Royale 1000 mg*	Gelée Royale Bio 1500 mg*	Gelée Royale Bio*	Pot Gelée Royale & Miel de Manuka	Préparation à base de Gelée Royale + Ferments lactiques + Vitamines D3	Sirup fortifiant Bio*	Solution buvable confort respiratoire	Pastilles adoucissantes gorge	Spray adoucissant gorge	
PRÉCAUTIONS	Dès 12 ans	Réserve à l'adulte	Dès 6 ans	Dès 6 ans	Dès 6 ans	Dès 6 ans	Dès 18 ans	Dès 6 ans	Dès 3 ans	Dès 6 ans	Dès 6 ans	
Femmes enceintes : Oui, à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	Oui, à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	Oui, à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	Oui, à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	Oui, à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	Oui, à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	Oui, à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	Oui, à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	Non applicable	Non applicable	Pas de risques identifiés	Déconseillé	
Femmes allaitantes : Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	Non applicable	Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	Pas de risques identifiés	
Diabétiques : Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Demander l'avis du médecin Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	Tenir compte de la teneur en sucre ci-dessous Produit à prendre pendant le repas	
	À conserver au frais avant et après ouverture et au maximum 40 jours après ouverture						Mélanger énergiquement, dévisser le bouchon, vérifier la bonne tenue de l'opercule et boire. A conserver à une température inférieure à 23°C		À conserver de préférence au réfrigérateur après ouverture		Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs	
	Pour 1 ampoule : 300 mg extrait Propolis Verte 11,8 g extrait d'Echinacée	Pour 1 ampoule : Ginseng : 375 mg Gelée Royale : 500 mg propolis : 12 g Jus d'Acérola : 200 mg pour une ampoule	Pour 1 ampoule : Gelée Royale Bio : 1000 mg Goût orange	Pour 1 ampoule : Gelée Royale Bio : 1500 mg Goût orange	100 % Gelée Royale pour 1g	Pour 1 ampoule : Gelée Royale : 1 g Miel de Manuka : 1,4 g Mauve : 0,25 g	Pour 1 flaconnette : <b>Adultes</b> Ferments lactiques 10 milliards <b>Enfants</b> Ferments lactiques 5 milliards Gelée Royale lyophilisée 230 mg (équivalent à 700 mg) 5 µg Vitamine D3 (100% des VNR**)	Pour 1 flaconnette : <b>Adultes</b> Ferments lactiques 10 milliards <b>Enfants</b> Ferments lactiques 5 milliards Gelée Royale lyophilisée 166 mg (équivalent à 500 mg) 5 µg Vitamine D3 (100% des VNR**)	Pour 1 cuillère à café : Gelée Royale : 125 mg Extrait de propolis : 81,5 mg Miel : 325 mg Poudre d'acérola : 42,5 mg dont Vitamine C : 6 mg	Pour 1 cuillère à café : Extrait de plantes thym, propolis, mauve et eucalyptus : 2,4 g Vitamine D : 1,25 µg (25 % des VNR**)	Pour 1 pastille : Propolis : 30 mg Papaine : 35 mg Vitamine C : 20 mg Guimauve : 50 mg	Pour 6 pulvérisations : Extrait de plantes et de Propolis : 298 mg Miel : 87 mg
	Sucres : 2 g	Sucres : n.c	Sucres : 1,7 g	Sucres : 2,1 g	Sucres : 0,12 g	Sucres : n.c	Sucres : n.c	Sucres : 2,9 g	Sucres : 6,3 g	Sucres : 19,8 mg	Sucres : 126 mg	

INFORMATIONS PHARMACO-TOXICOLOGIQUES : HYPERSENSIBILITÉ : ALLERGIES POSSIBLES AUX PRODUITS DE LA RUCHE

(1) Données IMS Health - Pharmatrend - Marché des Toniques Liquides par voie orale. CMA Mars 2014 en volume et en valeur. \*\*Valeur Nutritionnelle de Référence

Compléments alimentaires - \*Sans alcool, sans colorant, sans conservateur [www.arkopharma.fr](http://www.arkopharma.fr) La santé naturellement

ARKO ROYAL S'ENGAGE POUR LA SAUVEGARDE DES ABEILLES  
auprès des apiculteurs en soutenant les actions de notre partenaire

Q3883-005008





## Annexe 7 : Elusanes Vitalité (Naturactive)



rappel - avril 2013



### Le tonus au naturel



En pharmacie  
**Elusanes Vitalité**  
Complément alimentaire.  
Boîte de 15 sachets-sticks.  
Prix<sup>\*\*</sup> : 12 €.

À base d'extrait de Ginseng, de Gelée royale et de Propolis, **Elusanes Vitalité** est conseillé en cas de fatigue passagère, en particulier aux changements de saison.  
Sa présentation, en sachets-sticks, est innovante et pratique.

#### Trois composants complémentaires

• **Ginseng** - *Panax ginseng* C.A. Meyer  
Reconnu comme stimulant général, le Ginseng contribue à normaliser les capacités physiques et l'activité intellectuelle. Sa racine contient des ginsénosides à l'origine des propriétés tonifiantes de la plante.

• **Gelée royale** - production de l'abeille *Apis mellifera* L.  
Élaborée par les abeilles, la gelée royale est la nourriture exclusive de la reine. Source d'énergie, elle contient des vitamines, des sels minéraux et des oligo-éléments, ainsi que des acides aminés.

• **Propolis** - production de l'abeille *Apis mellifera* L.  
Fabriquée par les abeilles à partir de l'exsudat des bourgeons, la Propolis apporte une grande diversité d'acides aminés, de vitamines, d'oligo-éléments et de polyphénols (dont des flavonoïdes), composants bénéfiques pour le tonus.

#### Conseils d'utilisation

Chaque matin, diluer le contenu d'un sachet-stick dans un grand verre d'eau.  
À prendre quotidiennement pendant 15 jours.  
À renouveler si nécessaire. Goût orange - sans alcool.

**Naturactive Laboratoires Pierre Fabre**  
Contact : Christine Incaurgarat - Tél. : 05 65 23 57 03  
christine.incaurgarat@pierre-fabre.com  
standard - Tél. : 01 49 10 83 00  
[www.naturactive.fr](http://www.naturactive.fr)

Le visuel est disponible par mail sur simple demande.

<sup>\*\*</sup>Prix moyen constaté, établi d'après les indications recueillies à ce sujet, les prix étant librement fixés par les distributeurs agréés (pharmacies).

## ABSTRACT

## RÉSUMÉ

La gelée royale est un des produits de la ruche qui bénéficie depuis longtemps d'une bonne réputation dans le domaine de la santé. Le but de cet ouvrage est dans un premier temps de comprendre la place et l'intérêt de la gelée royale dans la ruche. Nourriture exclusive de la reine tout au long de sa vie, elle lui apporte une longévité, une résistance et une fécondité remarquables à la différence des autres membres de la ruche, ouvrières et faux-bourdons, qui ne consomment de la gelée royale que durant les premiers jours de leur vie. S'attachant à comprendre les effets de la gelée royale sur la reine, la composition de cette substance est détaillée. Majoritairement constituée d'eau, elle présente une composition qualitativement riche en macronutriments dont un acide gras particulier : l'acide 10-hydroxy-2-décenoïque. Un tour d'horizon de certains effets *in vitro* et *in vivo* est effectué, basé sur des publications scientifiques actuelles ou plus anciennes. Appartenant à la législation des compléments alimentaires, les produits à base de gelée royale disponibles en officine sont divers et variés afin de faciliter leur prise. Sans allégation autorisée, la gelée royale bénéficie de son aura auprès des consommateurs. La gelée royale, en particulier l'acide 10-hydroxy-2-décenoïque, a inspiré la recherche ; il est en effet utilisé dans plusieurs produits dermocosmétiques, pour ses propriétés dans la dermatite atopique notamment.

**mots-clés :** gelée royale, abeilles, récolte, composition, propriétés, compléments alimentaires, pharmacie, conseils, acide 10-hydroxy-2-décenoïque

Royal jelly is one of the products of the hive, which has long enjoyed a good reputation in the health field. The goal of this work is first to understand the place and value of royal jelly in the hive. Exclusive food of the queen throughout its whole life, it brings it longevity, strength and remarkable fertility unlike the other members of the hive, workers and drones, which consume royal jelly only during the first days of their lives. Focusing on understanding the effects of royal jelly on the queen, the composition of this substance is detailed. Mainly composed of water, it has a qualitatively rich in macronutrients composition, including a particular fatty acid: the 10-hydroxy-2-decanoic acid. An overview of some *in vitro* and *in vivo* effects is made, based on current or older scientific publications. Belonging to the legislation of food supplements, products with royal jelly available in pharmacies are varied to facilitate their taking. Without authorized claim, royal jelly benefits from its aura with the consumers. Royal jelly, especially 10-hydroxy-2-decanoic acid, inspired research; it is indeed used in several dermocosmetics for its properties, in particular in atopic dermatitis.

**keywords :** royal jelly, bees, beekeeping, composition, health claims, food supplements, pharmacy, advices, 10-hydroxy-2-decanoic acid