

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire / Immunologie Approfondie

**Thème : Contribution à la caractérisation immunologique de
l'effet de la gelée royale**

Présenté par :

BOUTERAA Zina

FOUZARI Hana

Devant le jury composé de :

Président (e) : M^{me} Drif. F

M.C.B

Université de Guelma

Examineur : M^r Younsi. M

M.A.A

Université de Guelma

Encadreur : M^{me} Aouissi Cherairia. M

M.A.A

Université de Guelma

Juin 2014

Remerciements

En premier lieu, nous remercions dieu tout puissant qui nous a donné la force de mener à terme ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profond attachement, notre gratitude et notre sincère reconnaissance à madame **Aoussi Cherairia. M** maîtres assistante au département de biologie à l'université de Guelma et encadreur de notre modeste travail pour ses conseils benéfiques et discussion scientifique, sa compétence et sa grande patience qui ont permis de mener à bien ce travail.

Nos cordials remerciements vont que membres du jury :

À **Madame Drif. F** maître de conférence B au département d'SNV à l'université de Guelma pour avoir accepté de présider ce jury, Qu'elle trouve ici l'expression de notre hommage respectueux pour sa gentillesse et ses conseils.

À **Monsieur Younsi M** nous tenons à lui exprimer nos plus chaleureux remerciements pour avoir accepté de participer à de juger ce travail,

Nos remerciements vont également toute personne qui m'a aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail et à leurs tête **Madame Bendjedou D.**, Professeur à l'université de Guelma pour ses conseils pertinents et son soutien au cours de notre étude.

En fin Le mérite de ce travail revient particulièrement à toutes les personnes qui ont participé à sa réalisation et auxquelles nous exprimons notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements, en particulier mes dames **Ghania** et **Ratiba** techniciens de laboratoire d'immunologie et de biochimie d'université

Dédicace

*A mes cher parents **Madina** et **Boudjemaa**, Vous qui avez toujours été présents. Votre patience, votre amour et votre confiance m'ont permis d'être ce que je suis aujourd'hui. Je ne saurais vous témoigner toute l'admiration que j'ai pour vous en ces quelques mots mais sachez que je suis fier d'être votre fille. Je vous aime de tout mon cœur.*

*A mes cher frères : **Djawad**, **Iskender** et **Amer** et sœurs **Fahima**, **Samia**, et **Rabiha**, pour leur aide, leur soutien moral et le support tout au long de mes études.*

*A mes plus chères amies : **Madiha**, **Wafa**, **Wisseme**, et surtout ma sœur, mon amie et mon binôme dans ce mémoire **Hana**.*

*A toute le membre de la familles **Bouteraâ** et **Stiti** et à tous ceux qui ont contribué un jour à mon éducation.*

Zina

Dédicace

A mes très cher parents Fatima et Abd el azzize pour leur dévouements, leur amour, leur sacrifice et leur encouragement. Votre patience, et votre confiance m'ont permis d'être ce que je suis aujourd'hui. Je ne saurais vous certifier toute l'admiration que j'ai pour vous en ces quelques mots mais sachez que je suis fier d'être votre fille. Que dieu vous garde.

A mes chers frères : Hamza et Djamel Eddine pour leurs soutiens moral et matériel.

A mes amies qui sont toujours présentes à mon coté : Zina, Fouzia et Wisseme .

A toute ma famille et tous qui m'aime et qui j'aime.

Hana

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
Ag-Ac	Complexe anticorps antigène
APA	Apalbumin
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BCR	Récepteur de la cellule B
CB	Cellule B
Cell	Cellule
C_H	Domaine constante de chaîne légère
C_L	Domaine constante de chaîne lourde
CMH	Complexe majeur histocompatible
CPA	Cellule présentatrice de l'antigène
CT	Cellule T
HBRJ FIA	Facteur anti-inflammatoire de la gelée royale RJ d'abeilles
IFNγ	Interféron γ
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine ('IL-4, l'IL...)
LPS	lipopolysaccharide
LT	Lymphocyte T
moDCs	Cellules dendritiques dérivées de monocyte
MRJP	Protéines major de la gelée royale (Major Royal Jelly Proteins)
NK	Cellule tueuses naturelle (Natural killer)
GR	Gelée royale
RJGP	Glycoprotéine de la gelée royale

rpm	Rotation par minute
T	Témoin
TCD4	Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD4(T auxiliaire)
TCD8	Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique)
TCR	Récepteur de la cellule T
TNF α	Tumor Necrosis Factor ou Facteur de nécrose tumorale alpha
UV	Ultraviolet
V	Volume
VEGF	Vascular endothelial growth factor
V_H	Domaine variable de chaîne légère
V_L	Domaine variable de chaîne lourde
3,10-DDA	3,10 -dihydroxy- décanoïque
10H2DA	10-hydroxy-trans-2-décènoïque

Liste des figures

Figure 1 : Cellules phagocytaires de système immunitaire.....	4
Figure 2 : Cellules granulocytaires de système immunitaire.....	5
Figure 3 : Cellules mastocytes.....	5
Figure 4 : Cellules de la Ligne lymphoïdes.....	6
Figure 5 : Organes de système immunitaire.....	6
Figure 6 : Structure de la moelle osseuse.....	7
Figure 7 : Architecture d'un lobe thymique.....	8
Figure 8 : Coupe schématique de la rate.....	9
Figure 9 : Structure d'un ganglion lymphatique.....	10
Figure 10 : Structure d'une immunoglobuline.....	10
Figure 11 : Immunité innée et adaptatives.....	14
Figure 12 : Aspect de la gelée royale.....	17
Figure13 : Structure moléculaire des acides gras de la gelée royale	19
Figure 14 : Matériel biologique (Souris blanche).....	25
Figure 15 : Conditions d'élevage des souris.....	26
Figure 16 : Gelée royale (Gelpore ®).....	26
Figure 17 : Schéma représentatif du Protocole expérimental.....	27
Figure 18 : Traitement par la gelée royale.....	28
Figure 19 : Sacrifice d'une souris.....	29
Figure 20 : Effet de l'injection de la PBS dans la cavité péritonéale.....	30
Figure 21 : Isolement des splénocytes.....	31
Figure 22 : Isolement des thymocytes.....	32
Figure 23 : Isolement des cellules du ganglion lymphatique.....	33

Figure 24 : Variation du poids corporel des souris.....	34
Figure 25 : Variation du nombre des macrophages péritonéaux.....	35
Figure 26 : Variation du poids de la rate, du thymus et du ganglion lymphatique.....	35
Figure 27 : Variation du nombre des splenocytes, des thymocytes et des cellules ganglionnaires	37
Figure 28 : Variation du taux des lymphocytes	38
Figure 29 : Variation du taux des monocytes	39
Figure 30 : Variation du taux des neutrophiles	40
Figure 31 : Variation du taux des leucocytes	40

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques des immunoglobulines.....	11
Tableau 2 Caractéristiques de l'immunité naturelle et de l'immunité acquise....	15
Tableau 3 Composition et caractéristiques de la gelée royale.....	18
Tableau 4 Caractéristiques immunologiques de la gelée royale.....	20

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Partie I : Synthèse bibliographique

Introduction..... 01

Chapitre I : Généralités sur le système immunitaire

1. Aperçu sur le système immunitaire..... 03

2. Composantes du système immunitaire..... 04

2.1. Cellules du système immunitaire..... 04

2.1. 1. Lignée méloïde..... 04

2.1.2. Lignée lymphoïde..... 05

2.2. Organes du système immunitaire..... 06

2.2.1 Organes lymphoïdes primaires..... 07

2.2.2. Organes lymphoïdes secondaires..... 08

3. Substances du système immunitaire..... 10

3.1. Anticorps..... 10

3.2.Complément..... 11

3.3.Cytokines..... 11

4. Composantes de l'immunité..... 12

4.1.Immunité innée..... 12

4.2. Immunité acquise..... 13

5. Notions sur l'immunostimulation et l'immunosuppression..... 15

5.1. Substances immunostimulantes..... 15

5.2. Substances immunosuppressives..... 16

Chapitre II : La gelée royale

1. Généralité sur la gelée royale.....	17
2. Composition de la gelée royale.....	18
2.1. Protéines.....	18
2.2. Lipides.....	18
2.3. Glucides.....	19
2.4. Vitamines.....	19
3. Caractéristiques immunologiques de la gelée royale.....	19
3.1. Action immunostimulante.....	20
3.2. Action antibactérienne et antifongique.....	20
3.3. Action anti-inflammatoire.....	21
3.4. Action antioxydante.....	21
3.5. Action antivirale.....	21
3.6. Action anticancéreuse.....	22
4. Effet de la gelée royale sur le système immunitaire.....	22
4.1. Effet sur les macrophages et les monocytes.....	22
4.2. Effet sur les cellules lymphocytaires.....	23
4.3. Effet sur les mastocytes et les éosinophiles.....	23
4.4. Effet sur les neutrophiles.....	24
4.5. Effet sur les cellules dendritiques.....	24

Partie II : Etude expérimentale

I. Matériel et méthodes

1. Matériel.....	25
1.1. Matériel biologique.....	25
1.2. Gelée royale.....	26
2. Méthodes.....	27
2.1. Protocole expérimental.....	27

2.2. Traitement.....	28
2.3. Prélèvement sanguin.....	29
2.4. Prélèvement des macrophages péritonéaux.....	29
2.5. Prélèvement des organes.....	31
2.5.1. Isolement des splénocytes.....	31
2.5.2. Isolement des thymocytes.....	32
2.5.3. Isolement des cellules du ganglion.....	32
II. Résultats discussion	
1. Variation du poids corporel des souris.....	34
2. Variation du nombre des macrophages péritonéaux.....	34
3. Effet de la gelée royale sur le poids des organes lymphoïdes.....	35
4. Effet de la gelée royale sur le nombre des splénocytes, thymocytes et les cellules ganglionnaires.....	36
5. Effet de la gelée royale sur les cellules de sanguines.....	38
5.1. Variation du taux des cellules lymphocytaires.....	38
5.2. Variation du taux des cellules monocytaires.....	38
5.3. Variation du taux des neutrophiles.....	39
5.4. Variation du nombre des leucocytes.....	40
Conclusion et perspectives.....	41

Résumés

Références bibliographiques

Annexe

Introduction

Introduction

L'organisme possède un appareil de défense hautement différencié et adaptable qui est le système immunitaire, cette structure assure sa protection contre les micro-organismes, les substances étrangères toxiques ainsi que les cellules malignes. L'évolution permanente de ce système a été la condition préalable à la survie des organismes vivants face aux attaques continues des milieux intérieurs et extérieurs. Par conséquent, le système immunitaire a appris à éviter les réponses destructrices vis-à-vis des éléments de son propre corps. Par ailleurs, la majorité des réponses immunologiques ont une durée limitée et sont contrôlées par des mécanismes régulateurs qui servent à éviter des réactions excessives.

Le système immunitaire est un élément complexe dans ses composants et ses fonctions qui sont assurées par des stratégies défensives dont certaines sont spécifiques et d'autres non. Cette activité défensive est réalisée par une coopération d'un ensemble de cellules immunitaires et de médiateurs solubles (**Burmester et Pezzuto, 2000**).

Il existe un consensus fort que la nutrition joue un rôle dans la modulation de la fonction immunitaire et que le système immunitaire a besoin d'un approvisionnement suffisant de nutriments pour fonctionner correctement.

L'ingestion d'aliments dotés d'activités immunomodulantes est considéré comme un moyen efficace de prévention contre le risque d'infection ou de cancer et cela par une variété de mécanismes effecteurs (**El-Gamal et al., 2011**).

Parmi ces aliments compte la gelée royale qui possède des propriétés physiques et chimiques remarquables grâce à ses constituants tels que les protéines, les sucres et les acides gras mais également sa richesse en vitamines ce qui l'a rendu un élément excellent pour plusieurs études.

Actuellement beaucoup de recherches sont établies sur les effets biologiques de la gelée royale (**Sabatini et al., 2009**) qui est qualifiée comme une substance immunomodulatrice grâce à l'activité de ses composants sur le système immunitaire ; en effet, ce produit extra ordinaire est très populaire en raison de ses bienfaits sur la santé et le bien-être (**Bogdanov et al., 2006**).

Ainsi afin d'enrichir nos connaissances sur l'effet de la gelée royale sur notre système de protection, nous nous sommes intéressée à étudier son impact sur divers paramètres immunologiques tels que le poids des différents organes lymphoïdes, l'évolution du nombre de l'ensemble des cellules sanguines mais aussi les taux des macrophages péritonéaux et enfin nous avons essayé de comparer nos résultats avec ceux des travaux antérieurs.

Ce travail est donc divisé en deux parties :

La première partie comporte la synthèse bibliographique qui décrit respectivement le système immunitaire avec ses composantes cellulaires, organes et médiateurs solubles ainsi que les caractéristiques de l'immunité naturelle et acquise, et la gelée royale avec sa composition, ses caractéristiques immunologiques mais aussi son effet sur le système immunitaire.

La deuxième partie consiste à l'étude expérimentale qui comprend une présentation du matériel utilisé et des méthodes suivies par la présentation des résultats obtenus ainsi que leur interprétation et discussion.

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I

1. Aperçu sur le système immunitaire

L'organisme est continuellement exposé à des microorganismes et leurs produits métaboliques qui peuvent provoquer des maladies et heureusement le corps est équipé d'un système immunitaire qui le protège contre les conséquences néfastes de cette exposition (**Espinosa et Chillet, 2006 ; Prescott, 2010**).

Le système immunitaire a pour fonction principale de permettre à un organisme de maintenir la cohérence des cellules et des tissus qui le constituent et d'assurer son intégration en éliminant les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé (**Revillard, 2001**).

Cette structure est également capable d'identifier les intrus ou les cellules altérées et mettre en place rapidement des mécanismes de défense appropriés permettant leur éradication avant qu'ils n'aient le temps de nuire à l'organisme, il possède aussi un rôle dans la distinction entre le soi et le non soi (**Espinosa et Chillet, 2006**).

Ainsi la fonction principale du système immunitaire est de lutter contre les micro-organismes par deux types fondamentaux de réponses immunitaires : la réponse immunitaire non spécifique qui offre une résistance à tous les micro-organismes et la réponse immunitaire spécifique qui s'améliore avec les expositions répétées aux agents étrangers c'est à dire que ce sont des réponses immunitaires à mémoire (**Janeway et al., 2003**).

2. Les composant de système immunitaire

2.1. Les cellules du système immunitaire

Les cellules intervenant dans les réactions immunitaires comprennent d'une part à des cellules responsables de l'immunité spécifique (cellules T et B) et d'autre part à un ensemble de cellules accessoires ayant des fonctions inductrices, régulatrices et effectrices de l'immunité spécifique et non-spécifique (**Revillard, 2001**).

2.1. 1. Lignée myéloïde

a. Les monocytes

Les cellules monocytaires sont des précurseurs circulant dans le sang et comptent parmi les cellules de l'immunité innée et adaptatives, elles assurent le rôle de cellules présentatrices d'antigène (**Figure 1**) aux cellules T et peuvent se différencier en macrophages et cellules détritiques (**Chatenoud et Bach, 2012**).

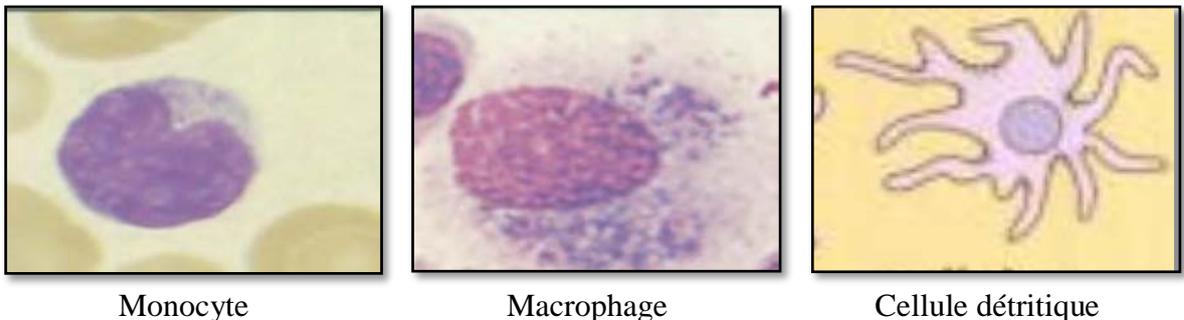


Figure 1 : Cellules phagocytaires du système immunitaire (**Male et al ., 2007**).

b. les granulocytes

Ceux sont des cellules myéloïdes à noyau multilobé contenant des granules cytoplasmiques et représentant la majorité des leucocytes sanguins, ces cellules peuvent être subdivisées en 3 sous populations (**Figure 2**) : neutrophiles, éosinophiles et basophiles (**Peter et al ., 2008**).

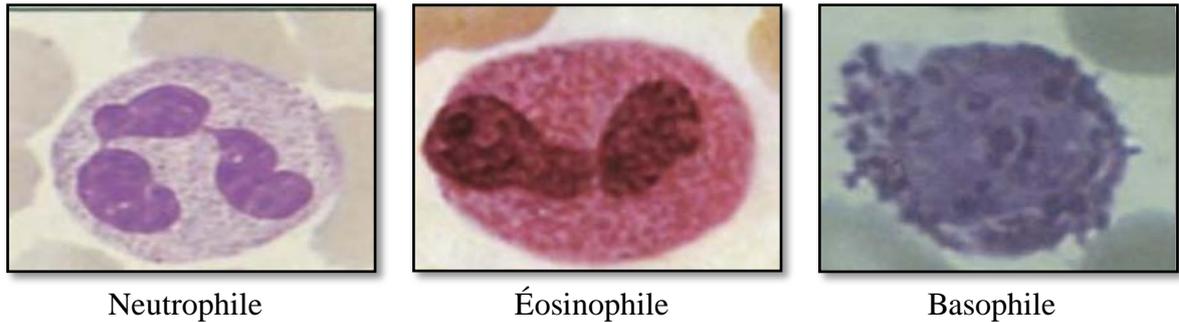
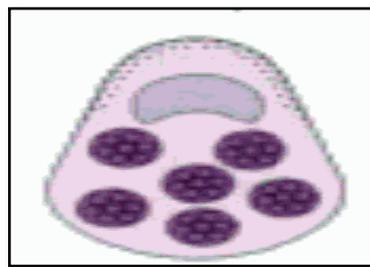


Figure 2 : Cellules granulocytaires du système immunitaire (Male, 2005).

C. Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules tissulaires qui contiennent de nombreux granules chargés de médiateurs inflammatoires tels que l’histamine (**Figure 3**) et sont caractérisées par l’expression du récepteur de haut affinité pour le partie Fc des IgE impliqués dans les réactions inflammatoires et allergiques (Espinosa et Chillet, 2006 ; Male, 2005).



Mastocyte

Figure 3 : Cellule mastocytaire (Male *et al.*, 2007).

2.1.2. Lignée lymphoïde

Les cellules composant cette lignée sont des cellules centrales du système immunitaire faisant partie des leucocytes, elles sont capables de reconnaître spécifiquement les éléments étrangers et les distinguent des composants de l’organisme (**Figure 4**), ces dernières comprennent les LB et les LT responsables des réponses adaptatives mais aussi les cellules NK intervenant à la fois dans les réponses immunitaires innées et spécifiques (Male, 2005 ; Espinosa et Chillet, 2006).

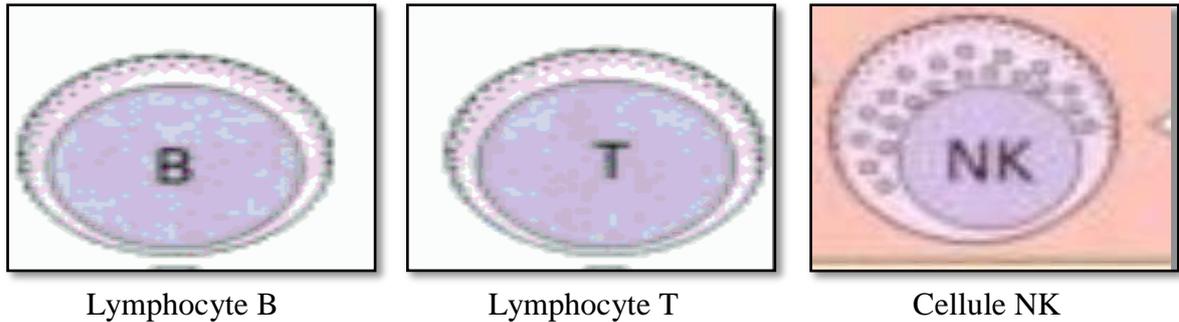


Figure 4 : Cellules de la Ligne lymphoïde (Male, 2005 ; Male *et al.*, 2007).

2.2. Organes du système immunitaire

Des nombreux organes et tissus morphologiquement et fonctionnellement distincts interviennent dans le développement des réponses immunitaires, ces derniers peuvent être distingués selon qu'ils agissent autant qu'organes lymphoïdes primaires ou secondaires (**Figure 5**) (Kindt *et al.*, 2008).

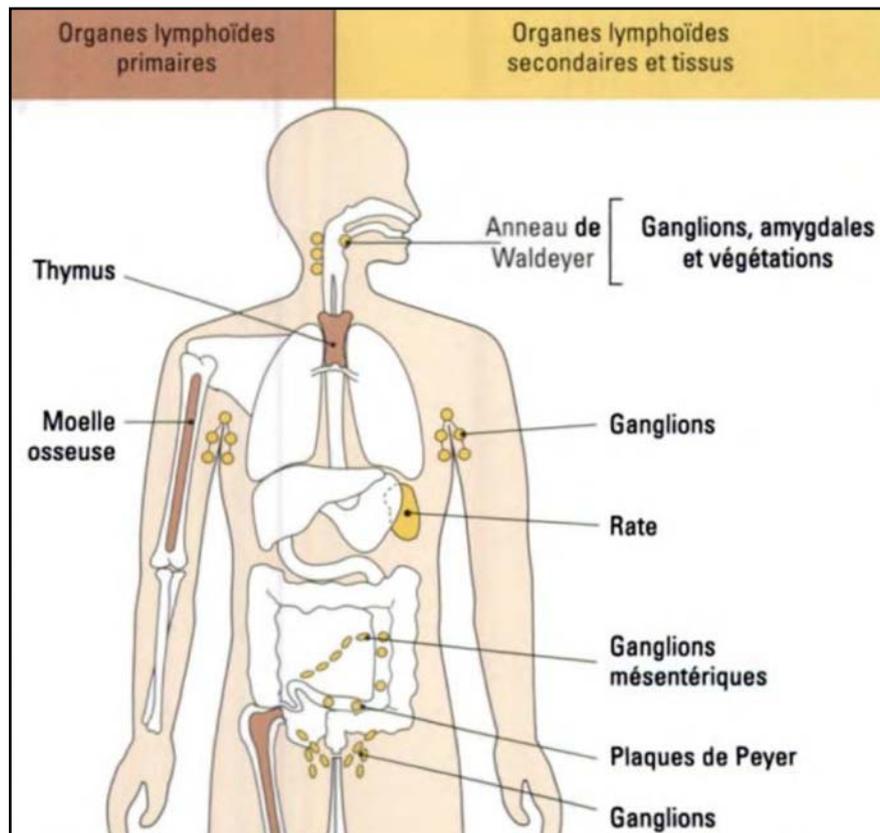


Figure 5 : Organes du système immunitaire (Male, 2005).

2.2.1. Organes lymphoïdes primaires

a. Moelle osseuse

La moelle osseuse est un organe lymphoïde hématopoïétique puisqu'on y trouve toutes les lignées sanguines qui naissent au niveau de la moelle rouge des os (**Figure 6**), certaines d'entre elles (ex lymphocytes B) y achèvent leur maturation par contre d'autres requièrent un passage par d'autres organes avant d'atteindre leur maturation tel que le lymphocyte T qui doivent obligatoirement passer par le thymus (**Stephen et Bresnick, 2004**).

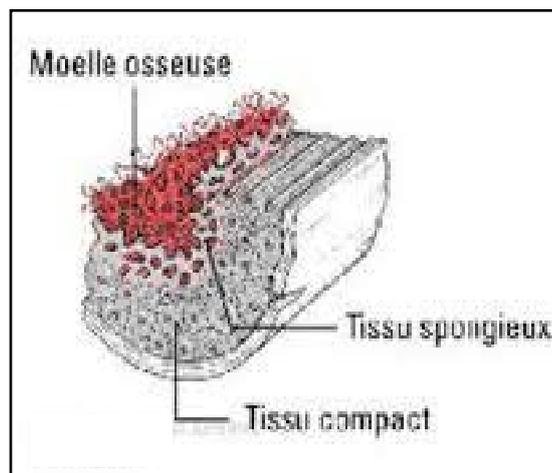


Figure 6 : Structure de la moelle osseuse [1].

b. Thymus

Le thymus est un organe lymphoïde primaire reposant sur le cœur et est colonisé par des cellules souches provenant de la moelle osseuse qui se différencient en lymphocytes T, cette structure est bilobée (**Figure7**) et est organisée en lobules séparés par des travées de tissu conjonctif dont chacun est structuré en un cortex et une medulla (**Male ,2005**).

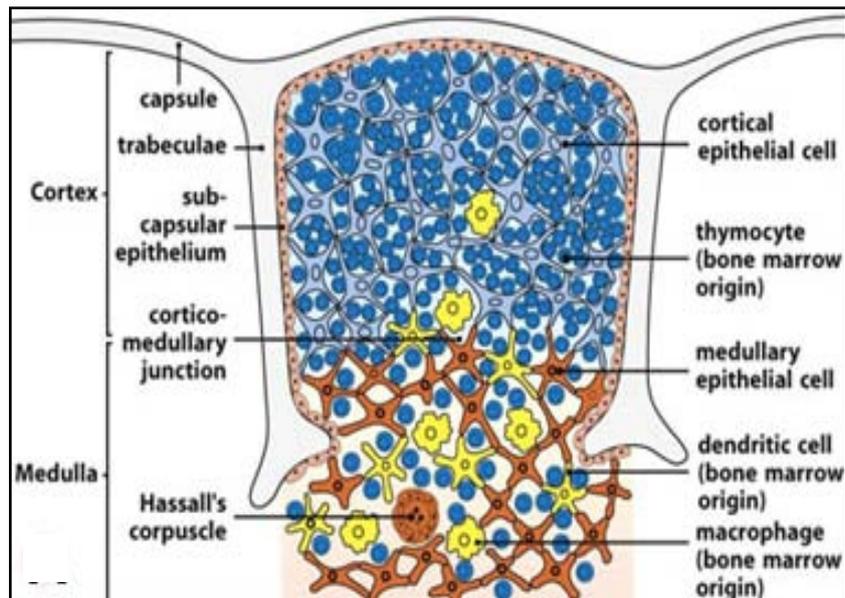


Figure 7 : Architecture d'un lobe thymique (Guy et Papo, 2000).

2.2.2. Organes lymphoïdes secondaires

a. Rate

C'est un grand organe situé dans la cavité abdominale (**Figure 8**) dont la fonction est la filtration du sang par la capture des microorganismes et les antigènes sanguins (**Pierre, 20012**), cette opération est assurée par la fixation des agents pathogènes par les macrophages ou les cellules dendritiques phagocytaires qui les tuent et ensuite les digèrent, ainsi les peptides antigéniques sont présents à la surface de ces cellule dans la rate (**Stephen et Bresnick, 2004**).

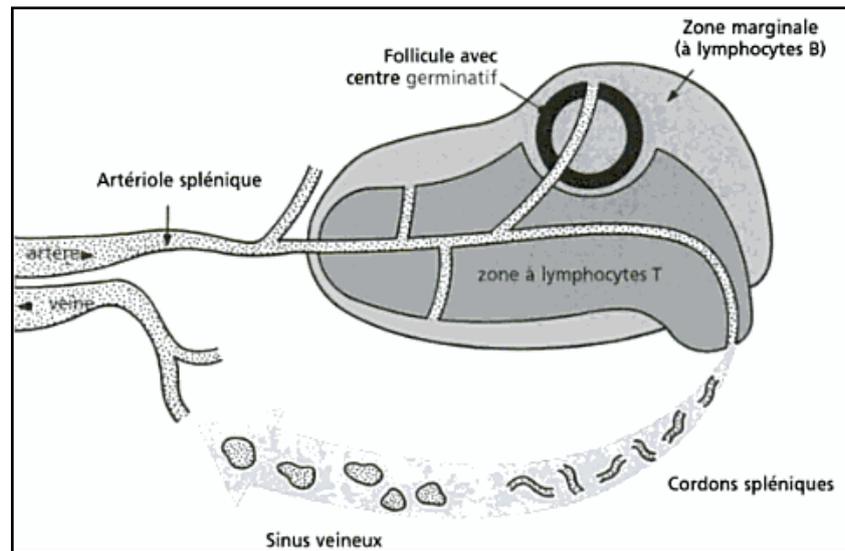


Figure 8 : Coupe schématique de la rate (Guy et papo, 2000).

b. Ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont des structures distribuées dans tout l'organisme ayant un aspect arrondi ou réniforme (**Figure 9**) et est constitués d'un parenchyme siégeant des lymphocytes avec une capsule branchée sur la circulation lymphatique, cet élément reçoit la lymphe par les vaisseaux qui traversent la capsule (**Chatenoud et Bach, 2012**).

De plus, la différenciation des lymphocytes B en cellules à mémoire et en plasmocytes sécréteurs d'anticorps (Ac) se fait au niveau de cet organe (**Espinosa et Chillet, 2006 ; Prescott, 2010**).

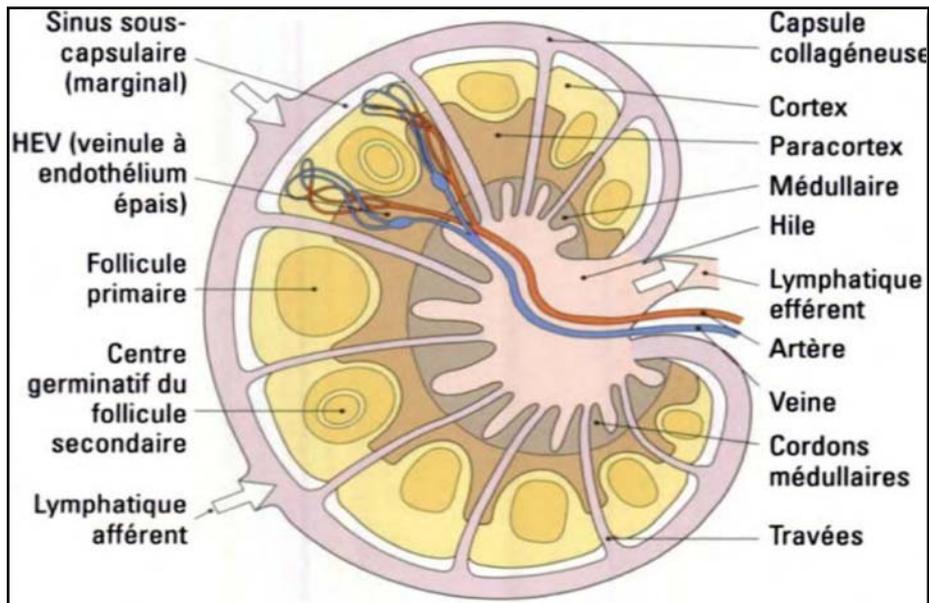


Figure 9 : Structure d'un ganglion lymphatique [2].

2.3. Substances du système immunitaire

2.3.1. Anticorps

Ce sont des immunoglobulines constituées de glycoprotéines comprenant quatre chaînes : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères similaires (**Figure 10**) réunies entre elles par des ponts disulfures, suite à leur synthétises par les plasmocytes, ces substances diffusent dans le sérum et se lient à l'antigène pour former des complexes immuns qui seront éliminés par les phagocytes à la fin de la réponse immunitaire (**kindt et al ., 2008**).

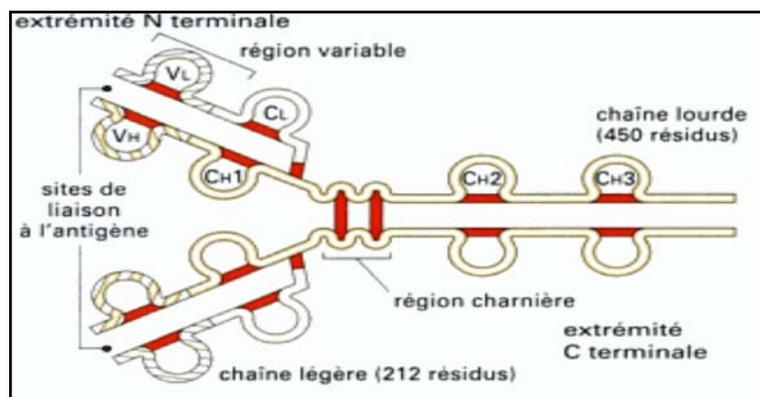


Figure 10 : Structure d'une immunoglobuline (Male et al ., 2007).

Les anticorps peuvent être schématiquement classés en 5 catégories distinctes selon leurs fonctions et leurs distributions : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des immunoglobulines [2].

Classes Caractéristiques	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Localisation	Sang	Muqueuses, Sécrétions	Sang, BCR	Sang, Granulocyte, Mastocyte	Sang, BCR
Proportion	70 à 75%	15 à 20 %	10 %	2 à 5 %	< 1 %
Rôles	Neutralisation des particules	Immunité innée Agglutination, Neutralisation des bactéries	Agglutination, complément	Allergie, Neutralisations des parasites	Activation des lymphocytes

2.3.2. Complément

Ceux sont des molécules présentes dans le sang qui jouent un rôle essentiel dans l'immunité innée, ce système enzymatique consiste en près de 20 protéines différentes capables de se fixer sur un grand nombre de complexes immuns Ag-AC, Des substances s'agrègent pour constituer le complexe d'attaque membranaire au niveau de la membrane plasmique des cellules cibles (**Chatenoud et Bach, 2012**).

2.3.3. Cytokines

Ces éléments représentent des médiateurs solubles dérivés des cellules immunitaires et sont chargés de transmettre des signaux de stimulation ou d'inhibition (**Stephen et Bresnick, 2004**) avec souvent une action local (autocrine ou paracrine), la plus part de ces molécules sont des protéines sécrétées mais ils existent également des cytokines d'origine membranaire (**Petre et al ., 2008**).

2.4. Composantes de l'immunité

L'immunité est définie comme une réaction à des agents étrangers n'impliquant pas des conséquences physiques ou pathologiques à cette réaction (**Stephen et Bresnick, 2004**). Bien que l'on fasse référence au système immunitaire, il est important de noter qu'il existe deux types d'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative (**Figure 11**) (**Kindt et al., 2008**).

2.4.1. Immunité innée

Elle constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes qui se met en place de manière rapide et spontanée sans nécessiter un contact préalable avec l'agent étranger (**Tableau 2**), cette réponse repose sur des effecteurs cellulaires et humoraux qui assurent une réponse transitoire n'engendrant pas une mémoire immunologique (**Chatenoud et Bach, 2012**).

L'immunité naturelle utilise les fonctions d'exclusion du revêtement cutano-muqueux et la mise en jeu de signaux d'activation entre des ensembles de molécules plasmatiques (complément, coagulation) et circulaires conduisant à une réaction inflammatoire et à la destruction des microorganismes (**Revillard, 2001**). En effet un agent envahisseur doit d'abord franchir la barrière externe formée par la peau et les muqueuses recouvrant le corps d'un animal et tapissant ses ouvertures, si le corps étranger réussit à traverser ces défenses externes il sera obligé à faire face à plusieurs mécanismes cellulaires et chimiques qui l'empêchent d'attaquer l'organisme (**Campbell et Reece, 2007**).

1. Barrière physique

- **La peau**

La peau intacte constitue une barrière normalement infranchissable par les agents pathogènes (**Revillard, 2001**) dont la couche externe assure l'empêchement de la pénétration des microorganismes grâce à sa légère acidité pH=5-6 (**Delpes et al., 2008**).

- **Les muqueuses**

Ces structures tapissent les voies digestives, respiratoires et urogénitales et sont chargées de protéger l'organisme contre les microorganismes potentiellement dangereux, de plus, certaines cellules de ces muqueuses sécrètent le mucus qui est un liquide épais et

visqueux servant à retenir les microorganismes pathogènes ainsi que d'autres particules (**Campbell et Reece, 2007**). Ces tissus offrent une résistance contre les pathogènes par l'empêchement de leur adhésion aux cellules épithéliales afin de les éliminer de manière mécanique par les mouvements ciliaires (**Delpes et al., 2008**).

2. Barrière chimique

Les sécrétions de la peau ainsi que celle des muqueuses créent un milieu souvent hostile aux agents pathogènes ; en effet, chez les être humains les sécrétions des glandes sébacées et sudoripares donnent à la peau un pH variant entre 5 et 6 qui sont suffisamment acide pour empêcher de nombreux microorganismes de s'établir. De plus, grâce à leur richesse en lysozymes la salive, les larmes et les sécrétions des muqueuses peuvent détruit certains microorganismes (**Canu et Peter, 2001**).

3. Défenses cellulaires

Les microorganismes qui réussissent à traverser la première ligne de défense doivent affronter les mécanismes internes de la défense innée de l'organisme qui reposent principalement sur l'ingestion des particules étrangères par deux types de leucocytes appelés les phagocytes (**Campbell et Reece, 2007**) résidents dans les tissus et dont la majorité possèdent une machinerie intracellulaire raffinée dont le but est d'ingérer et détruire au sein de vésicules spécialisées des pathogènes qu'ils auront phagocyté (**Paraham, 2003**).

2.4.2. Immunité acquise

C'est une réponse spécifique à l'agent qui l'a induite et qui se caractérise par une augmentation de la réponse à chaque rencontre avec cet agent. Ainsi les caractéristiques majeures de la réponse immune adaptative sont la mémoire et la spécificité (**Male, 2005**).

En effet, chaque antigène interagit de façon spécifique avec un nombre limité de cellules B et T grâce à un ensemble d'interaction entre molécules membranaires et la production de médiateurs solubles en particulier les cytokines (**Tableau 2**), l'interaction antigène-récepteur délivre aux lymphocytes des signaux d'activation qui vont provoquer la multiplication et la différenciation des LT et LB actives. Il existe 2 types d'immunité spécifique : immunité humorale et immunité à médiation cellulaire (**Petre et al., 2008**).

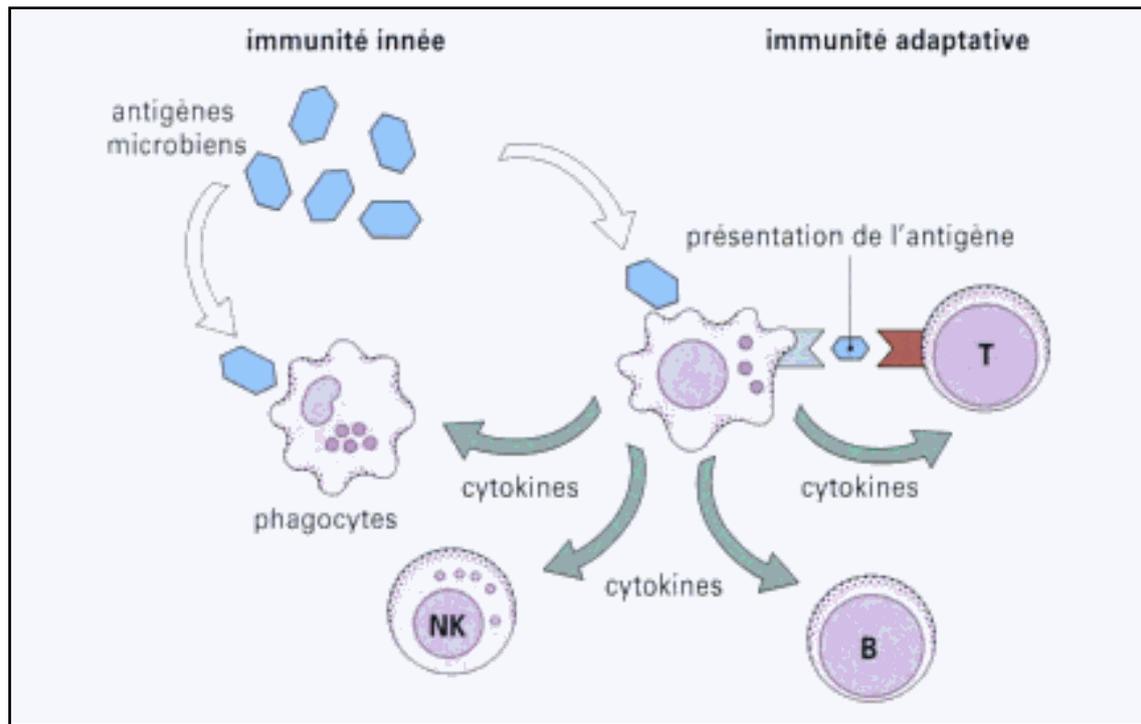


Figure 11 : Immunité innée et adaptative (Male *et al.* , 2007).

2.4.2. a. Immunité humorale

Cette réponse est médiée par les anticorps spécifiques à l'antigène produits par les lymphocytes B (Stephen et Bresnick, 2004), elle repose sur l'action des glycoprotéines solubles que l'on trouve dans les liquides corporels et sur les membranes des LB (Delpes *et al.*, 2008 ; Perry *et al.*, 2004).

2.4.2. b. Immunité à médiation cellulaire

C'est une réponse assurée par les cellules T, elle diffère de l'immunité humorale par le fait qu'elle ne peut être transmise passivement d'un sujet immunisé à un autre non immunisé (Canu et Peter, 2001). Parmi les cellules effectrices intervenant dans cette immunité certaines interviennent de façon spécifique (TCD4, TCD8) et d'autres de façon non spécifique (cellule NK) (Raven, 2007 ; ferry, 2007).

Tableau 2 : Caractéristiques de l'immunité naturelle et acquise (Nixdorff, 2005).

Élément Caractéristique	Immunité naturelle	Immunité acquise
Spécificité aux micro-organismes	Relativement limitée	Élevée (antigènes spécifiques)
Diversité	Limitée	Grande
Mémoire	Non	Oui
Barrières physiques et chimiques	Épithélium des muqueuses et de la peau	Système immunitaire mucosal et cutané
Protéines secrétées	Agents antimicrobiens ex : les défensines et le complément	Anticorps
Cellules	Phagocytes (macrophages, neutrophiles) et les cellules tueuses naturelles	Lymphocytes (cellules B et T)

2.5. Notions sur l'immunostimulation et l'immunosuppression

2.5.1. Substances immunostimulantes

Ceux sont des molécules qui stimulent et augmentent la réponse immunitaire et sont constituées d'une classe thérapeutique hétérogènes (Lesavare et Bache ; 1980). De nombreux produits sont désormais connus pour leurs propriétés immunostimulantes, ceux-

ci peuvent être classés en différents groupes : produits bactériens, extraits leucocytaires (facteurs de transfert, interféron), hormones thymiques et drogues synthétiques tel que la levamisole (**Chapel et al., 2004**).

Les immunostimulants sont utilisés pour activer de façon non spécifique certaines voies du système immunitaire tandis que les adjuvants sont toujours associés à un antigène (**Chatenoud et Bach, 2012**).

2.5.2. Substances immunosuppressives

Ceux sont des produits utilisés pour le traitement de nombreuses maladies immunitaires particulièrement lors des transplantations afin d'éviter les rejets de greffes mais aussi dans le contrôle des maladies auto-immunes pour déprimer les réponses immunitaires (**Mal, 2005**). Ils ont pour but principal de bloquer l'induction et l'expression de la réponse immunitaire à médiation cellulaire agissant à des niveaux cellulaires différents (**Canu et Petre, 2001**).

Chapitre II

1. Généralité sur la gelée royale

La gelée royale (GR) est une substance sécrétée par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des jeunes abeilles qui dérive des protéines et des nutriments présent dans le pollen et le nectar ingérée par ces insectes (Cohen, 2012).

L'importance de ce produit se manifeste fondamentalement dans le domaine de la santé et du bien-être ainsi que son utilisation pour des fins thérapeutiques qui constitue un soutien positif considérable à notre corps afin de lutter contre les microbes nuisibles et ce par son ensemble équilibré de vitamines, de minéraux et d'éléments vitaux jouant de ce fait un rôle énergétique mais aussi reconstitutionnel assurant ainsi l'optimisation des fonctions de l'organisme (Bogdanov *et al.* , 2006 ; Ballot-flurin, 2009).

Cette substance est caractérisée par un aspect visqueux de couleur blanc crémeux ou jaune pâle doré (Figure 12) et d'un goût peu habituel (Gharbi, 2011).



Figure 12 : Aspect de la gelée royale :

a) avant la récolte (Bogdanov *et al.* , 2006) , b) Après la récolte [3].

2. Composition de la gelée royale

La gelée royale est un aliment extrêmement complexe et équilibré qui possède des caractéristiques biochimiques importantes (Wytrychowski *et al.*, 2013) car elle est composée de glucides, lipides, protides, vitamines, minéraux, oligo-éléments (Tableau 3) mais aussi de quelque hormones telles que l'œstradiol, la testostérone et la progestérone (Simùth, 2001).

Tableau 3 : Composition et caractéristiques de la gelée royale (Sabatini *et al.*, 2009).

Composition et caractéristique	Taux (%)
Eau	66-70
Protéines	9 - 18
Lipides (acide 10- hydroxy- 2decenoid)	3 - 8 > 1,4
Glucides	9 – 13
pH	3,4 - 4,5

2.1. Protéines

La gelée royale est très riche quantitativement et qualitativement en protéines dont 80% sont représentées par un groupe de 5 protéines MRJP (Major Royal Jelly Protéines) qui présentent une forte homologie séquentielle (Han *et al.*, 2011) et qui sont dites apalbumines, ces dernières ont montré une capacité assez robuste pour stimuler la production de différents types de cellules immunitaires (Buttstedt *et al.*, 2013).

Les apalbumines (APA) sont des glycoprotéines de poids moléculaires de 50 à 70kDa ayant diverses propriétés biologiques dont la digestion partielle produit une fraction appelée royalisine d'une masse moléculaire de 5,5 kDa et d'une partie C terminale riche en charge amino acide (Fujiwara *et al.*, 1990 ; Kimura *et al.*, 2003) qui possède une activité antibactérienne, un effet immunostimulant et une propriété antiallergiques (Drapeau *et al.*, 2006).

2.2. Lipides

Les lipides représentent 4,5 % du poids sec de la gelée royale et sont constitués exclusivement d'acides gras libres avec des structures peu habituelles. Ce sont surtout des acides gras hydroxy de 8 à 10 atomes de carbone où d'acides dicarboxyliques (Schmitzová

et al., 1998). Ils sont utilisés en médecine préventive grâce à leurs fonctionnalités qui incluent les inhibiteurs potentiels de la croissance des cancers et des modulateurs du système immunitaire (Bogdanov, 2011). Des preuves suggèrent que les propriétés protectrices de la GR puissent être en partie attribuées aux actions des lipides dont le plus importants (Figure 13) sont l'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA) et l'acide 3,10-dihydroxydécénoïque (3,10DDA) qui participent à l'activité immunostimulante, anti tumorale et anti-microbiennes de la gelée royale (Vucevic, 2007).

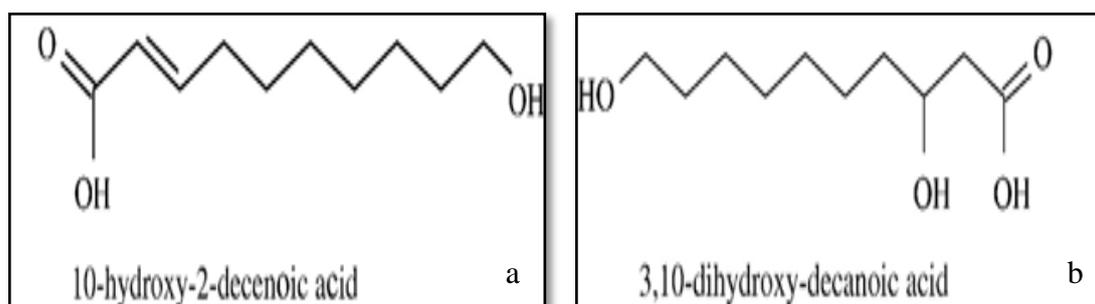


Figure 13 : Structure moléculaire des acides gras de la gelée royale :

a : l'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA) (Ramadan, 2011), B : l'acide 3,10-dihydroxydécénoïque 3,10DDA (Vucevic, 2007).

2.3. Glucide

On retrouve surtout le glucose et le fructose en proportions presque similaires avec 9,76 % de glucose, 11,32 % de fructose mais aussi le saccharose avec 0,94 % (Van-Toor, 2006).

2.4. Vitamines

La gelée royale constitue la source naturelle la plus riche en vitamines B1, B2, B3, B6 et plus particulièrement en acide pantothénique B5 qui est essentiel à la croissance cellulaire, cependant la vitamine B12, vitamine C ainsi que les vitamines liposolubles ne sont présentes qu'en quantité négligeable (Bogdanov, 2011). Les vitamines sont des co-facteurs de réactions enzymatiques très importants, leur rôle est celui de biocatalyseurs dans les réactions métaboliques (Signalet et Joyaux, 2004).

3. Caractéristiques immunologiques de la gelée royale

La gelée royale aide le corps à produire des cellules immunitaires et à combattre les bactéries et la consommation de cette substance présente des avantages pour lutter contre un très grand nombre de pathologies (Tableau 4). En effet, en passant directement dans le

sang, elle permet d'enrichir les tissus en renouvellement ou en croissance et permet l'optimisation des fonctions de l'organisme (**Domerego et al ., 2007**).

Tableau .4 : Caractéristiques immunologiques de la gelée royale (**Gharbi, 2011**).

Action	Composant bioactif
Action immunostimulatrice	Vitamines, protéines, 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA)
Action anti-inflammatoire	Protéines
Action antibactérienne	10- hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA), royalisine
Action antioxydante	Composés phénoliques
Action anticancéreuse	10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA)
Action antivirale	10- hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA)

3.1. Action immunostimulante

La gelée royale possède une activité sur les organes hématopoïétiques en raison de sa composition globale et particulièrement la présence des facteurs de croissance qui stimulent la multiplication des cellules normales, ainsi elle exerce une action tonifiante, énergisante et assure le renforcement du corps pour lutter contre les agressions mais aussi contribuer à retarder le vieillissement du fait de sa teneur élevée en vitamine B5 et en 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA) qui participeraient à ces effets (**Gharbi, 2011**).

L'examen de l'effet de la gelée royale sur le système immunitaire chez les souris a montré une élévation du poids des nœuds lymphatiques et un nombre de lymphocytes périphériques plasmatiques plus élevés que chez les souris non traitées, la pulpe blanche de la rate était également plus importante, ce qui démontre amplement que cette substance possède des propriétés immunostimulantes et immunomodulatrice (**Sver et al ., 1996**).

3.2. Action antibactérienne et antifongique

La thérapie des infections bactériennes se base principalement sur l'usage des antibiotiques (**Deepti et al., 2001**) dont la prescription à grande échelle parfois inappropriée à ces agents entraîne la sélection de souches multi-résistantes d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles voies qui constituent

une source d'inspiration pour de nouveaux médicaments sous forme de métabolites secondaires dont les composés phénoliques sont toujours utilisés dans l'industrie alimentaire et cosmétique et comme agents antimicrobiens en médecine populaire (**Cowan, 1999**).

Les polyphénols notamment les flavonoïdes comme la catéchine et l'épicatéchine de la gelée royale sont reconnus par leur toxicité vis-à-vis des microorganismes (**Okamoto et al., 2003**). De plus, les composants hydrosolubles de cette substance tels que les protéines notamment la royalisine (**Biliková et al., 2001**) et les acides gras en particulier le 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA) possèdent également une forte capacité d'inhibition sur les bactéries et les champignons (**Pavel et al., 2011**).

3.3. Action anti-inflammatoires

Une investigation menée sur l'action anti-inflammatoire de la gelée royale (GR) a été examinée par le test de la sécrétion des cytokines ; en effet, la culture des macrophages péritonéaux de souris stimulées par un lipopolysaccharide (LPS) et d'interféron γ (IFN γ) avec les surnageants de suspensions de la gelée royale (GR) a révélé que cette dernière inhibe efficacement la production des cytokines pro-inflammatoires tels que la TNF- α , IL-6 et l'IL-1 de manière indépendante d'effets cytotoxiques sur les macrophages. Ceci suggère que la gelée royale (GR) contient un facteur responsable de suppression de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires nommé le facteur anti-inflammatoire de la gelée royale d'abeilles (HBRJ FIA) dont l'analyse chromatographique a démontré que la MRJP3 était l'élément actif ce qui suggère que la gelée royale a des actions anti-inflammatoires en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages activés (**Kohno et al., 2004**).

3.4. Action antioxydante

Les composants polyphénoliques de la gelée royale sont responsables de son activité antioxydante qui protègent les cellules contre les dommages oxydatifs (**Rombauts et al., 2013**) par la diminution d'oxydation intracellulaire, cette activité a été également prouvée dans la protection contre le stress oxydatif et l'inhibition de la peroxydation par la conservation de l'ADN des tissus (**Majtán et al., 2006**).

3.5. Action antivirale

Les virus sont des micro-organismes à développement intracellulaire obligatoire ; par ailleurs, la défense immunitaire antivirale fait appel d'une part à l'immunité non

spécifique grâce au interférons sécrétée par les cellules NK et d'autre part à l'immunité spécifique par les cellules T cytotoxiques (Canu et Peter, 2001). La stratégie de recherche d'un composé antiviral consiste à mesurer la réduction de l'infection des cellules en culture où une substance peut agir à différents niveaux du cycle viral (Bylka *et al.*, 2004).

La gelée royale à montrer une action antivirale importante lors de son adjonction à forte dose dans le traitement de l'hépatite, de la grippe et de l'herpès, et cette substance possède une capacité de stimulation non spécifique du système immunitaire, cependant son action directe sur les virus n'a pas encore été démontrée (Ballot-Flurin, 2009).

3.6. Action anticancéreuse

Le cancer se présente habituellement comme une tumeur formée d'une masse cellulaire qui est l'aboutissement d'une série de transformation pouvant se dérouler pendant plusieurs années, donc la cancérogénèse est un processus complexe multi-séquentiel conduisant une cellule de l'état sain à un état précancéreux et finalement à un stade précoce du cancer (Pincemail *et al.*, 1999). Depuis longtemps on associe le cancer et le type d'alimentation et de nombreux chercheurs ont étudié le rôle des nutriments dans le développement des cancers (El-Alfy *et al.*, 2013). Plus récemment des recherches expérimentales suggèrent que la gelée royale possède un effet anti-tumorale (Decloitre, 1993) empêchant l'évolution de la tumeur par la suppression d'hématopoïèse. Selon la durée du traitement et les doses administrées, la gelée royale prolonge la période de survie des cellules saines en les stimulant par les apalbumines qui induisent la libération du TNF- α par les macrophages qui agissent sur les cellules cancéreuses autant que facteur tumoral de nécrose permettant ainsi leur destruction et limitant l'installation des métastases (Bincoletto *et al.*, 2004 ; Majtàn *et al.*, 2006).

De plus , il à été démontré que le mécanisme de l'immunité contre les cancers cutanés est directement lié à l'acide 10 -hydroxy-2 décénoïque (10H2DA) contenu dans la gelée royale et qui a montré une action inhibitrice sur le facteur de croissance endothéliale vasculaire VEGF (vascular endothelial growth factor) avec une suppression de la prolifération et la migration des cellules tumorales ce qui conduit à l'inhibition de la vascularisation tumorale (Pavel *et al.*, 2011).

4. Effet de la gelée royale sur le système immunitaire

4.1. Effet sur les monocytes et les macrophages

Le test d'action de la gelée royale sur le système immunitaire chez des souris a montré une augmentation des cellules monocytaires qui permettait une immunorestitution

des fonctions des cellulaires immunitaires chez les souris irradiées et immunodéprimées. Cette action provient de l'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10-H2DA) ainsi que de certaines protéines telles que l'apalbumines qui améliorent la réponse immunitaire à médiation cellulaire et stimulent la phagocytose par des cellules phagocytaires mononucléaires. En effet l'apalbumines stimulent les macrophages péritonéaux murins à libérer le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (**Majtàn et al., 2006**). De plus, d'autres études ont également mis en évidence le rôle du 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA) dans le potentiel de la gelée royale à amplifier la réponse immunitaire des animaux normaux (**Sver et al., 1996**).

II.4.2. Effet sur les cellules lymphocytaires

L'impact de la GR sur l'immunité à médiation cellulaire lymphocytaire a été évalué chez les êtres humains chez lesquels il a été montré l'existence d'une augmentation des lymphocytes T, T auxiliaires et T- supresseurs dans le sang avec une diminution de l'immunité humorale estimée par la mesure du taux des anticorps (Ac) dans le sang et exprimée par la baisse des immunoglobulines de type IgA, IgG et IgM (**Bogdanov, 2006**). Cela pourrait être expliqué par l'action du 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10-H2DA) et d'autres acides gras qui se lient de manière sélective à la membrane cellulaire des lymphocytes B et par conséquent pourraient interférer avec la sécrétion d'anticorps par ces cellules (**Sver et al., 1996**).

De plus les résultats obtenus lors des études de la suppression des réactions allergiques par la gelée royale ont montré une amélioration des réponses des cellules Th1/Th2 (**Oka et al., 2001**).

L'étude de l'effet de l'acide 10 -hydroxy-2 - décénoïque (10-H2DA) sur la maturation et les fonctions des cellules humaines dérivées des monocytes dendritiques (moDCs) en culture a montré que le 10-H2DA stimule les lymphocytes T auxiliaires (Th1) et régule la réduction des réponses immunitaires de type Th2 (**Mihajlovic D et al., 2013**).

II.4.3. Effet sur les mastocytes et les éosinophiles

De nombreuses études ont montré que la gelée royale possède une activité immunostimulante et immunomodulatrice (**Gasic et al., 2007**). En effet, dans des situations allergiques des protéines contenues dans cette substance ont déterminées in vitro une inhibition de la production des diverses cytokines et d'anticorps telles que l'IL-2, IL-4, IFN- γ , IgE et l'IgG avec un retour des taux des éosinophiles à l'état normal et une

suppression de la libération de l'histamine par les mastocytes ce qui conduit à une réduction significative des symptômes chez les enfants souffrant d'hypersensibilité (**Bogdanov, 2006 ; Oka et al., 2001**).

II.4.4. Effet sur les cellules neutrophiles

L'effet anti-tumoral de la gelée royale a été testé chez les enfants souffrant de leucémies aiguës, après avoir reçus des doses de cette substance les patients manifestent un gain de poids et une amélioration de l'état général avec une augmentation des globules blancs et des neutrophiles, (**Bogdanov, 2006**). Tandis que Sver et al (1996) a été également observée une diminution significative du taux des polynucléaires neutrophiles chez les souris après le traitement par la gelée royale. Ces résultats suggèrent que la gelée royale avec ses composants exerce une activité différente sur les cellules immunitaires (**Mihajlovic et al., 2013**).

II.4.5. Effet sur les cellules dendritiques

Dans son étude Dzopalic *et al* (2011) ; Vucevic et al (2007) ont testé l'effet du 3,10-dihydroxy-décanoïque (3,10 DDA) isolé à partir de la gelée royale sur la maturation et les fonctions des cellules dendritiques dérivées de monocytes humains (moDCs). Les résultats obtenus ont montré que le 3,10 DDA stimule la maturation des moDCs à travers la régulation de l'expression des CD40, CD54, CD86 et CD1 et l'augmentation de leur potentiel allostimulateur en co-culture avec les cellules T CD4⁺ allogéniques. Les cellules dendritiques dérivées de monocytes humains (moDCs) traitées par le 3,10 – DDA ont amélioré leur production de l'IL-12 et IL-18 et stimulaient la production d'interféron γ en co-culture avec des cellules T CD4⁺ allogéniques par rapport aux moDCs de contrôle. Les chercheurs ont suggéré que la 3,10-DDA stimulait les Th1 polarisant la capacité des cellules dendritiques dérivées de monocytes humains *in vitro* ce qui pourrait être bénéfique pour les réponses immunitaires anti-tumorales et anti-virales.

Partie II : Etude expérimentale

I. Matériel et méthodes

Notre expérimentation à été réalisée pour sa majeure partie au niveau du laboratoire d'immunologie de l'université du 08 mai 1945, par ailleurs, les résultats relatifs à la formule de numération sanguine ont été fournis par un laboratoire d'analyses médicales privé.

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

Notre étude à été effectuée sur des souris blanches mâles et femelles en provenance de l'institut de pharmacologie expérimentale de la Wilaya de Constantine.

Les individus utilisés sont âgés de 4 - 8 semaines avec un poids corporel variant entre 24 et 28 g et un système immunitaire mature (**Figure 14**).

Ces animaux sont des mammifères de l'ordre des rongeurs qui partagent 99% de leurs gènes avec les humains.



Figure 14 : Matériel biologique (Souris blanche)

Conditions d'élevage

Les animaux sont élevés dans des cages en polypropylène qui sont nettoyées régulièrement, ces dernières sont constituées de copeaux qui sont changées chaque jour.

Les souris sont élevées dans des conditions caractérisées par une température et une photopériode naturelle et leur besoin alimentaire journalier est à base de pain rassis et d'eau (**Figure 15**).



Figure 15 : Conditions d'élevage des souris.

Les souris sont réparties en deux lots chacun contenant 4 souris :

- Lot témoin (T).
- Lot traité par la gelée royale (GR).

1.2. Gelée royale

Dans notre travail on a choisie le gelée royale sous forme de flacons buvables de 10 ml (**figure16**) et qui est commercialisée sous le nom de « gelphore ® ».



Figure 16 : Gelée royale (gelphore ®).

2. Méthodes

2.1. Protocole expérimental

En vue de réaliser nos essais, nous avons adopté le protocole expérimental qui se résume comme suit (**Figure17**) :

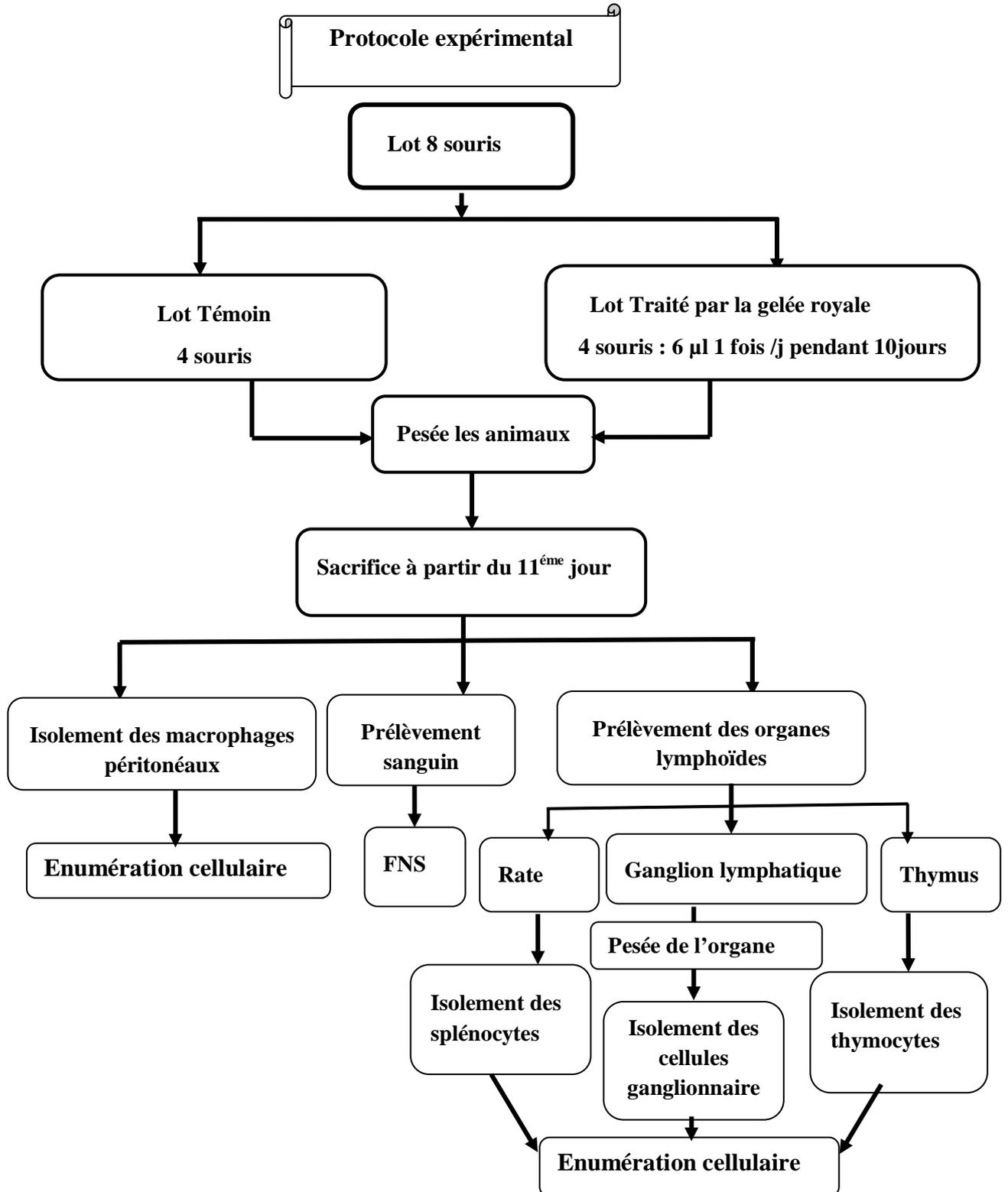


Figure 17 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental.

2.2. Traitement

Le traitement consiste en l'administration par voie orale de 6 μ l de gelée royale « gelphors[®] », le choix de la dose est tributaire du poids corporel de l'animal, ainsi chaque 50 kg sont équivalents à la prise de 10 ml de la gelée royale par jour, donc une souris pesant 28 g prendra quotidiennement une dose de 6 μ l et ce durant une période de 10 jours (**Figure18**).



Figure 18 : Traitement par la gelée royale.

A cet effet, nous avons reparti les souris en deux groupes de quatre individus : un lot témoin (T) et un lot traitée (GR) par la gelée royale. Le sacrifice (**Figure 19**) de l'ensemble des souris, précédé par la pesée des animaux, est réalisé après la fin de la durée du traitement pour chaque souris (11^{ème} jour), puis on procéda aux différentes analyses : prélèvement sanguin, isolement des organes et énumération cellulaire mais aussi la pesée des différents organes lymphoïdes.



Figure 19 : Sacrifice d'une souris.

2.3. Prélèvement sanguin

Après avoir égorgé l'animal une quantité de sang est prélevée et est recueillie dans des tubes à EDTA destinés à la réalisation de la FNS (formule numérique sanguine).

2.4. Prélèvement des macrophages péritonéaux

Afin d'effectuer cette opération, l'animal est tout d'abord déposé sur le dos puis son abdomen est essuyé avec de l'éthanol à 70 %, ensuite on procède à la réalisation d'une petite ouverture au milieu de l'abdomen juste au-dessous de la peau. Ensuite, une quantité de 5 ml de PBS (voir annexe) est injectée avec une seringue dans la cavité péritonéale. Après un léger massage, on prélève le liquide par aspiration (**Figure 20**) et ce dernier est placé dans un tube puis centrifugé à une vitesse de 1500 rotations par minute (rpm) pendant 5 minutes, cette étape est répétée 3 fois en ajoutant à chaque fois 5 ml de PBS au culot.

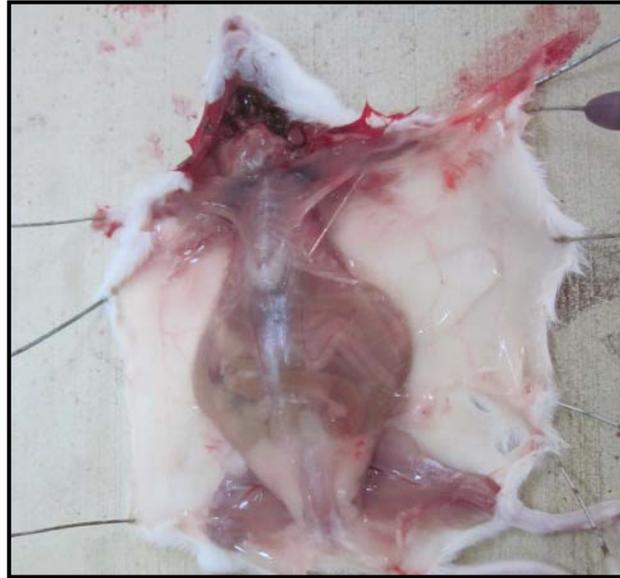


Figure 20 : Effet de l'injection de la PBS dans la cavité péritonéale

A la fin, la détermination du nombre des cellules dans la suspension cellulaire est réalisé après avoir dilué 100 μ l de cette dernière dans 900 μ l de bleu de trypan (voir annexe) et ensuite on passe au comptage des macrophages péritonéaux à l'aide de la cellule de Malassez.

Le nombre des macrophages péritonéaux par litre est calculé en utilisant l'équation suivante :

$$N = (n/v) f$$

Avec : N : Le nombre des cellules par litre.

n : Le nombre des cellules comptées.

v : volume de comptage par litre.

f : facteur de dilution.

Le pourcentage de viabilité est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Viabilité}(\%) = \frac{\text{nombre total des cellules} - \text{nombre de cellules mortes}}{\text{nombre total des cellules}} \times 100$$

2.5. Prélèvement des organes

Une fois le sacrifice des souris est réalisé, la rate, le thymus et le ganglion lymphatique sont prélevés puis pesés a l'aide d'une balance de précision.

2.5.1. Isolement des splénocytes

Après l'avoir pesé, la rate est déposée dans une boite de pétri contenant 3ml de PBS et est dégrasée de la graisse a l'aide de deux pinces (**Figure 21**).

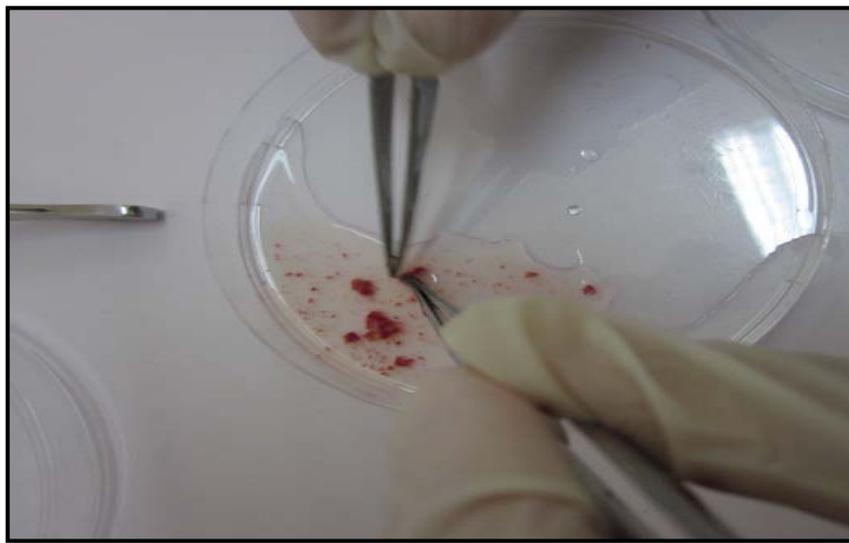


Figure 21 : Isolement des splénocytes.

La suspension cellulaire est ensuite placée dans un tube après avoir été filtrée sur de la gaze fixée sur un entonnoir puis centrifugée pendant 10 minutes à une vitesse de 1500 rotation / minute.

Le culot est remis en suspension dans 0,5 ml de PBS puis ajouté de 4,5 ml de solution de lyse (voir annexe) du globule rouge. Après une incubation de 10 minutes la suspension est ensuite centrifugée pendant 10 minutes à une vitesse de 1500 rotation /minute, après en ajout au culot 3 ml de PBS puis centrifugée, cette étape est répétée 3 fois en ajoutant au dernier culot 3 ml de PBS dont on a prélevé 100µl dans un tube contenant une quantité de 900µl de bleu de trypane, enfin une goutte de la solution obtenue est fixé sur une cellule de Malassez afin de déterminer le nombre des splénocytes dont le comptage se fait sous un microscope photonique.

2.5.2. Isolement des thymocytes

Après avoir réalisé l'ouverture du plastron thoracique, le thymus est retiré à l'aide de deux pinces fines, l'organe est ensuite déposé dans une boîte de pétri contenant 3 ml de PBS puis débarrassé de la graisse et enfin dilacérée sous une loupe binoculaire (**Figure 22**).



Figure 22 : Isolement des thymocytes.

La suspension cellulaire est filtrée dans un tube à l'aide d'une gaze fixée à un entonnoir puis centrifugée pendant 10 minutes à une vitesse de 15000 rotations /minute.

Le culot est remis en suspension dans 3 ml de PBS puis centrifugé pendant 10 minutes à une vitesse similaire à la précédente, cette étape est répétée 2 fois et à la fin le culot est repris dans 3ml dont on récupère 100 μ l qui seront remis dans un tube avec 900 μ l de bleu de trypane, enfin la numération des thymocytes est réalisée ainsi que le calcul du pourcentage de viabilité de ce type cellulaire.

2.5.3. Isolement des cellules du ganglion

Après avoir isolé le ganglion lymphatique inguinal, ce dernier est déposé dans une boîte de pétri contenant 3 ml de PBS puis débarrassé de la graisse sous une loupe binoculaire et est ensuite dilacéré (**Figure 23**), la procédure d'obtention des lymphocytes est identique à celle utilisée pour le cas des thymocytes.



Figure 23 : Isolement des cellules du ganglion lymphatique.

II. Résultats et discussion

II. Résultats et discussion

1. Variation du poids corporel des souris

Les résultats obtenus relatifs au poids des souris indiquent une légère augmentation par rapport aux témoins avec : $27.50 \pm 0,54$ g pour le lot traité et $26 \pm 0,20$ g pour le lot témoin (**Figure 24**).

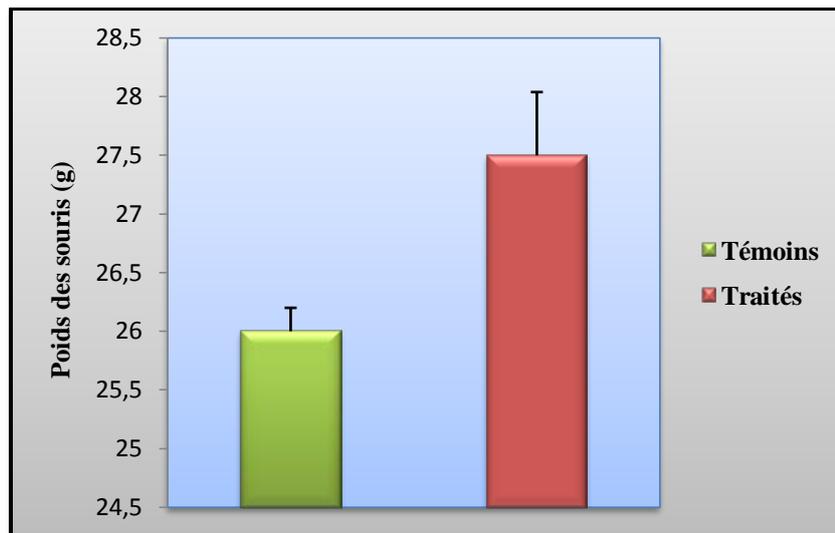


Figure 24 : Variation du poids corporel des souris.

Nos résultats concordent avec ceux signalés dans l'étude de Bogdanov (2011) qui révèlent également une augmentation du poids corporel chez les nouveaux nés et les enfants ayant reçue des doses de la gelée royale et dont l'âge est compris entre 1 et 3 ans.

2. Variation du nombre des macrophages péritonéaux

Les résultats illustrés dans la figure 25 indiquent une élévation significative du nombre des macrophages chez les souris traitées par rapport aux témoins avec des valeurs respectives de $38,5 \pm 3,79 \times 10^9$ cellule / μ l et $25,25 \pm 1,71 \times 10^9$ cellule / μ l.

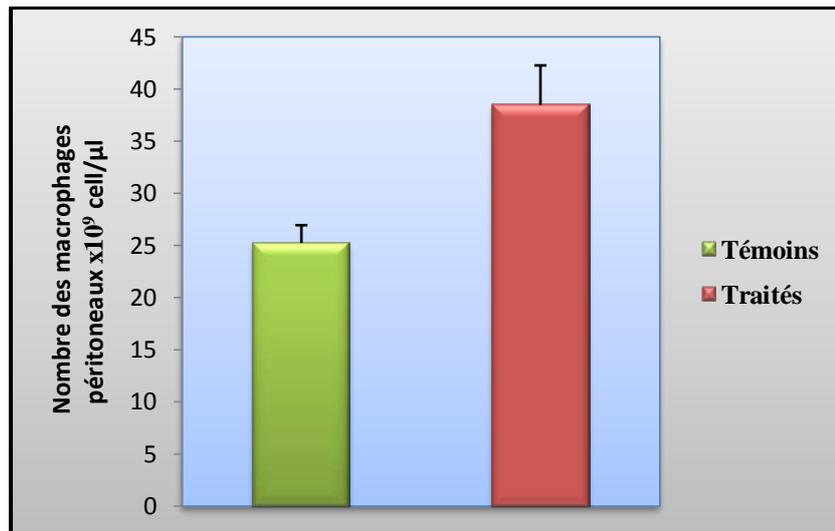


Figure 25 : Variation du nombre des macrophages péritoneaux.

Nos résultats sont en accord avec les constatations de Majtàn et al (2006) qui ont démontré que les apalbomines contenues dans la gelée royale induisent une stimulation des macrophages péritoneaux chez le model murin.

3. Effet de la gelée royale sur le poids des organes lymphoïdes

Le poids des différents organes lymphoïdes enregistré chez les lots traités et témoins montre une différence entre les deux séries.

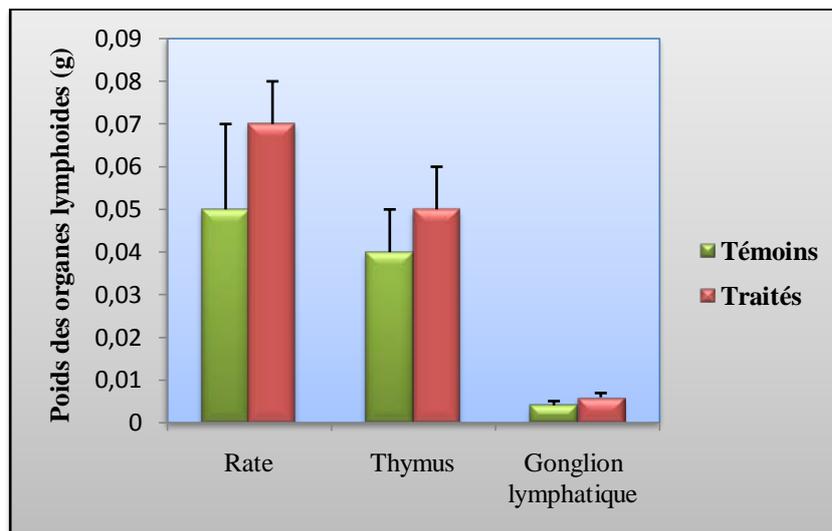


Figure 26 : Variation du poids de la rate, du thymus et du ganglion lymphatique.

Concernant le poids de la rate, les résultats représentés dans la figure 26 illustrent une augmentation significative chez le lot traité avec la gelée royale par rapport au lot témoin avec GR : $0,07 \pm 0,01$ g et T : $0,05 \pm 0,02$ g respectivement.

Pour ce qui est du thymus, une hausse du poids a été également notée entre la série témoin (**Figure 26**) et traitée (T : $0,04 \pm 0,01$ g ; GR : $0,06 \pm 0,01$ g).

De même pour la masse ganglionnaire, une élévation (**Figure 26**) du poids est constatée chez les souris traitées par rapport aux témoins (GR : $0,006 \pm 0,001$ g ; T : $0,0041 \pm 0,001$ g).

De plus, les résultats obtenus révèlent que l'augmentation remarquable notée pour le poids des organes lymphatique est plus prononcée pour la rate, notre constat est en accord avec les études réalisées par Bogdanov (2011) ; Kurkure et al (2000) qui affirment une augmentation significative du poids la rate et du thymus avec l'existence d'une population lymphocytaire dense dans les tissus concerné.

Par contre nos résultats s'opposent avec ceux confirmés par Sver et al (1996) qui a observé une hausse plus marquée du poids du ganglion lymphatique inguinale ainsi que le nombre des cellules au niveau de ce dernier. Cette différence est probablement due à la voie d'administration de la gelée royale (vois orale) qui diffère de celle utilisée par cet auteur (à proximité du nœud lymphatique inguinale).

4. Effet de la gelée royale sur le nombre des splénocytes, thymocytes et les cellules ganglionnaires

La variation du nombre des splénocytes, thymocytes et des cellules du ganglion est compatible avec celle obtenue pour le poids des organes lymphatiques (**Figure 27**).

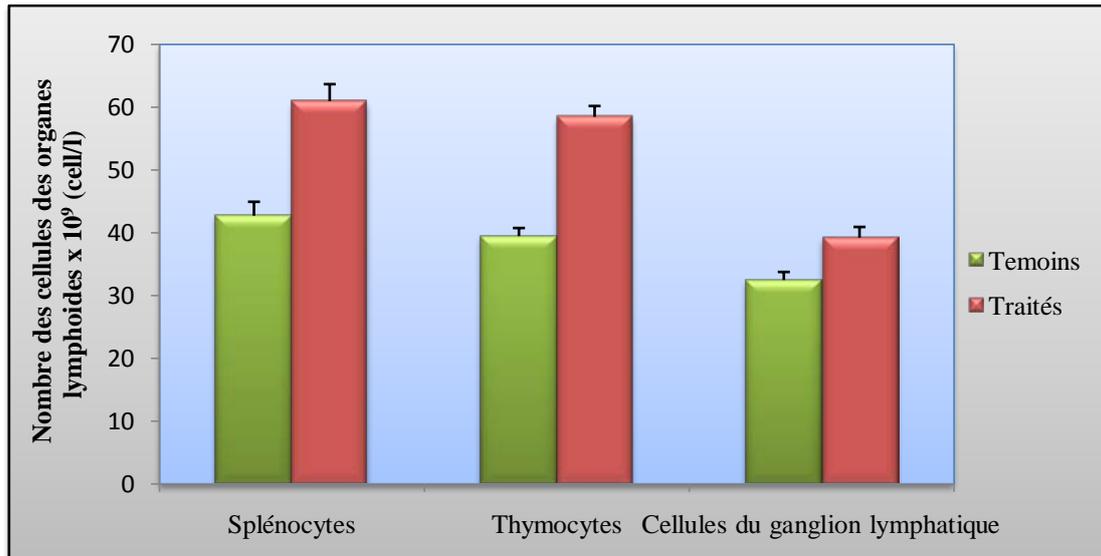


Figure 27 : Variation du nombre des splénocytes, thymocytes et des cellules ganglionnaires.

Les résultats mentionnés dans la figure 27 révèlent une remarquable augmentation du nombre des splénocytes chez les souris traitées par la gelée royale par rapport aux témoins (GR : $61 \pm 2,71 \times 10^9$ cell/L ; T : $42,75 \pm 2,22 \times 10^9$ cell/L).

Une constatation similaire (**Figure 27**) est enregistrée pour les thymocytes dont le nombre a augmenté significativement chez le lot traité comparativement au lot témoin (GR : $58,5 \pm 1,29 \times 10^9$ cell/L ; T : $39,5 \pm 1,73 \times 10^9$ cell/L).

De manière identique, les cellules ganglionnaires marquent un accroissement (**Figure 27**) de leur nombre (GR : $39,25 \pm 1,71 \times 10^9$ cell/L) par rapport au lot témoin (T : $32,5 \pm 1,29 \times 10^9$ cell/L).

L'augmentation du nombre des splénocytes, des thymocytes et des cellules ganglionnaires ainsi que le poids des organes lymphoïdes s'expliquerait par le fait que ces organes sont le siège de stockage et d'interactions entre les cellules immunitaires qui migrent du sang vers ces organes sous l'influence stimulante de la gelée royale.

De plus, il a été démontré que la gelée royale inhibe la réponse immunitaire humorale et active l'immunité à médiation cellulaire ce qui pourrait interpréter l'augmentation des lymphocytes T qui sont originaires des thymocytes interprétant ainsi l'augmentation du poids du thymus et sa population cellulaire (Sver *et al.*, 1996).

5. Effet de la gelée royale sur les cellules sanguines

5.1. Variation du taux des cellules lymphocytaires

D'après les résultats mentionnés dans la figure 28 on remarque que les animaux traités par la gelée royale ont présenté une forte augmentation du taux des lymphocytes par rapport aux souris non traités (GR : $72,02 \pm 3,14$ % ; T : $67,57 \pm 2,11$ %).

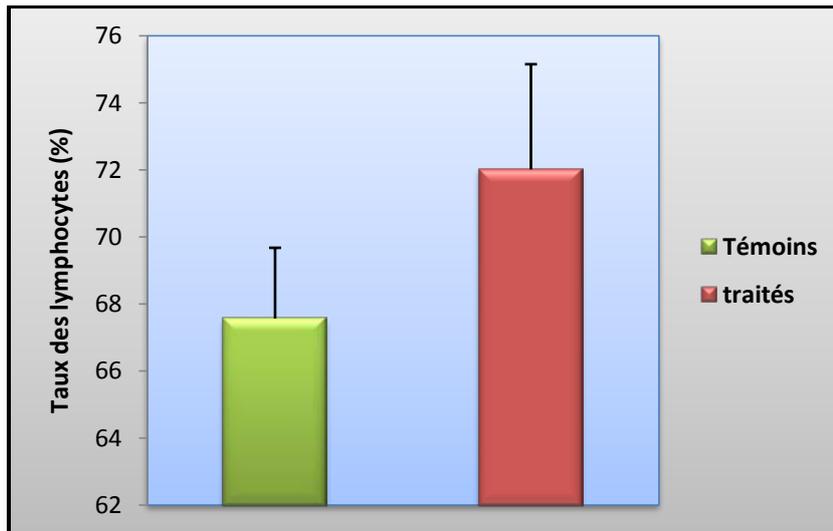


Figure 28 : Variation du taux des lymphocytes.

En effet, le test de l'action de la gelée royale sur l'immunité à médiation cellulaire chez des sujet humains a montrer une élévation considérable des lymphocytes T dans le sang au bout de 21 jours du traitement alors que l'immunité humorale a exprimé une diminution évaluée par la mesure du taux des Ac sanguins (Bogdanov, 2006).

5.2. Variation du taux des cellules monocytaires

La figure 29 représente la variation du taux des monocytes qui montre une augmentation dans le sang chez les souris traitées par rapport aux témoins (GR : $15,62 \pm 3,53$ % ; T : $10,13 \pm 2,65$ %).

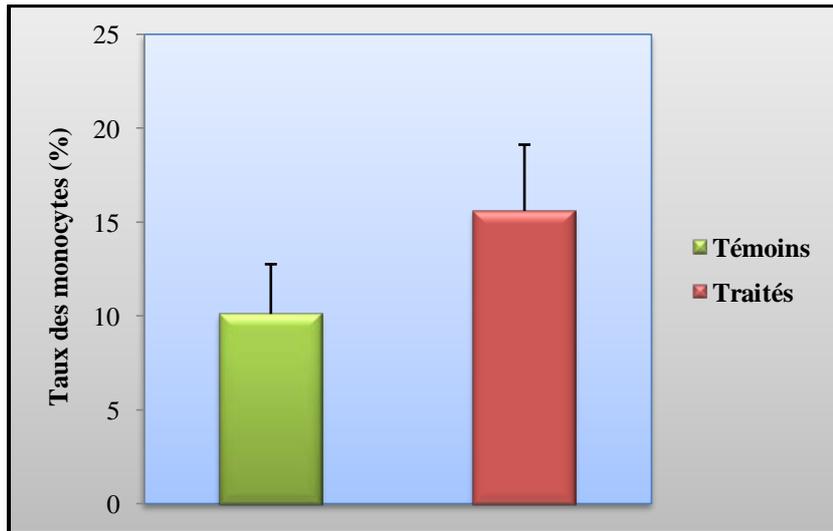


Figure 29 : Variation du taux des monocytes.

Nos résultats sont appuyés par ceux obtenus par Sver et al (1996) qui ont souligné une augmentation du taux des cellules monocytaires circulantes chez des souris après administration de la gelée royale, cette élévation provient de l'acide 10-HDA ainsi que certaines protéines de la GR qui améliorent la réponse immunitaire à médiation cellulaire en stimulant la phagocytose par des cellules phagocytaires mononucléaires.

II.5.3. Variation du taux des neutrophiles

Le résultat mentionné dans la figure 30 révèle une baisse du taux des neutrophiles chez les souris traitées par rapport aux témoins (GR : $16,51 \pm 3,00$ % ; T : $22,31 \pm 4,14$ %). Ce résultat est compatible avec les résultats de l'étude de Sver et al (1996). Cette diminution peut être due à la présence de certaines molécules inhibitrices dans la gelée royale qui pourraient influencer la fonction sélective de la production cellulaire dans la moelle osseuse. Ces molécules ayant un effet négatif sur les cellules granulocytaires (neutrophiles) qui se manifeste par la réduction de leur nombre dans le sang mais de ces dernière le mécanisme d'action sur ce type cellulaire n'est pas encore élucidé (Mannoor *et al.*, 2008).

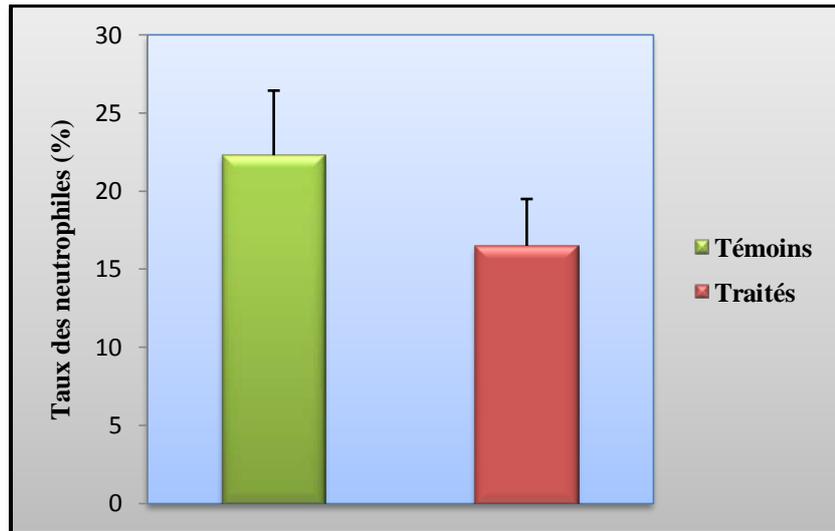


Figure 30 : Variation du taux des neutrophiles.

5.4. Variation du nombre des leucocytes

Les souris ayant subits un traitement par une dose de 6 μ l de gelée royale, présentent une augmentation du nombre des leucocytes dans le sang (**Figure 31**) par apport aux témoins (GR : $4,58 \pm 1,08 \times 10^3$ cell/ μ L ; T : $3,71 \pm 0,47 \times 10^3$ cell/ μ L).

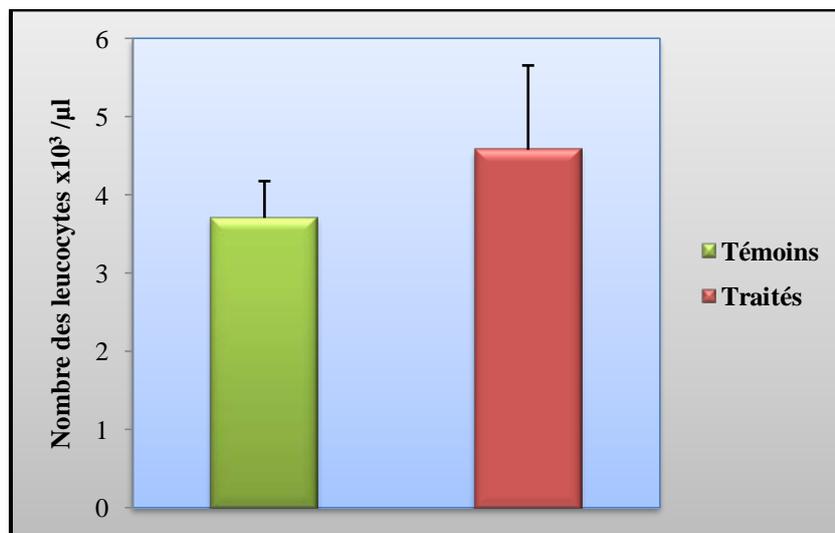


Figure 31 : Variation du taux des leucocytes.

Notre résultats s'homogénise avec celui avancé par Sver et al (1996) qui a affirmé que l'immunisation des souris traitées par la gelée royale pourrait être attribuée à l'activation sélective des sous-ensembles leucocytaires.

De même Kurume et al (2000) a évalué le rôle immunomodulateur possible de gelée royale administrée par voie orale chez les poussins, chez lequel un nombre plus élève de leucocytes sanguins totaux a été observé dans le groupe traité.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Dans notre présent travail nous avons tenté de contribuer à l'étude de l'effet de la gelée royale sur le système immunitaire et les données obtenues montrent chez le modèle animal une action stimulante notamment sur la réponse cellulaire.

Les résultats obtenus montrent une augmentation du nombre des splénocytes, thymocytes et des cellules du ganglion lymphatique proportionnelle avec l'élévation du poids de la rate, du thymus et du ganglion lymphatique inguinale mais aussi une élévation important du taux des macrophages péritonéaux dont l'explication serait la migration des monocytes du sang vers ces sites.

En outre un accroissement a été remarqué concernant les lymphocytes et les monocytes circulants et cela peut être du à l'action stimulatrice sur ces cellules originaire de la gelée royale.

Enfin, nos résultats ont montré que la gelée royale possède une activité immunostimulant très puissante in vitro et cela devrait confirmer la pertinence de cet immunomodulateur potentiel dans l'amélioration des différentes fonctions immunitaires et la résistance aux maladies.

Nous somme toutefois convaincues que notre initiative mérite d'être approfondie et ce par le développement des axes suivants :

Réaliser la purification des composants actifs de la gelée royale et déterminer avec exactitude son action sur le système immunitaire.

Effectuer des tests immunologiques afin de mieux définir l'effet de la gelée royale sur la réponse immunitaire humorale.

Entreprendre des études sur l'activité thérapeutique de la gelée royale sur les maladies incurables telles que le cancer, les maladies auto-immunes et les allergies.

Résumés

Résumé

Le système immunitaire est un ensemble d'éléments qui interagissent entre eux de façon coordonnée, hiérarchisée et intégrée dans l'organisme pour assurer sa fonction qui est l'élimination des substances étrangères ou des agents infectieux auxquels il est exposé mais aussi ses propres constituants altérés.

La gelée royale est un élément nutritionnel qui contient des molécules biologiquement actives qui améliorent l'immunité de l'organisme grâce à leurs caractéristiques immunologiques.

Dans notre approche, nous avons tenter de déterminer les effets de la gelée royale, qui a été administrée par voie orale, sur les composants du système immunitaire et les résultats obtenus affirment son effet immunomodulateur sur l'immunité.

Mots clés : Système immunitaire, Gelée royale, Immunomodulateur.

Abstract

The immune system is a set of elements which interact between them in a coordinated way, hierarchical and integrated in the organization to provide its function, which is the elimination of the foreign substances or the infectious agents to which it is exposed but also its own faded components.

The royal jelly is a nutritional element which contains biologically active molecules that improve the organism immunity of the organization thanks to their immunological characteristics.

In our approach, we tried to determine the effects of the royal jelly, which was administrated by oral way on the components of the immune system and the cobtained results affirm its immunomodulator effect on immunity.

Keywords: Immune system, royal Jelly, Immunomodulateur.

ملخص

الجهاز المناعي هو مجموعة من العناصر التي تتفاعل فيما بينها بطريقة متناسقة ومتكاملة في الجسم لأداء وظيفتها أو العوامل المعدية التي يتعرض لها، ولكن أيضا عناصر الذات الغريبة والمتمثلة في القضاء على المؤثرات الخارجية المتغيرة.

غذاء ملكات النحل هو عنصر تغذية مهم يحتوي على جزيئات نشطة بيولوجيا و التي تعزز حصانة المناعة للجسم بفضل خصائصه المناعية.

في نهجنا، حاولنا تحديد آثار غذاء ملكات النحل الذي يؤخذ عن طريق الفم على مكونات النظام المناعي و النتائج التي المناعية الحصانة تأثير المادة على تحصلنا عليها تؤكد

الكلمات الرئيسية: الجهاز المناعي، غذاء الملكات، المعدلات المناعية.

Référence Bibliographique

Référence bibliographique

- Ballot-flurin C. (2009) :** Les bienfaits de l'apithérapie. *Eyrolles*. USA, p13.
- Ballot-flurin C. (2009) :** Miels et gelée royale : leur origine, leur nature, leur composition et leurs propriétés reconnues. *Phytothérapie* .7: 87–90.
- Bilikova K., Wu G. & Simùth J. (2001) :** Isolation of a peptide fraction from honeybee royal jelly as a potential antifoulbrood factor. *Apidologie*. 32 : 275–283.
- Bincolettoet C., Eberlin S ., Figueiredo C .A.V ., Luengo M.B. & Queiroz M.L.S. (2004) :** Effects produced by royal jelly on haematopoiesis: relation with host resistance against ehrlich ascites tumour challenge. *International Immunopharmacology* . 10 (5) 679–688.
- Bogdanov S. (2011) :** Royal jelly, Bee brood: composition, health, medicine-A Review *Bee Product Science*. (1) :1- 33.
- Bogdanov S ., Gallmann P., Stangaciu S. & Cherbuliez T . (2006) :** Produit apicoles et sante. *Station de recherche Agroscope Liebefeld-Posieux ALP*. 33 (26) : 1-33.
- Burmester G. & Pezzuto A. (2000) :** Atlas de poche d'immunologie. *Médecine-Science Flammarion*. Paris. 316p.
- Buttstedt A., Robin F., Moritz A. & Erler S. (2013) :** Origin and function of the major royal jelly proteins of the honeybee (*Apis mellifera*) as members of the *yellow* gene family. *Cambridge Philosophical Society*. 2 (1) : 000-000.
- Bylka W., Mathawska I. & Pilewski N. A. (2004):** Natural flavonoid as antimicrobial agents. *Journal of the American Nutraceutical Association*. 7(2) : 24-26.
- Campabell N. & Reece J. (2007) :** Biologie: 7^{ème} édition. *Pearson Education*. Etats-Unis. 1334p.

Canu A. & Petre F. (2001) : Le préparateur en pharmacie –dossier 4. Microbiologie-immunologie. *Technique & Documentation* .Paris. 115p.

Chapel H. (2004) : Immunologie clinique : De la théorie à la pratique avec cas clinique. *De Boeck*. Bruxelles. 358p.

Chatenoud L. & Bach J.F. (2012) : Immunologies. 6^{ème} édition. *Lavoisier*. Paris. 469p.

Cohen J.M. (2012) : Le grande livre aliment sante. *Eyrolles*. Paris. 824p.

Cowan M. (1999) : Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 12 (4) : 564-570.

Decloitre F. (1993) : Impact des facteurs alimentaires sur les mécanismes de la cancérogénèse : bases d'une prévention des cancers par l'alimentation. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.*, **28** (2) : 85-95.

Deepti J., Deepak T. N., Swaminathan J.G., Abraham E. G., Nagaraju J. & Dinakar M. S. (2001) : Structure of the Induced Antibacterial Protein from Tasar Silkworm, *Antheraea mylitta* Implications to molecular evolution. *Journal of Biological Chemistry*. 44 (2) : 41377–41382.

Domerego R., Gaelle I. & Blanchard C. (2007) : Les remèdes de la ruche : Miel, Pollen, Propolis, Gelée royale. *Editons Alpen*. Paris. 73p.

Drapeau M. D., Albert S. & Kucharski R. (2006) : Evolution of the Yellow/Major Royal Jelly Protein family and the emergence of social behavior in honeybees. *Genome Research*. (16) : 1385-1394.

Dzopalic T., Vucvic D., Tomic S., Djokic J., Chinou I., Colic M . (2011) : 3,10-Dihydroxy-decanoic acid, isolated from royal jelly, stimulates Th1 polarising capability of human monocyte-derived dendritic cells. *Food Chemistry*. 126 (3) : 1211-1217.

El-Alfy N.Z., Isa M., Mahmoud M.F. & Emam A. (2013) : The protective role of the royal Jelly against histological effects of endoxan drug on the testis of the male albino mice. *New York Science Journal*. 6 (1) : 96-101.

El-Gamal Y.M., Elmasry O.A., El-Ghoneimy D.H. & Soliman I.M. (2011): Immunomodulatory effects of food. *Journal Pediatr Allergy Immunol*. 9 (1):3-13.

Espenosa E. & chillet P. (2006) : Immunologie. 4^{ème} édition. *Ellipses*. Paris. 432p

Ferry N. (2007) : Cours de Biologie humaine. 2^{ème} édition. *De Boeck*. Paris. 287p.

Fujiwara S., Imai J., Fujiwara M., Yaeshima T., Kawashima T. & Kobayashi K. (1990): Primary structure of royalisin: Purification and determination of the A potent antibacterial protein in royal jelly. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 265 (19) : 11333-11337.

Gasic S., Vucevic D., Vasilijic S., Antunovic M., Chinou L. & Colic M. (2007) : Evaluation of the immunomodulatory activities of royal jelly components in vitro. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. (29) : 521–536.

Gharbi M. (2011) : Les produits de la ruche : Origines - fonctions naturelles – composition propriétés thérapeutiques apithérapie et perspectives d’emploi en médecine vétérinaire. Thèse de doctorat en médecine pharmacie, Université Claude-Bernard, France. 2049p.

Guirand.J.P. (2012) : Microbiologie alimentaire. *Dunod*. Paris. 651p.

Guy G. & papo T.H. (2000) : Immunologie. *Dion*. Paris. 516p.

Han B., Li C., Zhang L., Fang Y., Feng M. & Li J. (2011) : Novel Royal Jelly Proteins Identified by Gel-Based and Gel-free Proteomics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.(59) : 10346–10355.

Janeway C.A., Travers P., Walport M. & Shalomchik M.J. (2003): Immunobiologie. 2^{ème} édition. *De Boeck*. Paris. 1137p.

Jerome j.p., Jameset T.S. & Stephen L. (2004) : Microbiologie : Cours et questions de révision. *Dunod*. Paris. 891p.

Kimura M., Kimura Y., Tsumura K., Okihara K., Sugimoto H., Yamada H. & Yonekura M. (2003) : 350-kDa royal jelly glycoprotein (apisin), which stimulates proliferation of human monocytes, bears the beta 1-3galactosylated N-glycan: Analysis of the N-glycosylation site. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 67 (9) : 2055-2058.

Kindt T.J., Goldsby R.A., Osborne B.A. & Fridman K. (2008) : Immunologie le cours de Janis Cuby: 6^{ème} édition. *Dunod*. Paris. 684p

Kohno K., Okamoto I., Sano O., Arai N., Iwaki K., Ikeda M., Kurimoto M. (2004) : Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 68(1) : 138-45.

Kurkure N.V., Kognole S.M., Pawar S.P., Ganorkar A.G., Bhandarkar A.G., Ingole V.C & Kalorey D. (2000) : Effect of royal jelly as immunomodulator in chicks. *Journal of Immunology and Immunopathology*. 2 (1/2) : 84-87.

Lesavare P. & Bache J. (1980) : Place de l'immunostimulation dans la thérapeutique anti-infectieuse. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* (3) : 391-106.

Majtán J., Kováčova E., Bláliková K. & Simůth J. (2006) : The immunostimulatory effect of the recombinant apalbumin 1–major honeybee royal jelly protein–on TNF α release. *International Immunopharmacology*. (6) : 269– 278.

Mal D. (2005) : Immunologie aide mémoire. *De Boeck*. England. 141p.

Mal D., Brostoff J., Roth D.P & Roitt I. (2007) : Immunologie. *Elsevier*, Chine. 624p.

Mannoor M.K., Tsukamoto M., Watanabe H., Yamaguchi K., & Sato Y., (2008).

The efficacy of royal jelly in the restoration of stress –induced disturbance of lymphocytes and granulocytes .*Biomedical Research*,19 (2) :69-77 .

Mihajlovic D., Rajkovic I., Chinou I. & Colic M. (2013) : Dose-dependent immunomodulatory effects of 10-hydroxy-2-decenoic acid on human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of functional foods*. 5 : 838 –8 4 6.

Nixdorff K. (2005) : À l'attaque du système immunitaire. *Forum du désarmement*. 3 : 30-40.

Oka H., Emori Y., Kobayashi N., HayashiY. & Nomoto K. (2001) : Suppression of allergic reactions by royal jelly in association with the restoration of macrophage function and the improvement of Th1/Th2 cell responses. *International Immunopharmacology*. 526 (1) : 521–532.

Okamoto I., Taniguchi Y., Kunikikata T., Kohno K., Iwaki K., Ikeda M. & Kurimoto M. (2003) : Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life Sciences*. 73 (16) : 2029-2045.

Paraham P. (2003) : Le système immunitaire. *De Boeck*. Paris. 407p.

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

Peter D.J., Seamus J.M ., Dennis R.B. & Ivan M.R. (2008) : Fondamental de l'immunologie. *De Boeck*. Bruxelles.465p

Pincemail J., Meurisse M., Imet R. L. & Defraigne J. O. (1999) : Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Vaisseaux, coeur, poumons*. 4 (4) :000-000.

Prescott L.M., Harley J.P., Klein D.A. (2010) : Microbiologie : 2^{ème} édition. *De Boeck*. Paris, 1137p.

Ramadan M.F. (2011) : Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *Animal, Science and Biotechnologies*. 44 (2) :108-118.

Raven P., Johnson L., losos G. & singer S. (2007) : Biologie. *De Boeck*. France. 1250p.

Revillard. (2001) : Immunologies 4^{ème} édition. *De Boeck*. Espagne.595p.

Rombauts K., Vlietinck E.A. & Finoulst M. (2013) : Les Complément alimentaires au cours du traitement du cancer. *Reliable cancer thérapies*. 1 :1-18.

Sabatini A. G., Marcazzan G., Caboni M. F., Bogdanov S. & Almeida -Muradian L. B. (2009) : Quality and standardisation of royal jelly. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. 1(1) : 1-6.

Schmitzová J., Kludinya J., Alberta S., Schroiderb W., Schreckengostc W., Hanesa J., Jùdovava J. & Simùth J. (1998) : A family of major royal jelly proteins of the honeybee *Apis mellifera* L. *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences*. 54 : 1020–1030.

Seignalet J. & Joyeux H. (2004) : L'alimentation ou la troisième médecine 5^{ème} édition refondue et augmentée. *Ecologies human*. Paris. 658p.

Sherwood L.M., Willey J.M. & Woolverton C.H. (2010) : Microbiologies: 3^{ème} édition. *De Boeck*. Bruxelles. 1136p.

Simùth J. (2001) : Some properties of the main protein of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *Apidologie*. 32 (1) : 69-80.

Stephen. D. & bresnick. (2004) : En bref biologie *.De Boeck*. Bruxelles. 151,156p

Sver L., Orsoli N., Tadic Z., Njari B. & Valpoti I. (1996) : A royal jelly as a new potential immunomodulator in rats and mic. *Comp Immun. Microbiol infect Dis.* 19(1): 31-38.

Van-Toor R.F, (2006) : Producing royal jelly: Guide for the commercial and hobbyist beekeeper. *Bassdrum Books.* New Zealand.10p.

Vucevic D., Melliou E., Vasilijic S., Gasic S., Ivanovski P ; Chinou I. & Colic M. (2007) : Fatty acids isolated from royal jelly modulate dendritic cell-mediated immune response in vitro. *International Immunopharmacology.* 7 : 1211–1220.

Wytrychowski M., Chenavas S., Daniele G., Casabianca H., Batteau M.,Guibert S.& Brion B. (2013) : Physicochemical characterisation of french royal jelly: Comparison with commercial royal jellies and royal jellies produced through artificial bee feeding. *Journal of Food Composition and Analysis* (29) : 126–133.

Webographie

[1] **Estelle D.** La moelle-osseuse.

http://www.encryptendtbn3.gstatic.com/images?q=tbn:And9GcRUaSZmzuQBCRXuvIQcg4YmEAMNWSvZ_dh41cSuGjp1x9YPK9ib. (Consulte-le : 22/03/2014).

[2] **Anonyme.** Lymphome Canada. Système lymphatique.

« http://www.lymphoma.ca/fr/le-lymphome/lymphoma*101/le-cancer-en-quelques-mots/le-système-lymphatique ». (Consulte-le : 23/03/2014).

[3] **Donadieu Y.** Blog de la beauté, santé et bien-être bio La gelée royale : une curiosité biologique et une substance naturelle parfaite.

« <http://www.museedelabeille.fr/wp-content/uploads/2011/02/gelee-royale-2.jpg> »

(Consulte-le : 05/04/2014).

Annexe

Solutions utilisées

Protocole de préparation de la solution du PBS :

L'obtention de la solution de PBS nécessite une préparation préalable d'une solution d'HCl et d' NaOH.

- Préparation du NaOH :
NaOH : 0.4g.
Eau distillée : 100ml.
- Préparation d'HCl :
HCl : 0,93ml.
Eau distillée : 90.7ml.
- Pour la solution de PBS :

Na Cl	9g	} sont dissous dans une 1L Eau distillée.
Na ₂ HPO ₄	1.09g	
Na H ₂ PO ₄	0.32g	

Pour ajustée le pH de cette solution à 7.2, les solutions du NaOH et HCL sont utilisées.

Protocole de préparation du bleu de trypan :

Mettre 0.2 g du bleu de trypan dans 100 ml d'eau distillée et agiter à l'aide d'un agitateur magnétique puis filtrer ce mélange sur un papier whatman N°2.

Protocole de préparation de la solution de lyse :

Mettre 0.83 g du NH₄Cl dans 100 ml d'eau distillée puis agiter à l'aide d'un agitateur magnétique et enfin filtrer ce mélange sur un papier whatman N°2.

Résumé

Le système immunitaire est un ensemble d'éléments qui interagissent entre eux de façon coordonnée, hiérarchisée et intégrée dans l'organisme pour assurer sa fonction qui est l'élimination des substances étrangères ou des agents infectieux auxquels il est exposé mais aussi ses propres constituants altérés.

La gelée royale est un élément nutritionnel qui contient des molécules biologiquement actives qui améliorent l'immunité de l'organisme grâce à leurs caractéristiques immunologiques.

Dans notre approche, nous avons tenter de déterminer les effets de la gelée royale, qui a été administrée par voie orale, sur les composants du système immunitaire et les résultats obtenus affirment son effet immunomodulateur sur l'immunité.

Mots clés : Système immunitaire, Gelée royale, Immunomodulateur.

Abstract

The immune system is a set of elements which interact between them in a coordinated way, hierarchical and integrated in the organization to provide its function, which is the elimination of the foreign substances or the infectious agents to which it is exposed but also its own faded components.

The royal jelly is a nutritional element which contains biologically active molecules that improve the organism immunity of the organization thanks to their immunological characteristics.

In our approach, we tried to determine the effects of the royal jelly, which was administrated by oral way on the components of the immune system and the cobtained results affirm its immunomodulator effect on immunity.

Keywords: Immune system, royal Jelly, Immunomodulateur.

ملخص

الجهاز المناعي هو مجموعة من العناصر التي تتفاعل فيما بينها بطريقة متناسقة ومتكاملة في الجسم لأداء أو العوامل المعدية التي يتعرض لها، ولكن أيضا الغريبة وظيفتها والمتمثلة في القضاء على المؤثرات الخارجية عناصر الذات المتغيرة.

غذاء ملكات النحل هو عنصر تغذية مهم يحتوي على جزيئات نشطة بيولوجيا و التي تعزز حصانة المناعة للجسم بفضل خصائصه المناعية.

في نهجنا، حاولنا تحديد آثار غذاء ملكات النحل الذي يؤخذ عن طريق الفم على مكونات النظام المناعي و النتائج المناعية الحصانة تأثير المادة على التي تحصلنا عليها تؤكد

الكلمات الرئيسية: الجهاز المناعي، غذاء الملكات، المعدلات المناعية.