La Gelée Royale: entre mythe et realité – entre remède et médicament

Dr. Cristina Mateescu

Président

Commission Scientifique d'Apithérapie d'APIMONDIA

Institute Nationale de Recherche et Developpement pour les Bioresources Alimentaires

Historique de l'usage de la gelée royale... Asie

Les souverains de la Chine antique attribuaient à la gelée royale le pouvoir d'assurer la **longévité** et la **vigueur sexuelle**. A l'époque, seuls les riches chinois pouvaient se la procurer au vue de sa rareté.

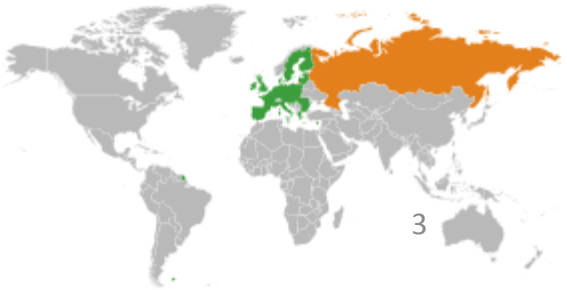
Elle est devenue réellement populaire auprès les Chinois depuis les années 70 à 80.

En médicine traditionnelle chinoise, la gelee royale est considérée comme **un tonique** en cas de carence du **Yin.**

Au Japon, on la consomme dans les ***genki***, des boissons tonifiantes.

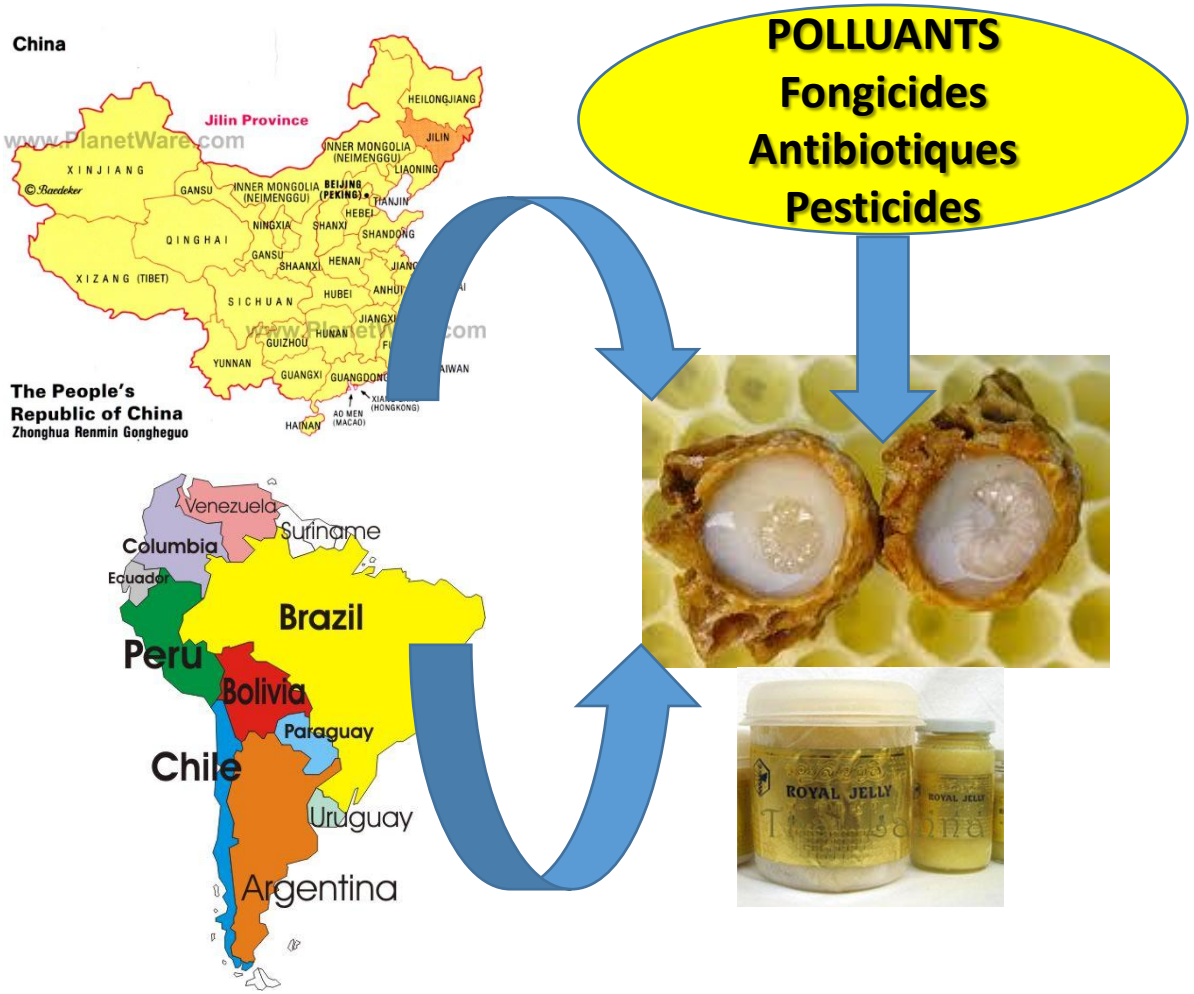
Historique de l’usage de la gelée royale... Europe

- Tradition populaire similaire en Europe de l’Est et en Russie.
- En Russie, la **gelée royale est considérée comme un adaptogène**.
- En 1931 le prix Nobel allemand de chimie, **Friedrich Bergius** est chargé d’analyser la gelée royale. Il abandonne la recherche mais la consomme et observe un **grand dynamisme physique et sexuel.**
- En 1938, le père **Boyer de Belvefer -** une étude scientifique et méthodique
- **Le Pape Pie XII** avait perçu un **effet rapide restaurateur** et **renforçant** (Dr. Galleazzi)
- **la gelée royale** commence à être commercialisée partout dans le monde avec grand succès.



Producteurs de gelee royale

- La Chine
- l'Amérique du sud.
- La gelée royale importée peut-être chargée de polluants.
- Examens bactériologiques sérieux pour vérifier que le produit importé est saine.



Royal jelly is harvested from bee queen cells with 3-5 days old larvae.

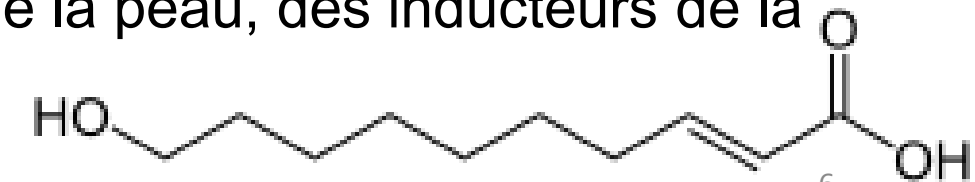
Composition nutrionnelle de la gelée royale

Table 2 Suggestion for composition criteria of royal jelly
(according to Sabatini et al., 2007, submitted for publication)

	Fresh (*)	lyophilized
Water g /100 g	60 – 70	< 5
Lipids g /100 g	3 – 8 (4-8)	8 – 19
10-Hydroxy-2-decenoic acid g /100 g	> 1,4 (1.4-6)	> 3,5
Protein	9 – 18	27 – 41
Fructose + glucose+ sucrose g /100 g	7 – 18 (11-23)	-
Fructose g /100 g	3 – 13	-
Glucose g /100 g	4 - 8	-
Sucrose g /100 g	0,5 – 2,0	-
Ash g /100 g	0,8 - 3,0	2 – 5
pH	3,4 - 4,5 (3.5-4.1)	3,4 – 4,5
Acidity (ml 0.1N NaOH/g)	3,0 - 6,0	-
Furosine (mg/100g protein)	< 50* (-)	-

Composition nutrionnelle de la gelée royale

- **10 HDA** (acide 10-hydroxy-2-décénoïque) 2 – 5% de la masse de la g.r.
- Les 2% d'acide 10–hydroxy–2–décanoïque (10-2 HDA), correspondent à acide gras ayant la propriété de freiner le **vieillissement de l'organisme**.
- Cet acide gras **N'EXISTE QUE DANS LA GELÉE ROYALE**!!!
- C'est un des composants peu connu de la gelée royale que l'on qualifiait autrefois de « Facteur R ».
- « Facteur R » signifie : **Facteur de Rajeunissement**.
- Les lipides dans la gelée royale: médicaments préventifs et de soutien avec beaucoup de fonctionnalités : inhibiteurs potentiels de la croissance du cancer, des modulateurs du système immunitaire, les thérapies alternatives pour la ménopause, protecteurs contre le vieillissement de la peau, des inducteurs de la néurogenèse.

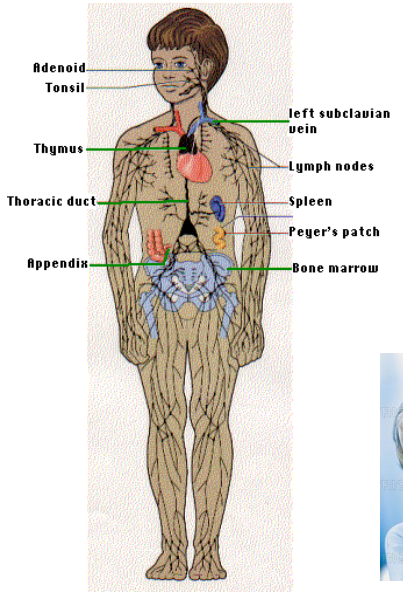


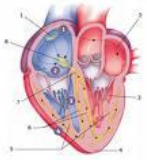
Allegations de santé

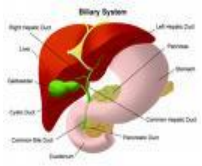
***EFSA Journal* 2011**;9(4):2083

- Royal jelly related to the following claimed effects:
- Natural defence/immune system (Anti -asthénique, immunostimulant): Clarification provided
- Metabolism – No clarification provided!
- Vascular function – No clarification provided!
- Glands function, skin health,
- Tonus/vitality (vitalité physique et intellectuelle)– Clarification provided
- Ménopause, effet oestrogénique – Clarification provided
- Hypolipidémiant (helps heart health and to maintain a balanced level of cholesterol and lipids in the body)– Clarification provided
- (ID 1225, 1226, 1227, 1228, 1230, 1231, 1326, 1328, 1329, 1982, 4696, 4697)

Allegations de santé







L'Autorité européenne de sécurité des aliments **(EFSA)** a conclu que les données actuelles ne supporte pas l'affirmation selon laquelle la consommation de la gelée royale donnera des avantages pour la santé chez les humains.!!!

Conclusion du group d'experts: la relation de cause à effet ne peut être établi entre la consommation de la gelée royale et les effets revendiqués considérés!!!

Aux États-Unis, la **Food and Drug Administration (FDA)** a pris des mesures juridiques contre les entreprises qui ont utilisé les allegations de santé non fondées pour commercialiser des produits a base de gelée royale.

La gelee royale entre mythe et realite

LE MYTHE et L'USAGE TRADITIONNELLE

- L'elixir de la jeunesse
- Fertilité
- Pour réduire la fatigue physique*et intellectuelle et le stress,
- Renforcer l'immunité
- Stimulant et fortifiant
- Lutte contre les effets du vieillissement;
- Tonique de la peau
- Anticancerigène

- La fatigue physique*: recherche sur animaux: une protéine réduit la fatigue et l'accumulation de lactate sérique et de l'ammoniac associée à une nage forcée

LA REALITÉ

- Très peu d'études de **pharmacologie** et de **pharmacodynamie** du produit,
- **la plupart des études réalisées à ce jour sont des études de laboratoire ou des études *in vitro***
- **Très peu d'essais cliniques** (toujours attendus avec grand intérêt par le monde médical).

Effets de l’ingestion a long terme sur les humains

Morita et al. Nutrition Journal **2012**, 11:77 http://www.nutritionj.com/content/11/1/77

Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers

- Type d’étude: **Etude randomisée contrôlée par placebo, en double aveugle.**
- Patients: 61 volontaires sains âgés 42-83 ans répartis aléatoirement (GR = 31) et un groupe témoin (n = 30)
- Dose: **3000 mg gelée royale** (RJ) ou un placebo dans 100 ml de liquide / jour
- On a analysé les changements dans les mesures anthropométriques et les indices biochimiques de base à 6 mois après l'intervention.

Effets de l'ingestion a long terme sur les humains

Morita et al. Nutrition Journal 2012, 11:77 http://www.nutritionj.com/content/11/1/77
Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers

Parametre biochimique	Group Gelee royale	Group témoin
Nombre de globules rouges **Hématocrite**	**+ 0.16x10⁶ /µl** +0.9%	0.01x10⁶ /µ l - 0.8% P = 0.0251
Glycémie à jeun **Index insulino-génique**	**+0.01 ± 0.01 log mg/dL** +0.25	+0.05 ± 0.01 log mg/dL - 0.13
Sulfate de déhydro-épiandrostérone (DHEA-S)	+0.08 log µg/dL	+0.20 log µg/dL
Testostérone	+0.12 ± 0.04 log ng/mL	-0.02 ± 0.05 log ng/mL
Rapport T/DHEA-S	+0.05 ± 0.05	-0.23 ± 0.59
Santé mentale (MH)	**+ 4**	- 7

CONCLUSION: Six mois d'ingestion de GR chez l'homme ont amélioré l'**érythropoïèse**, la **tolérance au glucose** et la santé mentale. Accélération de la conversion de la **DHEA-S à T** par GR peut avoir été observée parmi ces effets favorables.

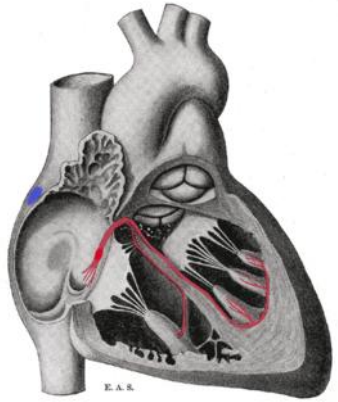
Action anticancérigène, references scientifiques

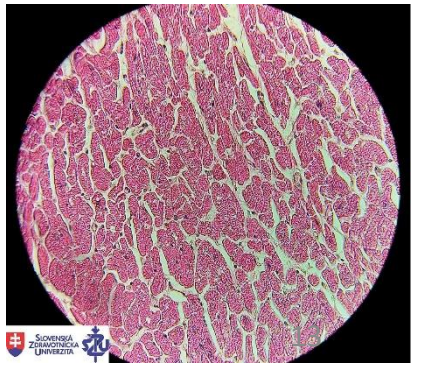
- Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. Izuta H ET AL., *BMC Complement Altern Med*. **2009** Nov 17;9:45 (la gelée royale) (VEGF – vascular endothelial growth factor)
- Effect of Processed Honey and **Royal Jelly** on **Cancer**-Related Fatigue: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Mofid B, et al., *Electron Physician*. **2016** Jun 25;8(6)
- The effect of topical application of **royal jelly** on chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck **cancer**: a preliminary study. Yamauchi K, *Int J Otolaryngol*. **2014**;
- The interaction of bee products with temozolomide in human diffuse astrocytoma, glioblastoma multiforme and astroglia cell lines. Borawska MH., et al., *Nutr **Cancer***. **2014**;66(7)
- The effect of **royal jelly** on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. Erdem O, et al., *Holist Nurs Pract*. **2014** Jul-Aug;28(4):242-6.

Effets chimioprotecteurs et radioprotecteurs

- Effet **cardioprotecteur de la GR** sur la toxicité induite par paclitaxel (agent chimiothérapeutique très puissant contre les cancer de sein, de l'ovaire, du poumon, de la vessie, de la prostate, le mélanome, de l'æsophage , et d'autres types de tumeurs cancereux solides). - Malekinejad H, et al., Cardioprotective effect of royal jelly on paclitaxel-induced cardiotoxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci* **2016**; 19:221-227.

- Cardiotoxicité (changements biochimiques telles que l'élévation de la fréquence cardiaque, de la peroxydation lipidique et la teneur en NO, la concentration sérique de la CK-MB, la réduction du TAC, et les lésions histo-pathologiques, y compris la nécrose du myocarde, un œdème diffus et de la congestion).





TAC – capacité antioxidante totale;

CK – activité enzymatique de la créatine kinase;

MDA – malondialdehyde;

Effets chimioprotecteurs et radioprotecteurs

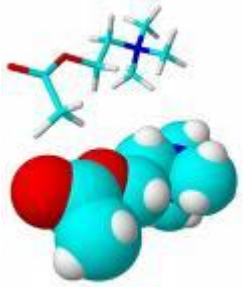
- La gelée royale **protégé contre les effets mutagènes** d' Adriamycin® (doxorubicine) et / ou le rayonnement gamma du cobalt. (cobaltothérapie)
- Elle **accélére la guérison** d'une inflammation buccale (mucosite/mucite) induite par **radiochimiothérapie** (cancer de cou et de la tête)
- la **gelée royale présente un effet protecteur contre le stress oxydatif (oligo-éléments)** induit par les **radiations**
- Role protecteur de la GR contre **l'apoptose** induite par la **radiothérapie dans les leucocytes** du sang périphérique humain
- GR peut être utilisé en association avec le cisplatine en **chimiothérapie** pour améliorer les paramètres du stress oxydatif et et l'activité apoptotique induites par cisplatine.

Action sur les articulations

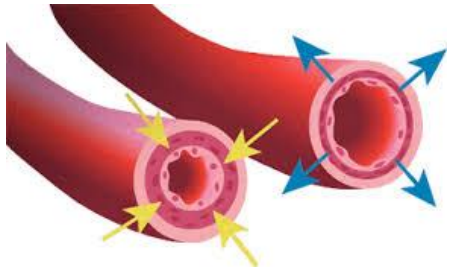
- *J Ethnopharmacol.* 2010 Mar 24;128(2):314-21. **10-Hydroxy-2-decenoic acid from Royal jelly: a potential medicine for RA. Yang XY et al.,**
- Les résultats obtenus suggèrent que 10-HDA –(le facteur d'inhibition de MMP (métalloprotéinases matricielles)peut avoir une valeur thérapeutique potentielle ***dans l'inhibition de la destruction articulaire*** produit par ces enzymes, dans la **polyarthrite rhumatoïde;**

Action sur le système circulatoire et le sang

Activité vasodilatatrice de la gelée royale



- l'acétylcholine.
- l'action cardio-protecteur en raison de sa capacité de stimuler la sécrétion d'adrénaline.
- l'acide pantothénique de la GR – effets positifs en endoartérite (inflammation chronique du parois arterielle)



Action sur le système circulatoire et le sang

Activité hypotensive

In vitro, un peptide (dipeptide YY) inhibe l'activité de la **rénine (angiotensinogénase)** humaine.

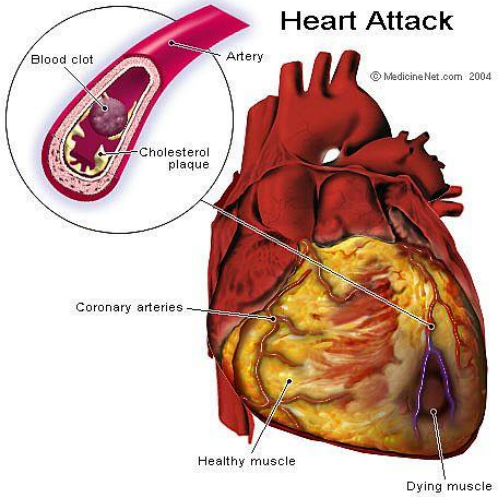
Recherche animale, les peptides de la gelée royale ont **diminué la pression artérielle** dans un modèle hypertensive.

Dans un *modèle animal diabétique*, on a observé aussi la tendance de **diminuer la pression artérielle**.

C'est toujours **l'acétylcholine qui abaisse la pression artérielle** et la fréquence des contractions cardiaques

Takaki-Doi S, Hashimoto K, *et al*. Antihypertensive activities of royal jelly protein hydrolysate and its fractions in spontaneously hypertensive rats. *Acta Med Okayama*. **2009** Feb;63(1):57-64.

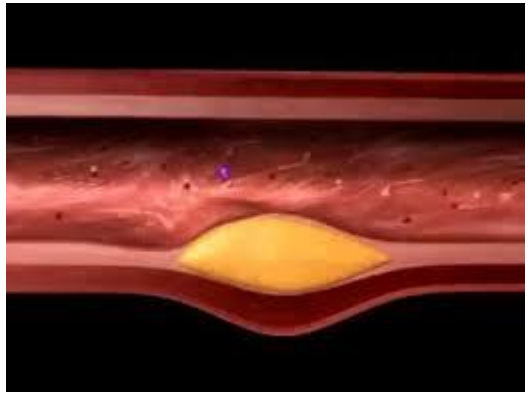
Activité sur les lipides du sang - effet anticholestérolémique



Les données scientifiques actuelles **ne sont pas convaincantes**.

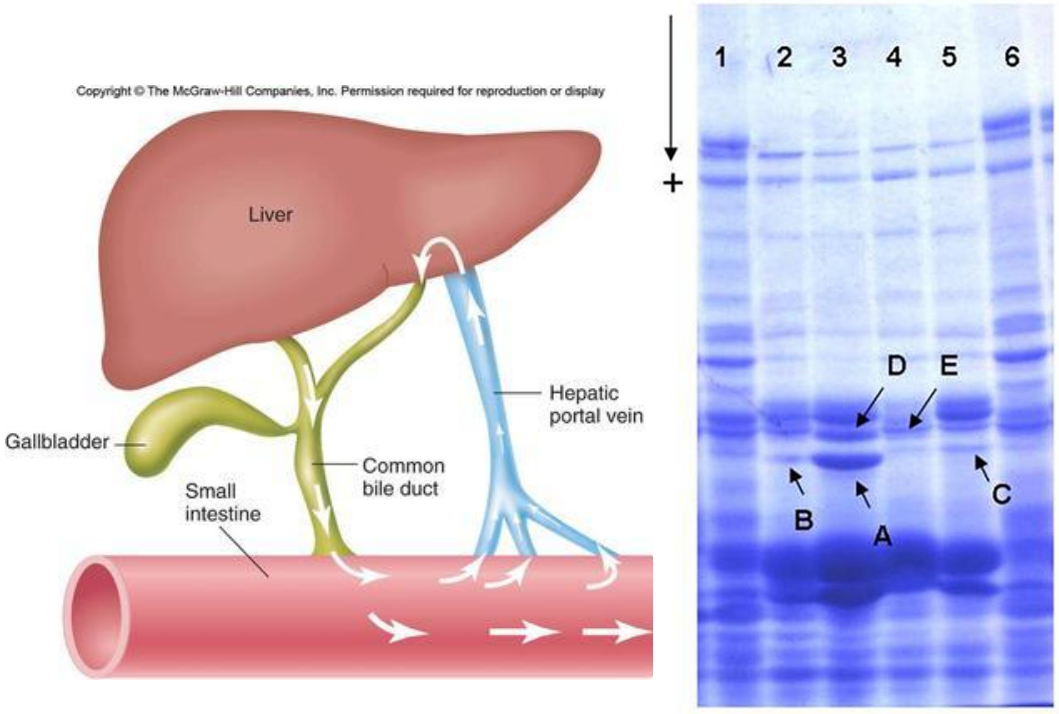
Doses de 50-100 mg par jour, mais leur qualité méthodologique laisse fortement à désirer.

Deux essais plus récents ont donné des résultats intéressants (taux de cholestérol) méthodologie faible (pas de groupe placebo)



1. Vittek J. Effect of royal jelly on serum lipids in experimental animals and humans with therosclerosis.*Experientia.* **1995** Sep 29;51(9-10):927-35.
2. Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. Guo H, Saiga A, *et al*. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo). **2007** Aug;53(4):345-8.
3. Royal jelly increases high density lipoprotein levels but in older patients only. Münstedt K, Henschel M, *et al*. *J Altern Complement Med*. **2009** Apr;15(4):329-30.

Activité sur les lipides du sang - effet anticholestérolémique



- PLoS One. **2014** Aug 21;9(8
- **Identification of a novel hypocholesterolemic protein, major royal jelly protein 1, derived from royal jelly.** Kashima et al.,
- L'action hypocholestérolémiante induit par MRJP1 (MRJP1 interagit avec les acides biliaires).
- MRJP1 améliore le catabolisme du cholestérol hépatique

Gelee royale et le diabete de type 2

1. Can J Diabetes. **2016** Aug;40(4):324-8.

Effect of Royal Jelly Intake on Serum Glucose, Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Apolipoprotein B (ApoB) and ApoB/ApoA-I Ratios in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial Study.

- 50 patients atteints de diabète de type 2
- étude contrôlée par placebo en double aveugle.
- doses de **1000 mg de gelée** royale ou un placebo **3 fois par jour** pendant 8 semaines;
- **Les résultats positifs – thérapie complementaire**

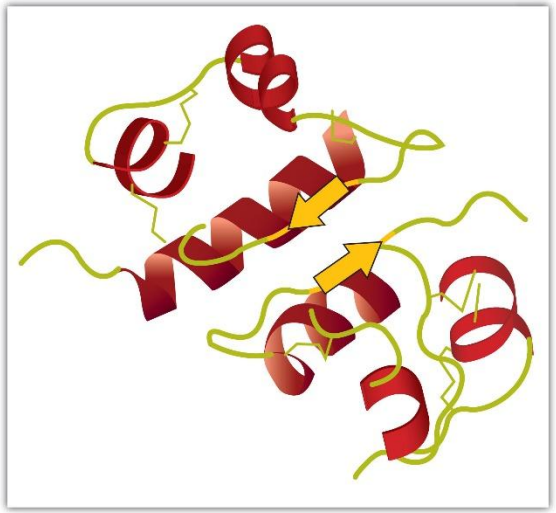
- 2.Iran Red Crescent Med J. **2015** Sep 2;17(9):

Effect of Fresh Royal Jelly Ingestion on Glycemic Response in Patients With Type 2 Diabetes.

- 40 patients atteints de diabète de type 2
- Essai clinique randomisé
- Doses de **10 g de GR frais** /placebo par jour après une nuit de jeûne
- RJ **ne semble pas avoir d'effets immédiats!** importants sur les facteurs de glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2.
- Cependant, d'autres études avec des échantillons plus importants et les différentes doses de RJ sont nécessaires pour obtenir des résultats plus précis.

Gelee royale et le diabete de type 2

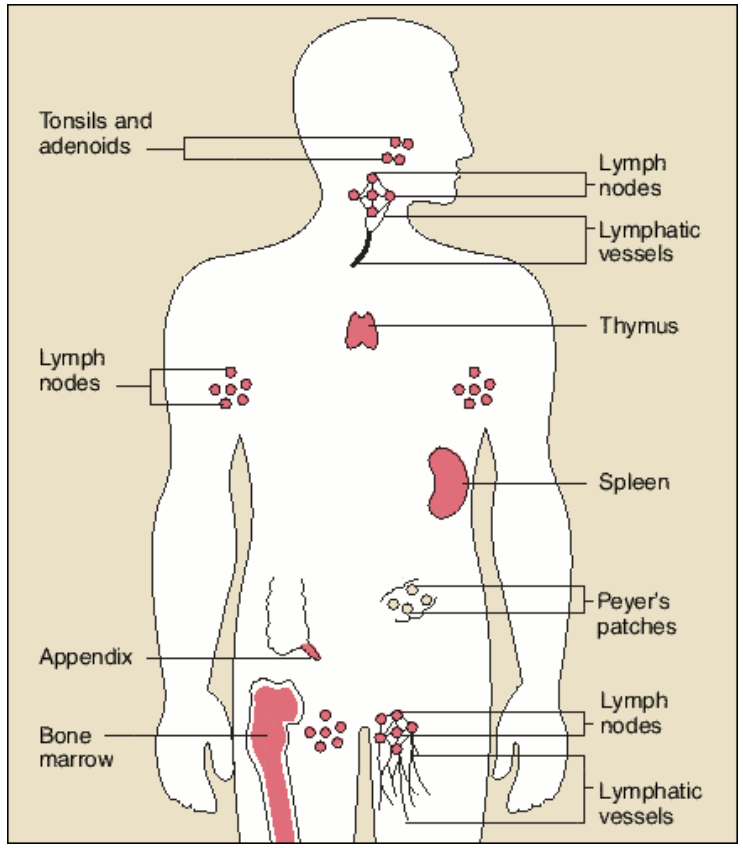
- J. Med Food. 2009 Oct;12(5):1170-2. *Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects.* Münstedt K1, Bargello M, Hauenschild A.
- La gelée royale a une activité **analogue à l'insuline**
- 20 volontaires ont subi le test standardisé oral de tolérance au glucose (HGPO) et ensuite une deuxième HGPO après l'ingestion de 20 g de gelée royale;
- Nouvelle approche en diabetologie



Système immunitaire

Recherche animale

- Retarde le début de **l'auto-immunité systémique**, y compris diminution de la protéinurie et réduit les symptômes rénaux.
- Il y avait une diminution du niveau d'IL-10 sérique, ainsi que des auto-anticorps contre ADNsb, ADNdb, et les globules rouges et le nombre de **lymphocytes B spléniques réactifs.**
- La gelée royale a également augmenté la libération de l'IFN-gamma (interférone γ) et une diminution de TNF alpha. (facteur de nécrose tumorale -)
- ***In vitro***, la gelée royale **stimule la prolifération des lymphocytes T** et **une augmentation d'IL-2** à **des concentrations plus faibles**. Des concentrations plus élevées, cependant, inhibent la prolifération des cellules T et une diminution de la production d'IL-2.
- D'études sur **les animaux et *in vitro*** ont constaté l'activité **immunostimulante et immunomodulatrice** - substances adaptogènes (acides gras et protéines).
- GR peut être efficace comme agent **immunomodulateur** dans la **maladie de Basedow** (goitre toxique diffus, maladie auto-immune qui affect la thyroïde.



Menopause – activité oestrogénique

- Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. Mishima S, Suzuki KM, *et al*. *J Ethnopharmacol*. **2005** Oct 3;101(1-3):215-20.
  Estrogenic activities of Fatty acids and a sterol isolated from royal jelly. 3.Suzuki KM, Isohama Y, *et al*. *Evid Based Complement Alternat Med*. **2008** Sep;5(3):295-302.
  Fatty acids derived from royal jelly are modulators of estrogen receptor functions. Moutsatsou P, Papoutsi Z, *et al*. *PLoS One*. **2010** Dec 22;5(12):e15594.
  Effects of royal jelly on autonomic imbalance in menopausal women. Kushima K, et al.,*World Obstet Gynecol* (**1973**) 25: 439–43. (Japonaise).

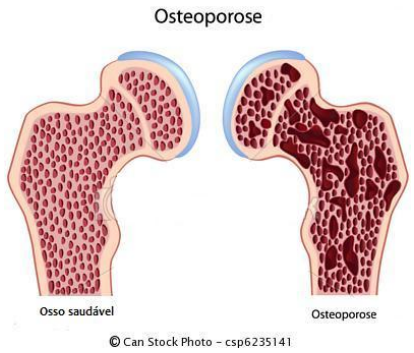
- In vitro , la gelée royale produit **l'activation des récepteurs d'œstrogènes** et inhibé la proliferation des cellules cancéreuses MCF-7 en presence du bisphénol - A; cependant, il est **sans effet** en l'absence du bisphénol A
- Dans la ***recherche humaine*** , la gelée royale a entraîné une augmentation de la testostérone
- **Testostérone**
- **11.63+/-0.4ng/g** dans le produit naturel
- **36.16+/-2.6ng/g** dans le produit lyophilisé

Menopause – amélioration de symptomes

- Étude bulgar publiée en 2004
- les effets d'une préparation contenant de la gelée royale, du pollen et de la vitamine C (Melbrosia™) auprès de 55 femmes ménopausées;
- Résultat: une amélioration des symptômes de la ménopause
- Melbrosia™ avait déjà été testée dans une étude (1994) qui a rapporté: **une amélioration de la fatigue**, de la **sécheresse vaginale** et **des maux de tête** liés à la ménopause

- *1. Georgiev DB, Metka M, et al. Effects of an herbal medication containing bee products on menopausal symptoms and cardiovascular risk markers: results of a pilot open-uncontrolled trial.MedGenMed. **2004** Dec 16;6(4):46.*
- *2.Szanto E, Gruber D, et al. [Placebo-controlled study of melbrosia in treatment of climacteric symptoms. Wien Med Wochenschr. **1994**;144(7):130-3.*

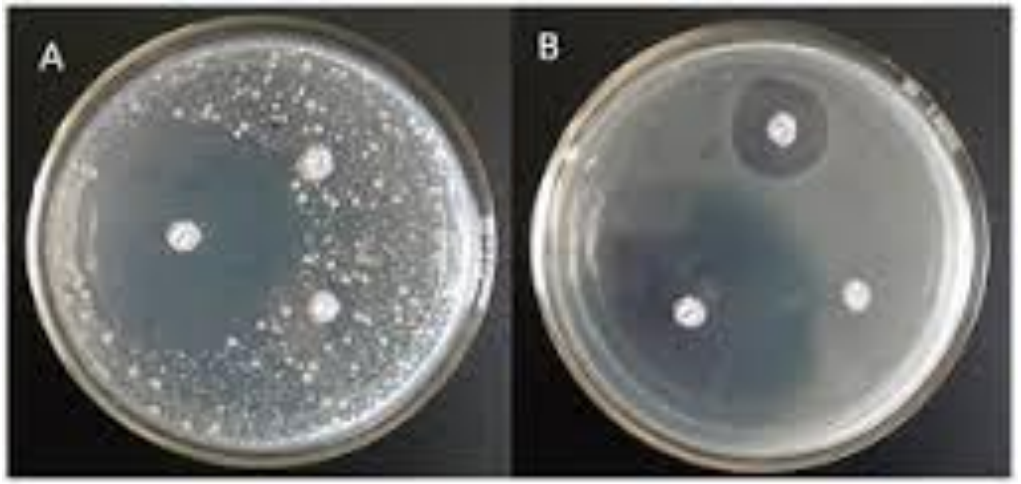
Santé des os - osteoporose



- Hidaka et al.,– **2006** - **Royal jelly prevents osteoporosis in rats**: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evid Based Complement Alternat Med.* Sep;3(3):339-48. Epub 2006 Apr 24
- Narita 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. Epub 2006 Oct 7.
- Vittek J, Halmos J. -[**Cytological analysis of the function of the endosteum of the periosteum in reparative osteogenesis of the rabbit mandible after application of penicillin and royal jelly**] *Cesk Stomatol*. **1968** May;68(3):207-16.
- [Attempt to accelerate the process of regenerative osteogenesis through the administration of **royal jelly**]. Halmos J, Korman V. Bratisl Lek Listy. 1966 Aug 15;46(3):155-61. Slovak.
- Effect of **Royal Jelly** on new **bone** formation in rapid maxillary expansion in rats. Özan F, et al.,Med Oral Patol Oral Cir Bucal. **2015** Nov 1;20(6):e651-6.
- **Royal jelly** and bee pollen decrease **bone** loss due to osteoporosis in an oophorectomized rat model. Kafadar IH et al., Eklem Hastalik Cerrahisi. **2012**;23(2):100-5.
- Osteoinductive and anti-inflammatory effect of **royal jelly** on periodontal ligament cells. Yanagita M. Et al., Biomed Res. **2011** Aug;32(4):285-91.
- **ETUDES DE LABORATOIRE ! PAS DES ETUDES CLINIQUES!**

Activité antibactérienne

- Facteurs antibiotiques particulièrement actifs sur les bactéries du genre *Proteus* et sur *Escherichia coli* B (colibacille).
- **Royalysine.** Il s'agit **d'une fraction peptidique** qui a une forte action contre les bactéries gram positives.
- 4 peptides antimicrobiennes ont été isolées et séquencées en MS: PFKLSLHL-NH2 (**Jelleine 1**), TPFKLSLHL-NH2 (**Jelleine 2**) EPFKLSLHL -NH2 **(Jelleine 3**) et TPFKLSLHNH2 (**Jelleine 4**) – bacteries Gram + et Gram –
- (Fontana R, Mendes MA, de Souza BM, Konno K, César LM, Malaspina O, *et al.* Jelleines: A family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). Peptides **2004**;25:919-28.)
- Les tests de criblage antibiotique réalisés avec la gelée royale ont montré de fortes activités inhibitrices contre des bactéries pathogènes, des champignons et des virus. Au total, plus de **150 bactéries, champignons et virus** ont été testés.
- Le virus de la grippe -
- Agents responsables: Royalisine, 10-HDA, jelleines, major royal jelly proteines



Effet cicatrisant, effets sur la peau

- Un élément initialement marqué [honeybee royal jelly-derived collagen production-promoting factor (HRJ-CPF)] a été trouvée d'être **l'acide 10-hydroxy-2-énoïque**
- 10 HDA **augmente la synthèse de collagène** *in vitro* par un méchanisme qui utilise le facteur de croissance transformant TGF-beta 1 (Transforming growth factor – β1).
- L'usage de la gelée royale a augmenté l'épaisseur des membranes en stimulant l'organisation du tissue conjonctif.
- L'action sur la synthèse de collagène

(acide aminé proline – précurseur de collagène et d'élastine)

Conservation de la gelee royale et Conditionnement de la gelée royale

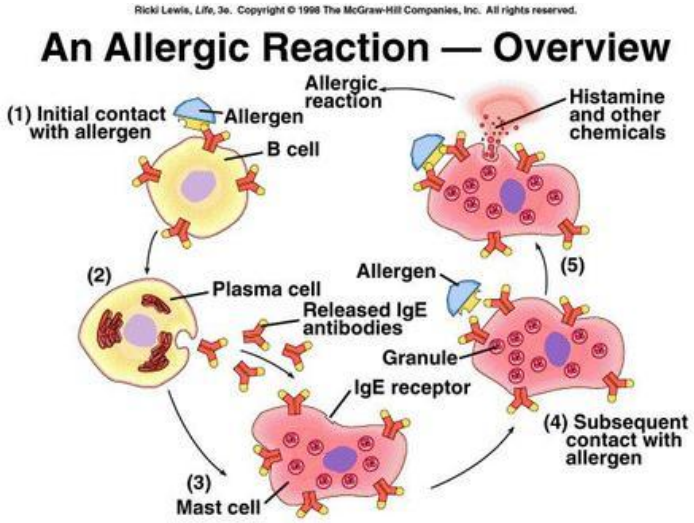
- La **gelée royale** fraîche doit être conservée au congélateur, à l'abri de l'air, de l'humidité et de la lumière.
- Lyophilisation – pert de l'eau par congélation sous vide.
- Pour fabriquer la plupart des produits, la gelée royale est **lyophilisée** ou **chauffée**, **transformée**, **dénaturée** et donc **altérée**. C'est une substance délicate qui apportent des nutriments fragiles.

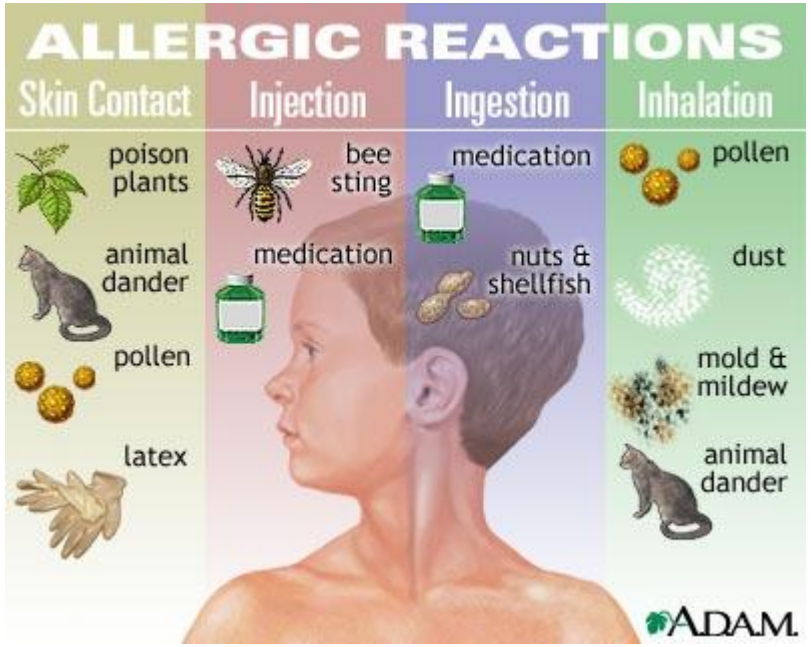
Les produits de consommation

liquide, pâte, poudre, gélules

Contre-indications

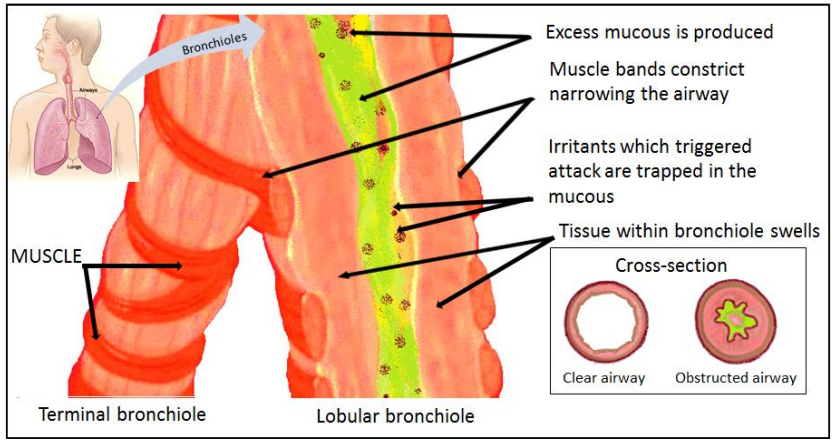
- Les **personnes allergiques** au miel, au pollen, aux piqûres d'abeilles et aux plantes de la famille des composées (marguerite, échinacée, pissenlit, etc.) pourraient également l'être allergique à la gelée royale.
- <u>plusieurs réactions allergiques</u> et <u>anaphylactiques</u> à la gelée royale, entre autres chez des sujets souffrant d'asthme ou d'eczéma atopique.





Réactions allergiques a la gelée royale

- L'anaphylaxie et d'autres réactions allergiques à la gelée royale ont été présentées dans de nombreux rapports de cas humains et d'autres rapports
- les symptômes de **l'anaphylaxie:**
- vertige ,
- l'engourdissement dans les doigts , et troubles de la conscience, et selon des sources secondaires , les effets secondaires comprennent des symptômes du système nerveux central et de l'insomnie .
- dyspnée et une respiration sifflante
- Asthme



Asthma attack

Conclusions

- La gelée royale est un produit de la ruche précieux qui peuvent être utilisés à la fois comme **supplément nutritionnel** (diététique) et comme médicament.
- Les très peu experiments cliniques aussi que les résultats positifs obtenus dans la pratique medicale suggerent que la gelée royale pourrait aider la médecine classique pour obtenir des meilleures performances.
- L'apithérapie doit faire l'épreuve de ses vertues et sa credibilité par des essais cliniques et des protocoles de traitment standardisées.

MERCI BEAUCOUP DE VOTRE ATTENTION!