

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministre De L'enseignement Supérieure Et De La Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida 1



Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie

Département De Biologie Des Population Et Des Organismes

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Option : Biologie Et Physiologie De La Reproduction

Thème

***L'effet de la gelée royale notamment lors d'un stress oxydatif  
sur la fertilité chez les rongeurs mâles***

Date de soutenance :

Le 22/09/2020

Présenté par :

Mlle HAMDJ Serine

Mlle MEDJADENI Moufida

Devant le jury:

Présidente: BENAZOUZ.F

MAA

NSV/BLIDA 1

Examineur : KAIDI.R

Pr

ISV/BLIDA 1

Promoteur : BESSAAD M.A

MCA

NSV/BLIDA 1

Co-promotrice : CHEKIKEN.A.H

MAA

ISV/BLIDA 1

Promotion : 2019/2020



## *Dédicace*

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une joie immense, je dédie ce modeste travail tout d'abord :*

*À elle, qui m'a donné la vie, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à la lumière de mes jours : à ma mère.*

*À lui, qui a été toujours présent, mon soutien moral et ma source de joie : à mon père.*

*À mon seul frère Sif Eddine, mes deux sœurs Hadil et Ghozlene, à ma grande mère et à toute la famille HAMDI et BOUMAOUR.*

*À toute la famille MEDJADENI et spécialement Moufida.*

*À tous mes enseignants qui ont contribué à ma formation tout au long de mes années d'études, et spécialement Mr Bessaad Mohamed Amine.*

*À tous mes collègues de promotions que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant cette période de formation.*

*À tous mes amis qui m'ont aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés et qui m'ont accompagné durant tout mon parcours d'études supérieures et spécialement mes chères Chaimaa Ikram, Asma, Yasmine, Narimen et Fatima.*

## *Serine*



## *Dédicace*

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une joie immense, je dédie ce modeste travail  
tout d'abord :*

*À elle, qui m'a donné la vie, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à la lumière  
de mes jours : à ma mère.*

*À lui, qui a été toujours présent, mon soutien moral et ma source de joie : à mon père.*

*À mon seul frère Mohamed, ma seule sœur Nassima, et à toute la famille MEDJADENI et  
KHELIFI.*

*À toute la famille HAMDI et spécialement Serine.*

*À tous mes enseignants qui ont contribué à ma formation tout au long de mes années  
d'études, et spécialement Mr Bessaad Mohamed Amine.*

*À tous mes collègues de promotions que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant cette période de  
formation.*

*À tous mes amis qui m'ont aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés et qui m'ont  
accompagné durant tout mon parcours d'études supérieures et spécialement mes chères  
Fatma, Zineb, Manel et Wiam.*

*Moufida*



*Nous tenons, avant tout, à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la volonté, la santé et la patience et de nous avoir aidé à surmonter toutes les dures épreuves et les moments difficiles pour aboutir à ce travail.*

*Nous remercions très vivement les membres du jury :*

***Dr Benazouz Fella**, Maître assistante A à la faculté des sciences de la nature et de vie, Département de Biologie des Populations et des Organismes, Université Saad Dahleb, Blida 1 de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ce mémoire. Hommages respectueux.*

***Pr Kaidi Rachid**, Professeur à l'Institut des sciences vétérinaires de l'Université de Blida 1, pour avoir accepté d'examiner ce travail. Sincères remerciements.*

*Nous adressons toute notre reconnaissance et nos plus vifs remerciements à notre encadreur, **Dr Bessaad Mohamed Amine**, maître de conférences A à la faculté des sciences de la nature et de vie, Département de Biologie des Populations et des Organismes, Université Saad Dahleb, Blida 1, pour nous avoir dirigés pendant cette année. Votre présence et votre disponibilité nous ont été précieuses, votre exigence et votre souci du détail m'ont incité à approfondir ma réflexion permettez-nous de vous exprimer tout notre estime et notre admiration pour votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que votre qualités professionnelles qui ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.*

*Il nous est particulièrement agréable d'exprimer toute nos gratitudee à **Dr Chekiken Amina Hind**, Maître assistante A à l'Institut des sciences Vétérinaires, Université Saad Dahleb, Blida 1. Pour avoir été notre co-promotrice lors de la réalisation de cette étude. Un grand et sincère merci pour le soutien et les conseils ainsi pour votre rigueur scientifique et votre souci du détail. Sincères remerciements.*

*Nous ne pouvons pas nous tenir aux remerciements purement académiques et s'il y'a deux personnes que nous voudrait absolument remercier c'est bien, **Dr Benazouz Fella, Dr Medrouh Bachir, Dr Terzaali Dalila et Mme Benoudia**. Un sincère merci pour le soutien et les conseils ainsi que pour toute l'aide apportée durant notre travail. Hommages respectueux.*

*Nos pensées vont vers nos chers parents, pour leurs sacrifices, leurs encouragements et surtout pour leurs prières. Nous leurs souhaitons la bonne santé et la longue vie, Incha Allah.*

*Nos remerciements les plus sincères à tous nos amis et à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.*

# Table de matières

Introduction .....	1
<b>Partie bibliographique .....</b>	<b>2</b>
<b>Chapitre 1 : Physiologie de la reproduction .....</b>	<b>2</b>
I. Définitions .....	2
II. Physiologie de la reproduction.....	2
II.1 Embryogénèse de l'appareil génital mâle.....	2
II.1.1 Le déterminisme testiculaire .....	2
II.1.2 La différenciation sexuelle .....	3
II.2 Système reproducteur mâle.....	4
II.2.1 Les organes sexuels mâles .....	4
II.3 Spermatogénèse.....	5
II.4 Régulation hormonale de la fonction de reproduction .....	6
<b>Chapitre 2 : Gelée royale.....</b>	<b>8</b>
I. Historique.....	8
II. Définition.....	9
III. Composition chimique de la gelée royale .....	10
IV. Propriétés thérapeutiques .....	12
IV.1 Action antioxydante .....	13
IV.2 Action sur la dysfonction sexuelle et la fertilité .....	15
IV.2.1 Action sur la fertilité.....	15
IV.2.2 Action œstrogénique.....	15
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>17</b>
I. Protocole expérimentale .....	17
II. Partie théorique .....	18
II.1 Nature des données.....	18
II.2 Les critères d'inclusion et d'exclusion .....	19
II.2.1 Les critères d'inclusion.....	19
II.2.2 Les critères d'exclusion .....	19
II.3 Recherche et la classification des données .....	20
II.4 Schéma récapitulatif .....	21

# Table de matières

<b>Résultats .....</b>	<b>22</b>
I. Présentation des données .....	22
I.1 L'espèce .....	22
I.2 La molécule .....	22
I.3 La dose .....	23
I.4 La durée .....	24
I.5 La voie d'administration .....	25
II. Présentation des résultats .....	26
II.1 Chez les souris .....	26
II.1.1 Action normale de la gelée royale (sans stress oxydatif) .....	26
II.1.1.1 Caractéristiques de sperme .....	26
II.1.1.2 Dosage de testostérone .....	27
II.1.2 Action protectrice de la gelée royale contre le stress oxydatif .....	27
II.1.2.1 Caractéristiques de sperme .....	27
II.1.2.2 Dosage de la testostérone .....	28
II.1.2.3 Dosage de malondialdéhyde .....	28
II.1.2.4 Qualité de la chromatine et l'intégrité de l'ADN .....	28
II.1.2.5 Examen d'histopathologie .....	29
II.2 Les rats .....	35
II.2.1 Action normale de la gelée royale (sans stress oxydatif) .....	35
II.2.1.1 Poids corporel, testiculaire .....	31
II.2.1.2 Caractéristiques de sperme .....	32
II.2.1.3 Dosage des hormones sexuelles .....	33
II.2.2 Action protectrice de la gelée royale contre le stress oxydatif .....	33
II.2.2.1 Poids corporel et testiculaire .....	33
II.2.2.2 Caractéristiques de sperme .....	34
II.2.2.3 Dosage des hormones sexuelles .....	35
II.2.2.4 Dosage de malondialdéhyde .....	35
II.2.2.5 Qualité de la chromatine et l'intégrité de l'ADN .....	35
II.2.2.6 Examen histopathologie .....	36
II.3 Les lapins .....	40
II.3.1 Action normale de la gelée royale (sans stress oxydatif) .....	40
II.3.2 Action protectrice de la gelée royale contre le stress oxydatif .....	42
II.3.2.1 Caractéristiques de sperme .....	42

# Table de matières

II.3.2.2 Dosage de testostérone.....	42
II.3.2.3 Dosage de malondialdéhyde.....	42
III. Résultats globaux.....	43
<b>Discussion.....</b>	<b>45</b>
I.1 Action normale de la gelée royale (sans stress oxydatif).....	46
I.2 Action protectrice de la gelée royale contre le stress oxydatif.....	50
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>55</b>

# Liste des abréviations

**A:** Article

**AlCl<sub>3</sub>:** Chlorure d'aluminium.

**ADN:** L'acide désoxyribonucléique.

**ALT:** Alanine aminotransferase

**AMH:** Hormone anti-müllérienne.

**AMHR2:** Anti-Mullerian Hormone Receptor, Type II.

**AMPc:** Adénosine monophosphate cyclique.

**AST:** Aspartate aminotransferase

**ATP:** Adénosine triphosphate

**CAT:** Catalase.

**DPPH:** 1, 1-diphényl-2-picrylhydrazyle

**FSH:** Follicle-stimulating hormone.

**GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormone.

**GPx:** Glutathione peroxidase.

**GR:** Glutathione reductase.

**GR:** Gelée royale.

**GSH:** Glutathione.

**HDAC:** Histone deacetylases.

**IM:** Intramusculaire.

**IP:** Intrapéritonéale.

**LH:** Hormone lutéinisante.

**MAPK:** Mitogen-activated protein kinase.

**MDA:** Malondialdéhyde.

**MMP:** Matrices metallopeptidiques.

**MRJPs:** Major Royal Jelly Proteins.

**NO:** Nitricoxide.

**OMS:** Organisation mondiale de santé.

**PH:** Potentiel hydrogène.

**ROS:** Espèces réactives de l'oxygène.

**SOD:** Superoxide dismutase.

**SPZs:** Spermatozoïdes.

# Liste des abréviations

**SRY:** Sex determining region of the chromosome Y.

**TDF:** Testis determining factor.

**2DEA:** L'acide trans-2-décénoïque.

**10HDA:** L'acide 10-hydroxydécénoïque.

**10H2DA:** L'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque.

**24 MET:** 24-méthylènecholestérol.

# Listes des figures

## Partie bibliographique

<b>Figure 01</b> : Voie moléculaire simple pour la détermination du sexe dans les gonades des mammifères.....	<b>03</b>
<b>Figure 02</b> : Structure interne du testicule et de l'épididyme.....	<b>05</b>
<b>Figure 03</b> : Différentes étapes de la spermatogenèse.....	<b>06</b>
<b>Figure 04</b> : Schéma de la régulation hormonale.....	<b>07</b>
<b>Figure05</b> : Larve de reine entourée de gelée royale.....	<b>09</b>
<b>Figure 06</b> : Composition moyenne de la gelée royale.....	<b>10</b>
<b>Figure 07</b> : Différents types d'activités biologiques de la gelée royale.....	<b>12</b>
<b>Figure 08</b> : Mécanisme d'action antioxydant de la gelée royale.....	<b>14</b>

## Partie expérimentale

<b>Figure 09</b> : Mécanisme moléculaire responsable de l'activité anti-âge de la gelée royale.....	<b>16</b>
<b>Figure 10</b> : Protocole expérimental.....	<b>17</b>
<b>Figure 11</b> : Recherche et classification des données.....	<b>20</b>
<b>Figure 12</b> : Représentation des pourcentages des espèces inclus.....	<b>22</b>
<b>Figure 13</b> : Représentation des pourcentages de l'utilisation de la gelée royale seule et en association.....	<b>23</b>
<b>Figure 14</b> : Pourcentage des différentes doses utilisées chez les trois espèces.....	<b>24</b>
<b>Figure 15</b> : Pourcentages des durées étudiées de l'administration de la gelée royale.....	<b>25</b>
<b>Figure 16</b> : Représentation des pourcentages des voies d'administration utilisées.....	<b>25</b>
<b>Figure 17</b> : Pourcentage des différentes doses utilisées chez les souris.....	<b>26</b>
<b>Figure 18</b> : Représentation des résultats de l'effet de la gelée royale sur les caractéristiques du sperme chez les souris par pourcentage de travaux.....	<b>27</b>
<b>Figure 19</b> : Représentation des résultats de l'effet protecteur de la gelée royale sur les caractéristiques du sperme chez les souris par pourcentage de travaux.....	<b>28</b>

# Listes des figures

## Partie expérimentale

<b>Figure 20 :</b> L'effet protecteur de la gelée royale sur le la qualité de la chromatine et l'ADN chez les souris mâles par pourcentage de travaux.....	<b>29</b>
<b>Figure 21 :</b> Microphotographie représentative d'un testicule de souris d'un groupe témoin.....	<b>29</b>
<b>Figure 22 :</b> Microphotographie représentative d'un testicule de souris d'un groupe traité avec 25 mg de fluxine méglumine.....	<b>30</b>
<b>Figure 23 :</b> Microphotographie représentative d'un testicule de souris d'un groupe traité avec 25 mg de fluxine méglumine + 200 mg de gelée royale.....	<b>30</b>
<b>Figure 24 :</b> Pourcentage des différentes doses utilisées chez les rats.....	<b>31</b>
<b>Figure 25 :</b> Résultats de l'effet de la gelée royale sur le poids corporel et testiculaire chez les rats mâles par pourcentage de travaux.....	<b>32</b>
<b>Figure 26 :</b> Effet de la gelée royale sur les caractéristiques de sperme chez les rats mâles par pourcentage de travaux.....	<b>32</b>
<b>Figure 27 :</b> Représentation des résultats de l'effet de la gelée royale sur le niveau des hormones sexuelles chez les rats mâles par pourcentage des travaux.....	<b>33</b>
<b>Figure 28 :</b> Représentation des résultats de l'effet protecteur de la gelée royale sur le poids corporel et testiculaire chez les rats mâles par pourcentage des travaux.....	<b>34</b>
<b>Figure 29 :</b> Représentation des résultats de l'effet protecteur de la gelée royale sur les caractéristiques de sperme chez les rats mâles par pourcentage des travaux.....	<b>34</b>
<b>Figure 30 :</b> L'effet protecteur de la gelée royale sur le niveau de malondialdéhyde chez les rats par pourcentage de travaux.....	<b>35</b>
<b>Figure 31 :</b> Une coupe transversale dans les testicules de rat du groupe témoinX100, Hématoxyline & Eosine.....	<b>36</b>
<b>Figure 32 :</b> Une coupe transversale dans les testicules de rat du groupe témoin. X400.....	<b>37</b>
<b>Figure 33 :</b> Une coupe transversale dans les testicules de rat des huit semaines d'AlCl3 X100, Hématoxyline & Eosine.....	<b>37</b>
<b>Figure 34 :</b> Une coupe transversale dans les testicules de rat des huit semaines d'AlCl3. X400.....	<b>38</b>

# Listes des figures

## Partie expérimentale

<b>Figure 35</b> : Coupe transversale des testicules de rat des huit semaines AlCl <sub>3</sub> + gelée royale. X100, Hématoxyline & Eosine.....	<b>38</b>
<b>Figure 36</b> : Coupe transversale des testicules de rat des huit semaines AlCl <sub>3</sub> + gelée royale. X400.....	<b>39</b>
<b>Figure 37</b> : Pourcentage des différentes doses utilisées chez les lapins.....	<b>40</b>
<b>Figure 38</b> : Résultats de l'effet protecteur de la gelée royale sur les caractéristiques du sperme chez les lapins soumis à un stress thermique.....	<b>42</b>

# Liste des tableaux

<b>N°</b>		<b>Page</b>
<b>Partie bibliographique</b>		
<b>Tableau 01</b>	Le poids moyen et la température des deux testicules chez 3 espèces (sujets adultes).	<b>05</b>
<b>Tableau02</b>	Composition moyenne de la gelée royale.	<b>11</b>
<b>Tableau 03</b>	Les principales substances biologiques de la gelée royale et leurs activités thérapeutiques.	<b>13</b>
<b>Partie expérimentale</b>		
<b>Tableau 04</b>	Présentation de la nature des données.	<b>18</b>
<b>Tableau 05</b>	Moyenne globale ( $\pm$ SE) de poids corporel, testiculaire et épидидymaire, des paramètres comportementales, caractéristiques du sperme et de taux de testostérone chez les animaux traités avec la gelée royale.	<b>41</b>
<b>Tableau 06</b>	Tableau représentatif des résultats de l'effet de la gelée royale sur les paramètres de reproduction par pourcentages d'articles.	<b>43</b>
<b>Tableau 07</b>	Tableau représentatif des résultats de l'effet protecteur de la gelée royale sur les paramètres de reproduction par pourcentages d'articles.	<b>44</b>

# Résumé

L'infertilité masculine est l'un des problèmes courants de notre époque, sa résolution nécessite parfois des méthodes difficiles et coûteuses.

En Algérie, la gelée royale est largement consommée à des fins différentes, mais peu de travaux étaient faits sur l'effet de la gelée royale sur la reproduction. L'objectif de cette étude est de déterminer l'effet de ce produit sur le poids corporel et testiculaire, ainsi que sur la fonction testiculaire.

Dans cette revue bibliographique, nous avons analysé les travaux des auteurs consacrés à l'effet de suppléments par la gelée royale dans l'amélioration des performances de reproduction en plus son effet protecteur possible contre le stress oxydatif chez les rats, les souris et les lapins mâles.

Les résultats de l'effet de l'action normale de la gelée royale, ont montré une augmentation du poids corporel et testiculaire, des caractéristiques de sperme et des hormones sexuelles chez les lapins pré-pubères et une spermatogenèse importante avec une puberté précoce. Alors que chez les rats et les souris, nous avons constaté qu'il y'a des contradictions dans ces résultats qui ont montré des effets indésirables, positifs ou pas d'effet dans les différentes doses. D'autre part, le traitement par la gelée royale a amélioré les effets nocifs de stress oxydatif contre les paramètres de sperme, les hormones sexuelles, le niveau de malondialdéhyde, la chromatine et l'ADN.

Ces résultats suggèrent que la gelée royale peut avoir des effets stimulateurs sur la fertilité masculine et a une action de repro-protection potentielle contre le stress oxydatif.

**Mots clé :** Gelée royale, Reproduction, Fertilité, Sperme, Hormones sexuelles, Malondialdéhyde.

# Summary

Male infertility is one of the common problems of our time, sometimes its resolution requires difficult and expensive methods.

In Algeria, royal jelly is widely consumed for different purposes, but little work was done on the effect of royal jelly on reproduction. The objective of this study is to determine the effect of this product on body weight and testes, as well as on testicular function.

In this literature review, we analyzed the work of authors devoted to the effect of royal jelly supplementation in improving reproductive performance in addition to its possible protective effect against oxidative stress in rats, mice and rabbits males.

The results of the effect of the normal action of royal jelly, showed an increase in body and testicular weight, semen characteristics and sex hormones in prepubertal rabbits and extensive spermatogenesis with precocious puberty. While in rats and mice, we found that there are inconsistencies in these results which showed adverse effects, positive or no effect in different doses. On the other hand, treatment with royal jelly improved the harmful effects of oxidative stress against sperm parameters, sex hormones, malondialdehyde level, chromatin and DNA.

These results suggest that royal jelly may have stimulatory effects on male fertility and has potential reproprotective action against oxidative stress.

**Keywords:** Royal jelly, Reproduction, Fertility, Sperm, Sex hormones, Malondialdehyde.

## ملخص

يعد العقم عند الرجال من المشاكل الشائعة في عصرنا، وفي بعض الأحيان يتطلب حله طرقاً صعبة ومكلفة.

في الجزائر، يُستهلك غذاء ملكات النحل على نطاق واسع لأغراض مختلفة، ولكن تم بذل القليل من الجهد في تأثير غذاء ملكات النحل على التكاثر. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد تأثير هذا المنتج على وزن الجسم والخصيتين، وكذلك على وظيفة الخصية.

في مراجعة الأدبيات هذه، قمنا بتحليل عمل المؤلفين المكرسين لتأثير مكملات غذاء ملكات النحل في تحسين الأداء التناسلي بالإضافة إلى تأثيره الوقائي المحتمل ضد الإجهاد التأكسدي في الجرذان والفئران والأرانب ذكور.

أظهرت نتائج تأثير المفعول الطبيعي لغذاء ملكات النحل زيادة في وزن الجسم والخصية وخصائص السائل المنوي وهرمونات الجنس في الأرانب قبل سن البلوغ وانتشار تكوين الحيوانات المنوية مع سن البلوغ المبكر. بينما عند الجرذان والفئران وجدنا أن هناك تناقضات في هذه النتائج والتي أظهرت آثاراً عكسية إيجابية أو معدومة في الجرعات المختلفة. من ناحية أخرى، أدى العلاج بغذاء ملكات النحل إلى تحسين الآثار الضارة للإجهاد التأكسدي ضد عوامل الحيوانات المنوية والهرمونات الجنسية ومستوى مالونديالدهيد والكروماتين والحمض النووي.

تشير هذه النتائج إلى أن غذاء ملكات النحل قد يكون له تأثيرات تحفيزية على خصوبة الرجال وله تأثير محتمل ضد الإجهاد التأكسدي.

**الكلمات المفتاحية:** غذاء ملكات النحل، تكاثر، خصوبة، حيوانات منوية، هرمونات جنسية، مالونديالدهيد.



Dans les pays développés où des moyens de contraception sont facilement disponibles, les couples désirent rarement plus de 2 ou 3 enfants. Cependant le nombre d'enfants peut être aussi limité par des problèmes d'infertilité. La fécondité est définie comme la capacité de se reproduire ou l'état de fertilité (19). Tandis que, l'infertilité, l'un des principaux problèmes de santé, provoque des effets néfastes sur le plan personnel, social et économique et qui augmente en raison de nombreux agents, sa résolution nécessite parfois des procédures difficiles et coûteuses, y compris les techniques de procréation médicalement assistée (PMA).

Selon des statistiques antérieures, 35% des cas d'infertilité chez les couples sont liés aux facteurs masculins. Plus de 90% de l'infertilité masculine est due à un faible nombre, à une mauvaise qualité des spermatozoïdes ou aux deux. Les autres cas d'infertilité masculine sont causés par un large éventail de problèmes anatomiques, déséquilibres hormonaux et défauts génétiques (128).

Le recours à la gelée royale, largement utilisée comme un aliment complémentaire favorisant la santé, pourrait être une issue relativement peu onéreuse pouvant se suppléer à la PMA. Elle présente une importance médicale, sociale et économique, connue comme tonique sexuel, utilisée comme un traitement facile et moins coûteux pour l'infertilité impuissante et l'amélioration de la fertilité.

Sur la base de ce concept, la présente étude a été menée pour examiner le rôle de la gelée royale dans l'amélioration des performances de reproduction en plus d'étudier son effet protecteur possible dans la prévention du stress oxydatif et la détérioration de la fertilité des spermatozoïdes qui influence les paramètres de reproduction.

Nous nous sommes intéressé à étudier, en analysant une vingtaine d'articles, son impact sur divers paramètres tels que le poids corporel et testiculaire, l'évaluation du nombre, de la motilité, la vitalité et la morphologie des spermatozoïdes, ainsi que le niveau des hormones sexuelles, le taux de malondialdéhyde, la qualité de la chromatine et l'intégrité de l'ADN.



## I. Définitions :

La **reproduction** est décrite comme l'ensemble des processus permettant d'assurer la pérennité de l'espèce. Chez les mammifères, la reproduction est exclusivement sexuée (76).

La **fertilité** est l'aptitude à la reproduction d'un individu, ou plus exactement d'un couple. Alors que, la fertilité masculine est marquée par une différenciation gonadique adéquate, une maturité de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire, une différenciation des cellules testiculaires néonatales, une descente des testicules et un début de la puberté couplée avec la prolifération et la maturité des cellules testiculaires (132).

D'un point de vue médical, la **fertilité** se définit comme l'aptitude d'un individu ou d'un couple à concevoir.

L'organisation Mondiale de la santé (OMS), se définit l'**infertilité** par l'absence de grossesse chez les couples en âge procréer (femmes âgées 18-45 ans) au bout de 12 mois de rapports sexuels réguliers non protégés (23).

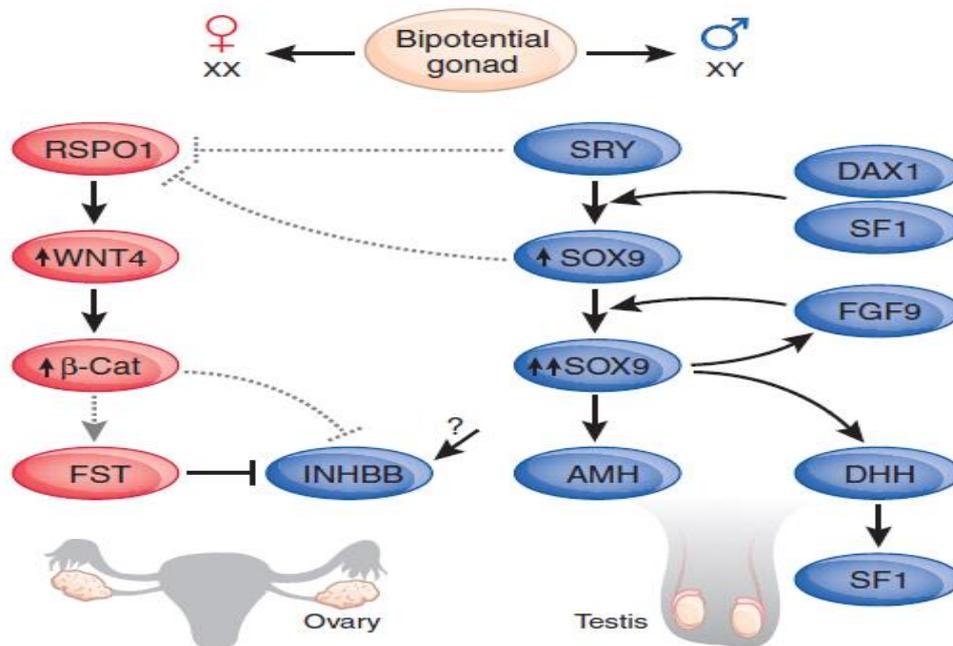
## II. Physiologie de la reproduction

### II.1 Embryogénèse de l'appareil génital mâle

La première étape dans l'établissement de la fertilité d'un organisme supérieur est la détermination de son identité sexuelle, qui est finalement déterminée par les chromosomes sexuels. Le développement du tractus génital mâle et des organes sexuels secondaires dépend de la présence d'un testicule (87).

#### II.1.1 Le déterminisme testiculaire

Le déterminisme testiculaire est l'orientation de gonade indifférenciée vers un testicule pendant la vie embryonnaire sous la dépendance du facteur de détermination testiculaire ou TDF (testis determining factor), codé par le gène SRY situé dans le bras court du chromosome Y (Figure 01). Dès que le gène SRY est actif, il gouverne une cascade d'activation et/ou de répression génique qui induit à la différenciation de cellule précurseur en cellules de Sertoli lesquelles vont exprimer l'hormone anti-müllérienne (AMH), aboutissant par la suite à la différenciation du testicule, de l'appareil génital mâle et des organes génitaux externes ainsi qu'à la régression des structures müllériennes (29 ; 36).



**Figure 01 :** Voie moléculaire simple pour la détermination du sexe dans les gonades des mammifères (87).

## II.1.2 La différenciation sexuelle

La différenciation sexuelle est un évènement clé de la vie embryonnaire qui conditionnera par la suite l'existence d'un individu concerné.

La production de l'hormone testiculaire prénatale anti-müllérienne (AMH) par les cellules de Sertoli agissant par l'intermédiaire de son récepteur AMHR2 qui induit à la régression des structures müllériennes, les trompes de Fallope, l'utérus et la partie supérieure du vagin et à la production de testostérone par les cellules de Leydig qui se différencieraient suites aux messages des cellules de Sertoli. La testostérone induit à la formation des structures sexuelles mâles internes, tels que l'épididyme, les canaux déférents, les vésicules séminales et le canal éjaculateur (87). Alors que la production de dihydrotestostérone induit à la formation des testicules, du pénis, de la prostate et de l'urètre (36). Le développement de sexe masculin prénatal est terminé après la descente des testicules dans le scrotum (4).



## II.2 Système reproducteur mâle

### II.2.1 Les organes sexuels mâles

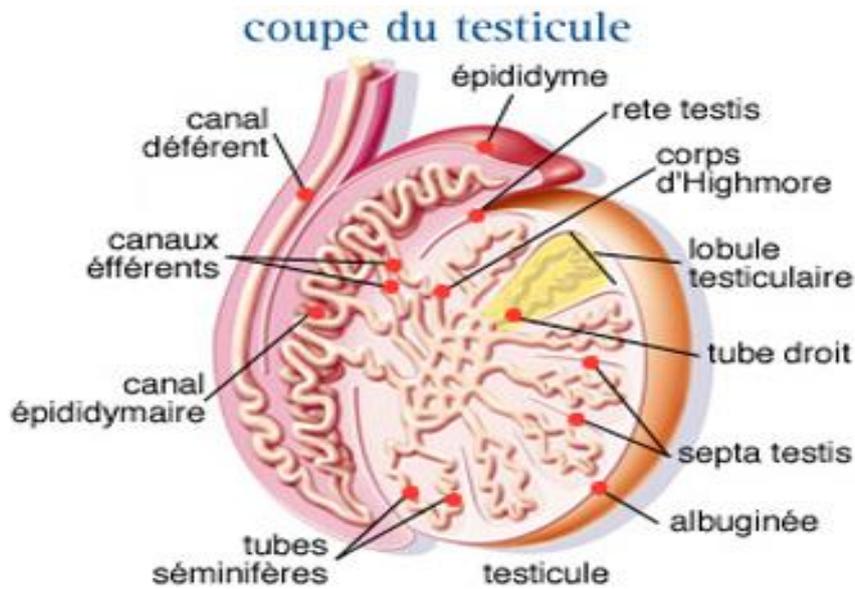
L'appareil génital mâle désigne tous les organes et structures qui participent à la formation, la maturation, l'émission sous pression des différents constituants du sperme (68), qui comprend :

- Deux testicules
- Deux conduits excréteurs (épididyme, canal déférent)
- Les glandes accessoires (deux vésicules séminales, une prostate, deux glandes bulbo-urétrales ou glandes de Cowper)
- Canal éjaculateur, l'urètre et le pénis (56).

#### ➤ Les testicules : (Figure 02)

Les testicules sont deux structures ovoïdes situés à l'extérieur du corps et qui produisent des spermatozoïdes et de la testostérone (l'hormone mâle) (56). Le poids des testicules dépend de l'âge et de l'espèce (Tableau 1). Ils descendent dans les bourses chez tous les jeunes mammifères. Cette localisation permet le déroulement normal de la spermatogenèse en maintenant une température des testicules 4 à 7° en-dessous de celle du corps. Ainsi, les hautes températures peuvent provoquer une stérilité temporaire. Il faut noter que chez les rongeurs, les testicules ne descendent qu'au cours de l'activité sexuelle. Chez la plupart des mammifères, les testicules sont suspendus dans le scrotum (130).

Le testicule doué d'une double fonction ; une fonction spermato-génétique : production de gamètes qui transmettent les potentialités héréditaires du mâle et une fonction endocrine : production d'androgènes responsables de la régulation de l'activité de l'appareil reproducteur mâle (spermatogenèse, développement et sécrétion des glandes annexes), de l'apparition des caractères sexuels secondaires et du comportement sexuel (130).



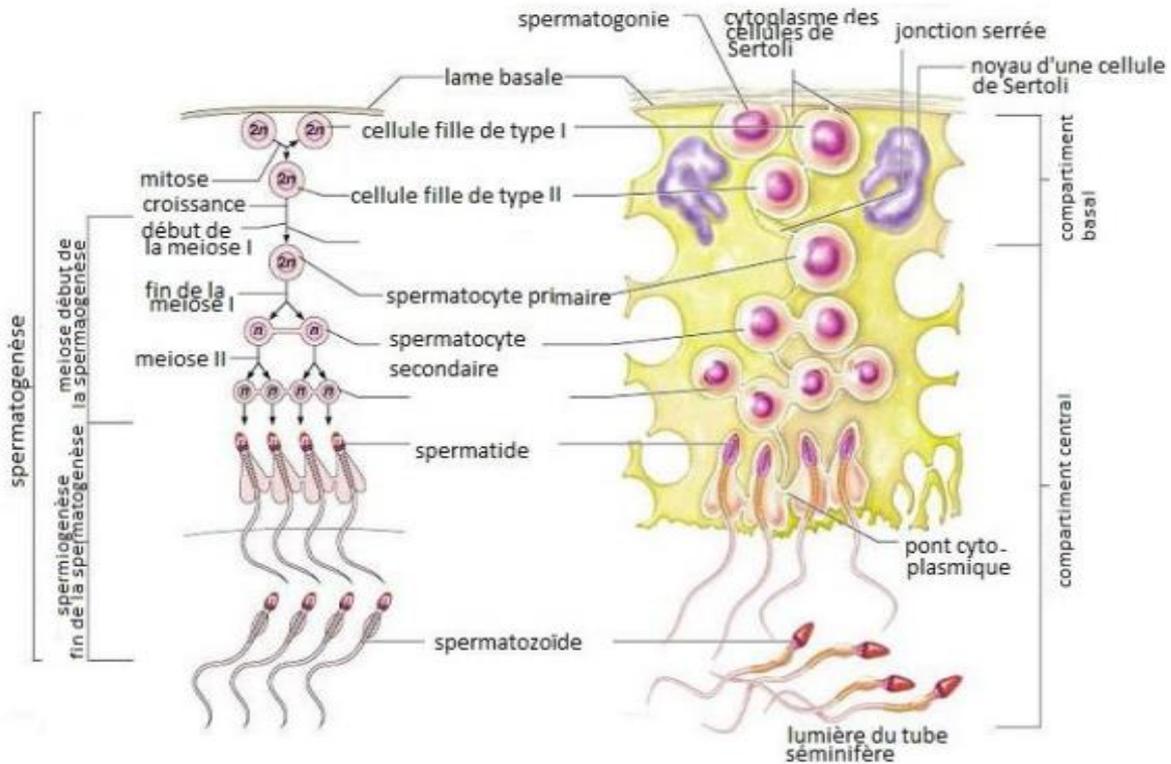
**Figure 02 :** Structure interne du testicule et de l'épididyme (94).

**Tableau 01 :** Le poids moyen et la température des deux testicules chez 3 espèces (sujets adultes) (10 ; 37).

Espèce	Poids (grammes)	Température des testicules
Rat	3.5	33°C
Souris	0.2	-
Lapin	6	36.7°C

### II.3 Spermatogénèse

La spermatogénèse est le processus de production des gamètes mâles matures (les spermatozoïdes), à partir des cellules souches au niveau du testicule (78). Ce processus assure le développement du gamète mâle dans l'épithélium du tube séminifère à partir de spermatogonies diploïde, avoir des contacts avec la lame basale, jusqu'à la libération de cellules germinales haploïdes différenciées dans la lumière du tube séminifère (18) (Figure 03).



**Figure 03 :** Différentes étapes de la spermatogénèse (86).

## II.4 Régulation hormonale de la fonction de reproduction

La fonction sexuelle masculine fait l'objet d'une régulation de type neuroendocrinienne. Les hormones intervenant dans cette régulation ont deux origines : le complexe hypothalamo-hypophysaire et les testicules (21) (Figure 04).

D'après **Weinbauer et al., (2010) (135)** les fonctions principales des testicules sont réglementées par l'hypothalamus et l'hypophyse par l'intermédiaire de GnRH et de gonadotrophines. Surtout, le circuit hypothalamo-hypophysaire est soumis à la réglementation de rétroaction négative médiée par des facteurs testiculaires.

Les hormones indispensables pour la production des spermatozoïdes sont la follicle-stimulating hormone (FSH), l'hormone lutéinisante (LH) et la testostérone intra-testiculaire (72).

# Physiologie de la reproduction

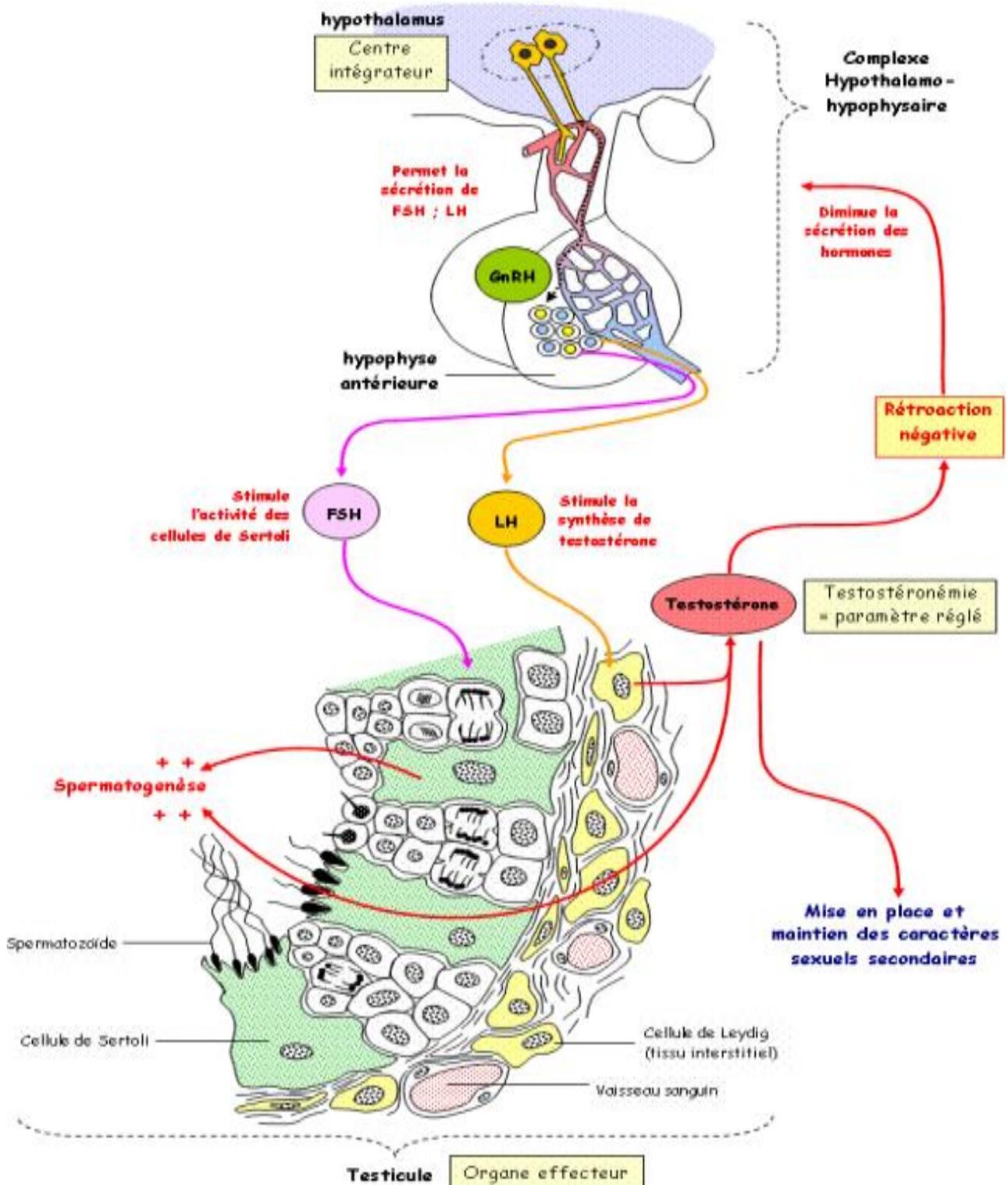


Figure 04 : Schéma de la régulation hormonale (121).



## I. Historique :

Les archives historiques sur l'alimentation humaine de la gelée royale remontent à la Grèce antique, où les Grecs associaient à la gelée royale un pouvoir d'immortalité des dieux de l'Olympe. À la même époque, les Chinois pensaient que la gelée royale assurait la longévité et augmentait l'activité sexuelle (51).

Depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle, elle s'est imposée dans le marché chinois avec des rôles divers : traitement du diabète, des douleurs articulaires, de la fatigue physique et intellectuelle, de l'hypertension artérielle, de l'hépatite chronique, des troubles menstruels et de l'infertilité. En médecine traditionnelle chinoise, la gelée royale est assimilée à un tonique en cas de carence du Yin (81).

Les Égyptiens de l'Antiquité utilisaient la gelée royale comme cosmétique qui a culminé avec la réputation de Cléopâtre, comme l'un des secrets de sa beauté personnelle. En outre, au cours de cette période, la gelée royale est devenue un signe de la majesté et de la force des pharaons qui mangeaient généralement la gelée royale (51).

Depuis le début des années 1960, l'utilisation de la gelée royale en tant qu'améliorateur de la santé et produit fonctionnel a été explorée avec le développement de «l'apithérapie». Dès lors, les caractéristiques de la gelée royale ont été révélées et la gelée royale a été largement appliquée dans les remèdes pour l'homme et les animaux (1; 51 ; 92). Il est généralement supposé que la prise régulière de la gelée royale a des influences bénéfiques sur de nombreux troubles médicaux, par exemple, la maladie d'Alzheimer, la dépression, l'infertilité, les problèmes digestifs, le vieillissement, l'anémie, les maux liés au stress et la fonction immunitaire affaiblie, en plus de son effet antioxydant, antibiotique et les propriétés antidiarrhéiques (42 ; 138). De plus, la gelée royale a été proposée comme complément alimentaire pour améliorer différents problèmes d'infertilité (42 ; 83).



## II. Définition :

La gelée royale (GR) est un produit à base de crème sécrétée par de jeunes abeilles infirmières âgées de 5 à 15 jours pour nourrir la reine, les larves de la reine et d'autres jeunes larves. Il est entièrement synthétisé par les abeilles dans des glandes hypopharyngées, mandibulaires et post-cérébrales (116 ; 128). Cette sécrétion se forme dans l'estomac des abeilles ouvrières en raison de la digestion incomplète du miellat (88 ; 93).

C'est une substance indispensable pour la ruche car elle assure son existence et son fonctionnement (112).

La gelée royale est considérée comme l'un des compléments naturels les plus largement appliqués. Elle représente un fragment de la principale source d'alimentation des larves d'abeilles et joue un rôle principal dans la reconnaissance des castes de cette espèce (84).

Elle se distingue par des caractéristiques spécifiques : une couleur blanchâtre qui devient jaune au contact avec l'air (Figure 05), une odeur caractéristique du phénol, un aspect gélatineux, visqueux (51) et un pH fortement acide entre 3 et 4 et légèrement amer avec une odeur âcre (108).

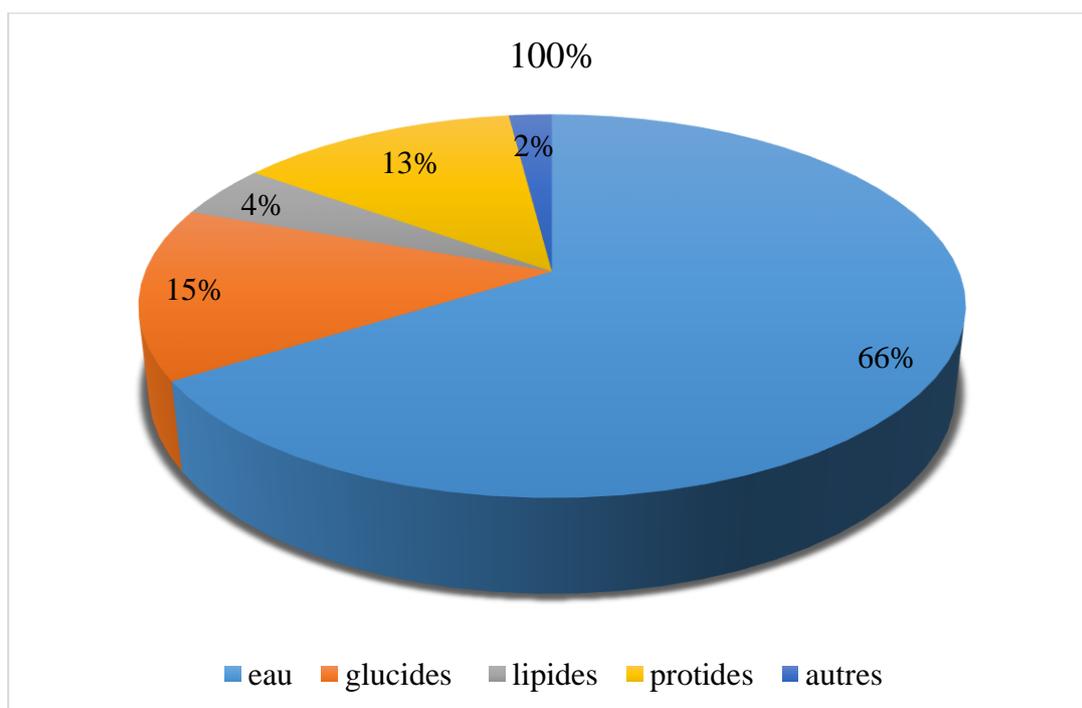


**Figure 05 :** Larve de reine entourée de gelée royale (124).



### III. Composition chimique de la gelée royale :

La composition de la gelée royale est différente suivant qu'elle est destinée aux larves d'abeilles ouvrières ou aux larves de reines et dépend également de la race des abeilles.



**Figure 06 :** Composition moyenne de la gelée royale (31).

La composition moyenne générale de la gelée royale est décrite dans le tableau ci-dessous (Tableau 02).



**Tableau 02** : Composition moyenne de la gelée royale (13 ; 85).

Composition	Types de composés	Principaux composants actifs	Structure chimique
<b>Hydrates de carbone</b>	Monosaccharides	Glucose et fructose	 10-hydroxyl-2-decenoic acid
	Disaccharides	Saccharose, maltose...	
	Polysaccharides	Mélibiose, erlose, ribose...	
<b>Protides</b>	Acides aminés (dont les 8 essentiels)	Proline, lysine, leucine, arginine, valine, phénylalanine...	
	Peptides	Défensine (la royalisine), apisimine, jelleines I, II, III, IV...	
	Protéines	MRJP1, MRJP2, MRJP 3, MRJP4	
<b>Lipides</b>	Acides gras	Trans-10-hydroxy-2-décénoïque...	
	Stérols	Cholestérol et stigmastérol	
	Cires- Phospholipides		
<b>Substances diverses</b>	Minéraux	K, Na, Mg, Ca, Fe, Zn, Cu, S, P, N, C...	
	Vitamines	B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8 ou H, inositol, B9, (B12, C A, D, E, K)	
	Enzymes	Glucose-oxydase, ...	
	Acétylcholine 1mg/g		
	Hormones (gelée fraîche)	(Estradiol, testostérone, progestérone)	
	Acides nucléiques (gelée fraîche)	(ADN et ARN)	
	Flavonoïdes	Catéchine et l'épicatéchine	

**MRJP**: Major Royal Jelly Protein (MRJP1 ou Apalbumine-1...)

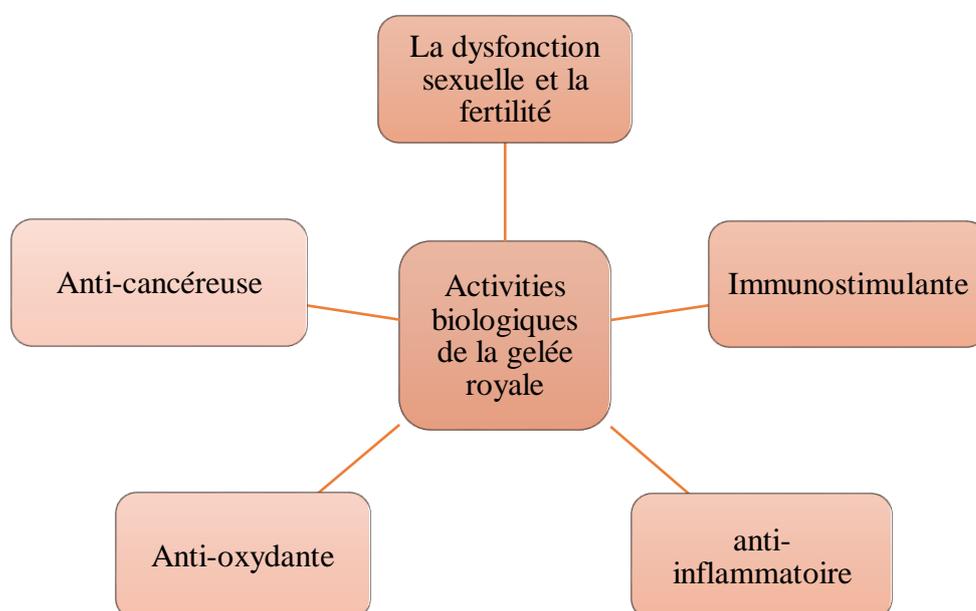
Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces.



L'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA) un composant lipidique trouvé spécifiquement dans la gelée royale (129). Le taux de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque est un des facteurs permettant de déterminer la qualité de la gelée royale et la teneur en acide pantothénique (vitamine B5) est l'une des plus fortes que l'on connaisse pour une substance naturelle (112).

#### IV. Propriétés thérapeutiques :

La gelée royale présente de nombreuses propriétés biologiques et thérapeutiques qui sont mentionnées dans la figure suivante :



**Figure 07 :** Différents types d'activités biologiques de la gelée royale (inspiré d'après 120).

D'après Saboor et al., (2020) (120), chaque propriété thérapeutique de la gelée royale dépend d'un ou de plusieurs composants bioactifs (Tableau 03).



**Tableau03** : Les principales substances biologiques de la gelée royale et leurs activités thérapeutiques (**inspiré d'après 120**).

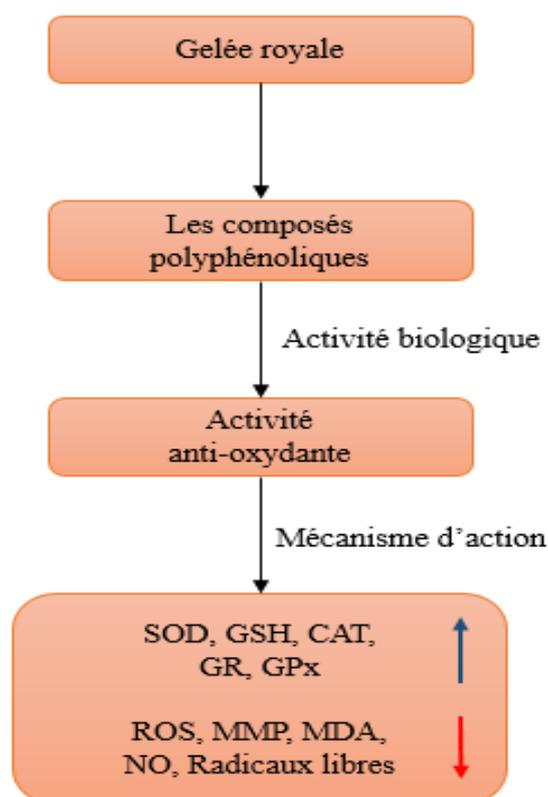
Les composants bioactifs	Propriétés thérapeutiques
Les composants polyphénoliques	Effet antioxydant
L'acide 10-hydroxy-2- décénoïque	Effet anti-inflammatoire
	Effet œstrogénique
	Activité antimicrobienne
	Modulateur immunitaire
	Effet protecteur
	Augmenter la longévité
Jelleines, Apisimine	Activité antimicrobienne
Défensine	Activité de cicatrisation des plaies
Principales protéines de gelée royale MRJPs	Activité antioxydante
	Augmenter la longévité
	Prolifération cellulaire
	Effet anti-cancéreux
	Effet protecteur hépatorénal
	Effet anti-hypercholestérolémie
	Effet antiallergique

#### IV.1 Action antioxydante :

Les composants polyphénoliques de la gelée royale sont responsables de son activité antioxydante (79) et non le 10HDA (96). De plus, les fractions protéiques de la gelée royale ont une propriété antioxydante et une capacité de piégeage élevées contre les radicaux libres tels que le radical anion superoxyde, le radical DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle) et le radical hydroxyle (95) (Figure 08). L'étude de Cavuşoğlu et al., (2009) (27) a montré que l'induction des dommages oxydatifs par l'administration orale des doses de 100 ou 250 mg/kg à des souris albinos ayant reçu des doses de cadmium à 2 mg/kg faisaient croître le pouvoir réducteur des systèmes antioxydants. Autrement dit, la gelée royale prise oralement a des effets protecteurs sur le stress oxydatif créé par le cadmium chez la souris. De plus. La gelée royale protège l'ADN des dommages oxydatifs au niveau des tissus en réduisant les niveaux



de 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (un marqueur du stress oxydant) au niveau de l'ADN (64). Elle contient des oligoéléments et des vitamines qui jouent un rôle protecteur vis-à-vis des radicaux libres. En plus de la vitamine C, la gelée royale contient de la vitamine E à l'état de trace qui possède des propriétés antiradicalaires (85).



**Figure 08 :** Mécanisme d'action antioxydant de la gelée royale (120)

**SOD** (Superoxydedismutase); **GSH** (Glutathion); **CAT** (Catalase); **GR** (Glutathion réductase); **GPx** (Glutathion peroxydase); **ROS** (Espèces réactives de l'oxygène); **MMP** (Matrices metallopeptidiques); **MDA** (Malondialdéhyde); **NO** (Oxyde nitrique).



## **IV.2 Action sur la dysfonction sexuelle et la fertilité :**

Les dysfonctionnements sexuels et les carences en fertilité sont deux difficultés cliniques courantes avec des choix thérapeutiques limités. La gelée royale est un stimulateur de fertilité des mâles et des femelles.

### **IV.2.1 Action sur la fertilité :**

Un essai clinique a indiqué que l'administration orale de gelée royale protège contre les lésions oxydatives des testicules de souris et qu'elle contient des composés stimulant la spermatogenèse (53).

Une étude récente sur des lapins mâles a indiqué ses effets positifs sur la fertilité, la qualité et la production de sperme et la concentration de testostérone, de protéines totales et de glucose dans le sang. Le nombre de spermatozoïdes morts et anormaux a diminué avec la réduction des biomarqueurs du stress oxydatif (40). Une autre étude a montré les mêmes résultats (42). Le diabète sucré a eu des effets nocifs importants sur les paramètres de reproduction tels que la concentration de testostérone, le nombre de spermatozoïdes, la viabilité des spermatozoïdes et la motilité des spermatozoïdes. La gelée royale a amélioré la diminution du poids des testicules induite par le diabète, l'intégrité de l'ADN, la spermabilité et la motricité des spermatozoïdes et l'augmentation de la concentration de testostérone (54 ; 55).

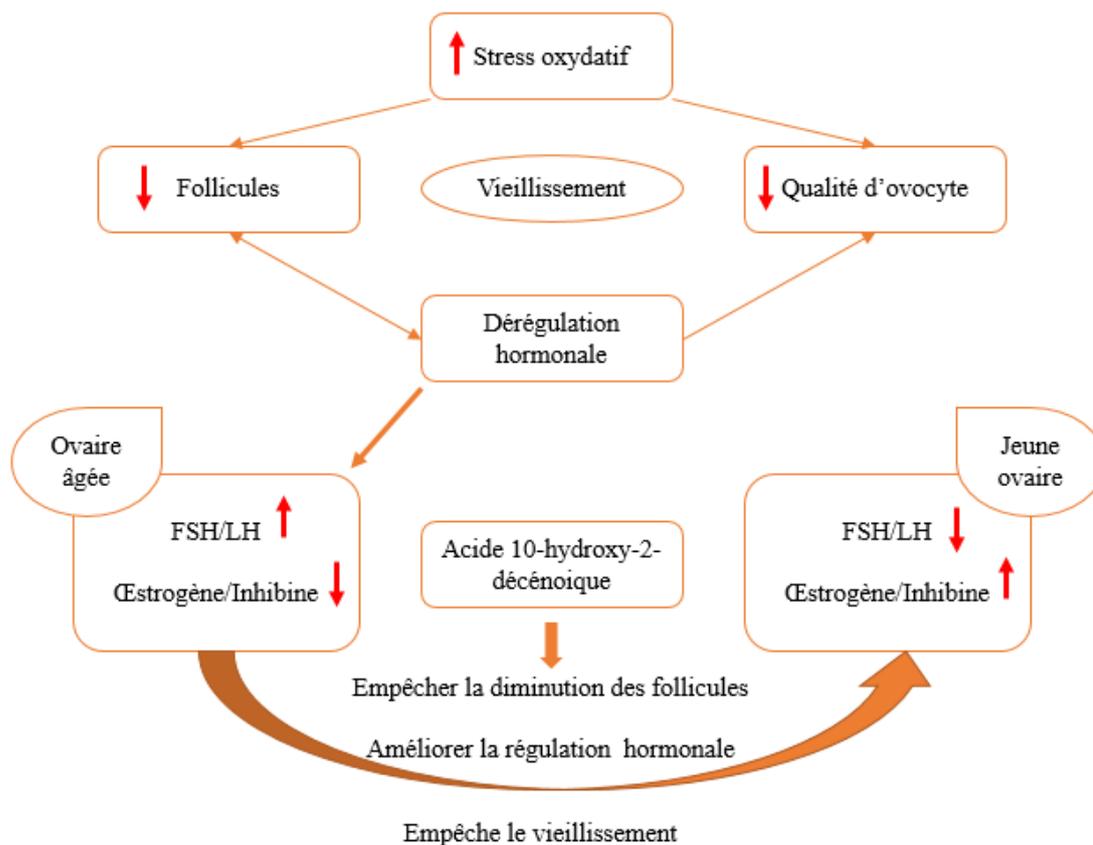
### **IV.2.2 Action œstrogénique :**

L'œstrogène joue un rôle important dans la croissance, la différenciation et la fonction de nombreuses cibles, notamment le système reproducteur féminin et masculin.

Les effets pharmacologiques de la gelée royale sont similaires à ceux causés par l'hormone œstrogène car elle contient des hormones dont de l'estradiol, mais elle s'est révélé présenter une faible activité œstrogénique. Pour cette raison de nombreux compléments alimentaires composés de gelée royale sont indiqués dans les troubles de la ménopause qui est caractérisée par un taux d'œstrogène qui chute et qui est à l'origine des bouffées de chaleur (16 ; 89 ; 126). La gelée royale est traditionnellement utilisée pour traiter les symptômes de la ménopause en rééquilibrant la concentration hormonale dans le sang, en diminuant les hormones folliculo-stimulantes (FSH) et en augmentant la concentration d'œstrogène chez les souris âgées (Figure 09). Une étude a montré que les changements de taux d'hormones résultant de la gelée royale augmentaient la quantité d'ovocytes ovulés et leur qualité chez les rats âgés (82).



L'activité œstrogénique médiée par l'interaction avec les récepteurs des œstrogènes (ERs) entraîne une modification de l'expression des gènes et une prolifération cellulaire (89). Suzuki et al., (2008) (126) ont déclaré que quatre substances bioactives isolées de la gelée royale ; l'acide-10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA), l'acide 10-hydroxydécénoïque (10HDA), de l'acide trans-2-décénoïque (2DEA) et du 24-méthylènecholestérol (24MET) a montré un effet de liaison des récepteurs  $\beta$  des œstrogènes.



**Figure 09** : Mécanisme moléculaire responsable de l'activité anti-âge de la gelée royale (133).



### I. Protocole expérimentale :

Ci-dessous est présentée la partie expérimentale prévue au départ. Elle a été abandonnée suite aux évènements pandémiques liés au corona virus.

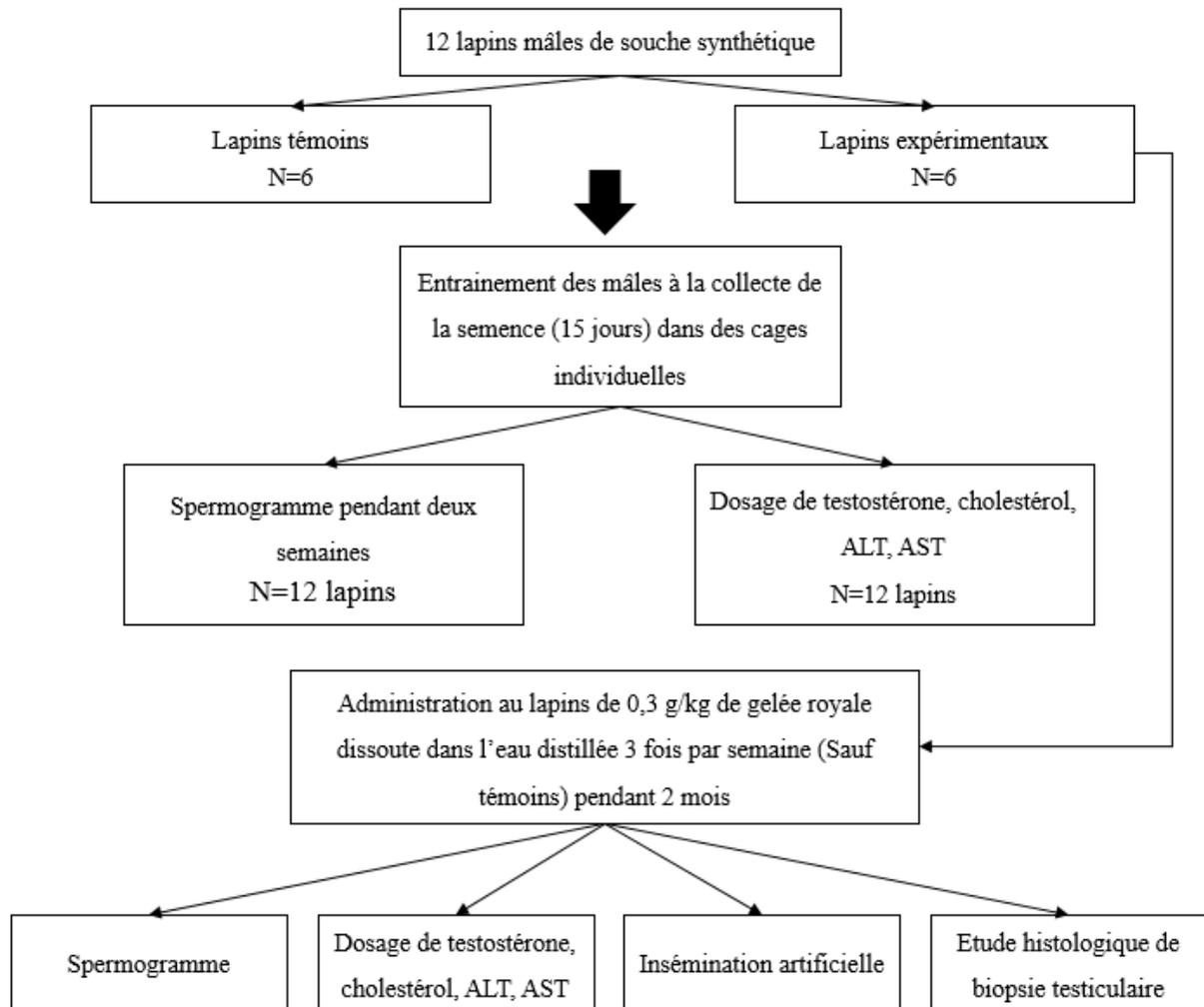


Figure 10 : Protocole expérimental



## II. Partie théorique :

En raison des conditions actuelles dues au Coronavirus, nous avons dû réaliser de manière théorique notre étude sous forme d'une méta-analyse d'articles qui traitent l'effet de la gelée royale sur l'amélioration des performances de la fertilité en plus d'étudier son effet protecteur contre le stress oxydatif qui influence les paramètres de reproduction (**Annexe 01**).

### II.1 Nature des données :

La recherche en ligne nécessite des moteurs de recherche scientifique et des mots clés. Le tableau suivant présente la nature de notre documentation scientifique :

**Tableau 04** : Présentation de la nature des données

	Nature des données
<b>Les moteurs de recherche</b>	PubMed
	Google scholar
	Biomedcentral
	Science.gov
<b>Les mots clé</b>	Royal jelly-Reproduction-Sperm-Semen-Fertility-Testes-Sex Hormones-Testosterone-Rabbit-Mice-Rat
<b>La langue</b>	Anglais
<b>L'année de publication</b>	2009-2019
<b>Nombre d'articles</b>	<b>Totales</b> : 36 articles
	<b>Éliminés</b> : 16 articles
	<b>Inclus</b> : 20 articles



### II.2 Les critères d'inclusion et d'exclusion :

#### II.2.1 Les critères d'inclusion :

Avant l'analyse des articles concernant l'effet de la gelée royale nous nous sommes basés sur des critères d'inclusion, qui sont :

- ✚ Effet de la gelée royale sur la reproduction (paramètres de sperme, des hormones sexuelles, histologie).
- ✚ Etudes faites sur les mâles.
- ✚ Etudes sur des mammifères (les lapins, les souris et les rats).
- ✚ Administration de la gelée royale seule ou en combinaison avec des molécules qui induisent un stress oxydatif.
- ✚ Enregistrement de poids corporel, testiculaire et épидидymaire.
- ✚ Evaluation de la peroxydation lipidique des spermatozoïdes.
- ✚ Evaluation de la qualité de la chromatine et des dommages d'ADN des spermatozoïdes.

#### II.2.2 Les critères d'exclusion :

- ✚ Effet de la gelée royale sur l'action anti-tumoral ou d'autres effets c'est-à-dire ce qui n'a pas lieu à la reproduction.
- ✚ Etudes sur d'autres mammifères (Humain, Chèvres, Mouton et autres).
- ✚ Etudes faites sur la conservation de sperme.
- ✚ Etudes faites sur les femelles.
- ✚ Effet de la gelée royale sur le processus de fécondation in vitro.
- ✚ Dosage des hormones thyroïdiennes.



II.3 Recherche et la classification des données : (Annexe 02)

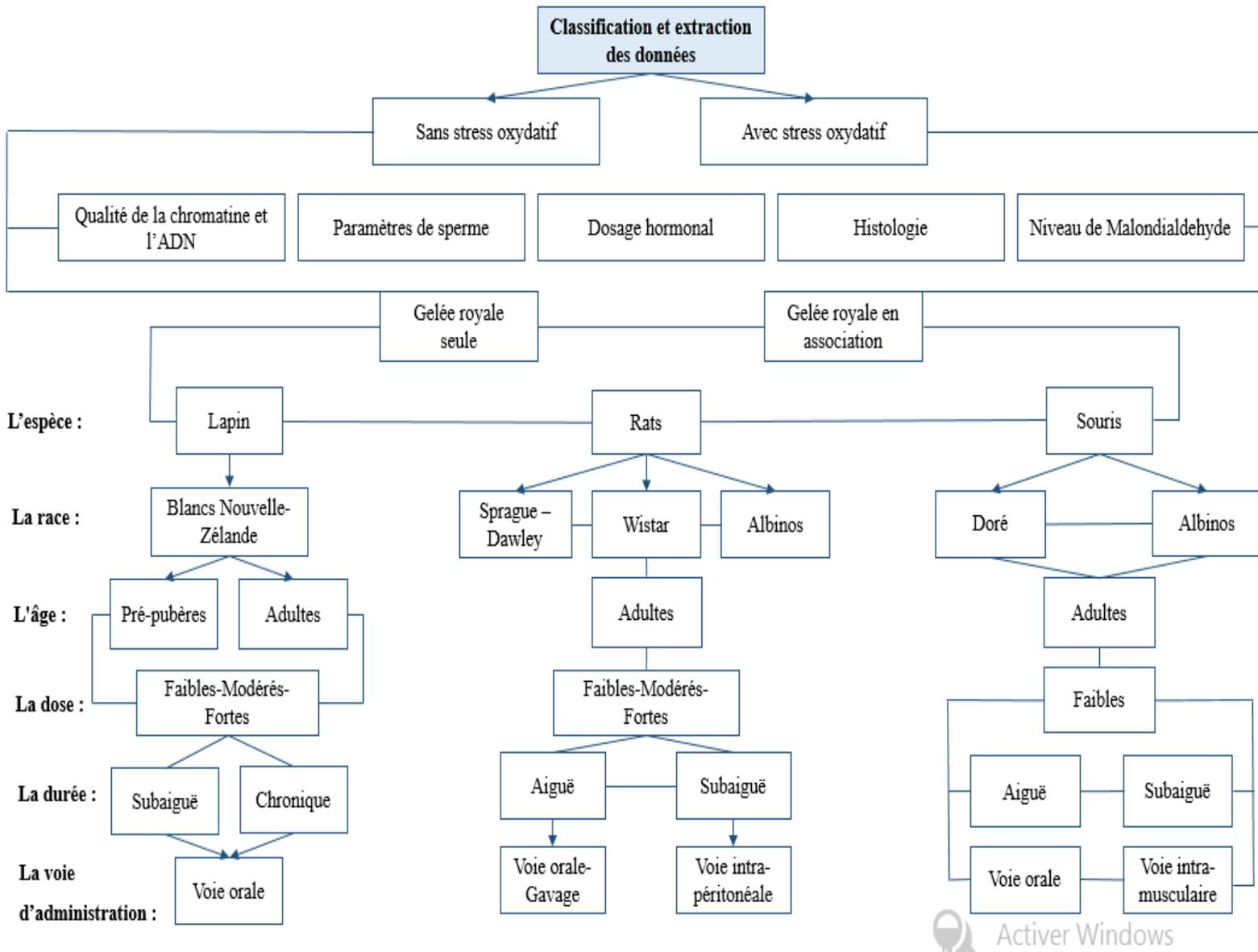
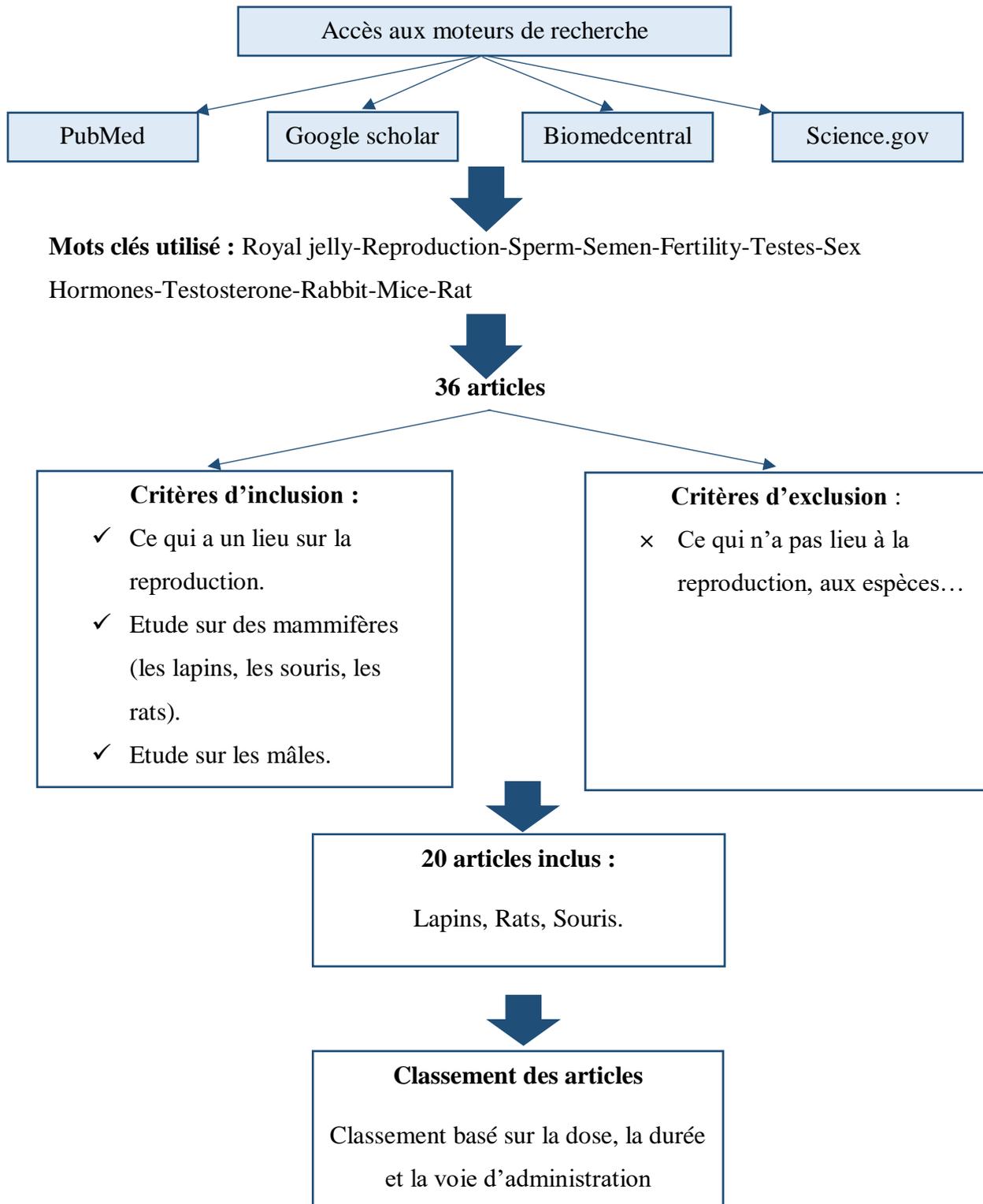


Figure 11 : Recherche et classification des données



II.4 Schéma récapitulatif :

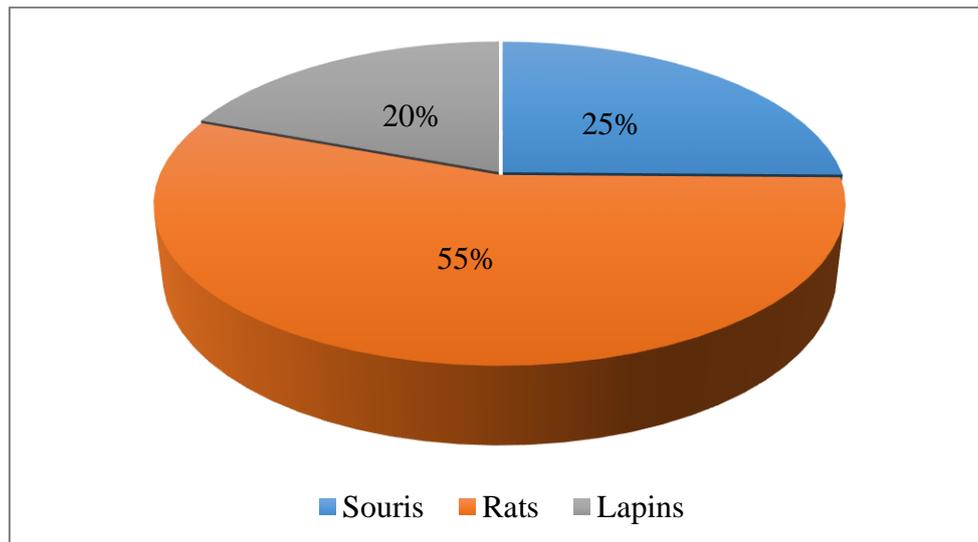




## II. Présentation des données :

### II.1 L'espèce :

Les espèces inclus dans cette étude sont les lapins, les souris et les rats. La figure en-dessous montre les pourcentages d'articles de chaque espèce.

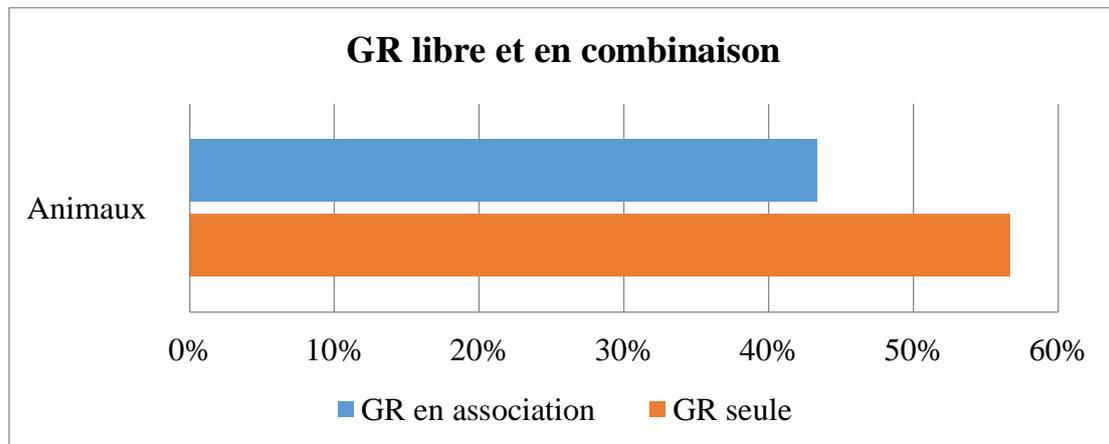


**Figure 12 :** Représentation des pourcentages des espèces inclus

Les articles inclus dans cette étude concernent beaucoup plus les rats, en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lieu on a les souris et les lapins respectivement.

### II.2 La molécule :

Dans les articles étudiés, et parfois dans le même article, l'administration de la gelée royale est parfois seule ou en association avec le miel, l'huile de maïs ou avec d'autre molécule qui induits à un stress oxydatif. La figure en-dessous représente les pourcentages des études sur l'effet de l'administration de la gelée royale seule et en association.

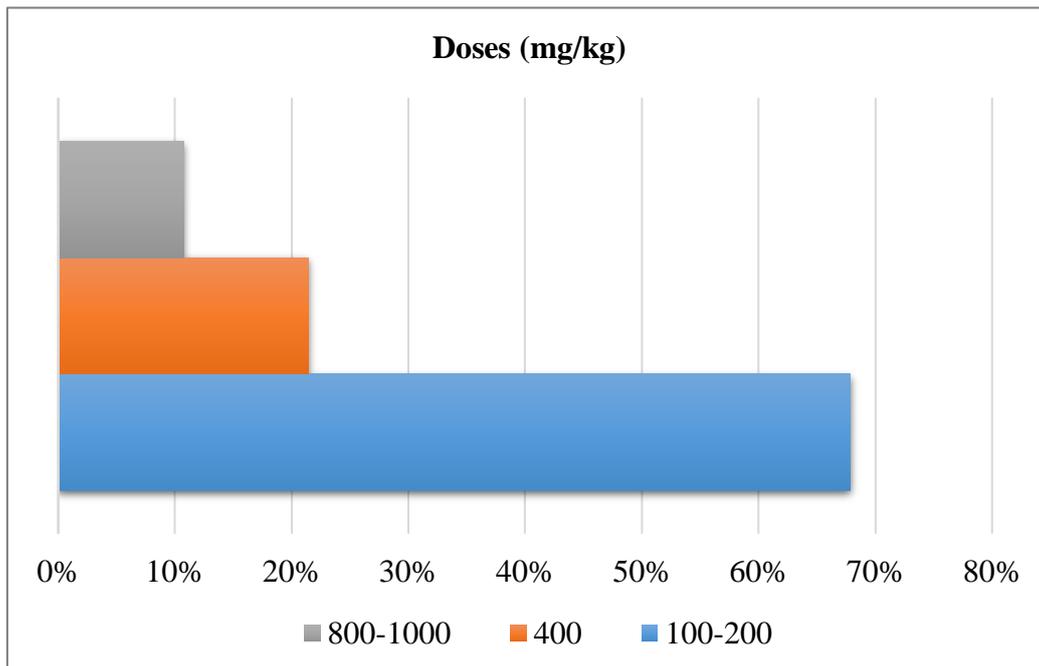


**Figure 13 :** Représentation des pourcentages de l’utilisation de la gelée royale seule et en association

Chez les trois espèces, l’administration de la gelée royale aux animaux a été soit libre ou en combinaison avec le miel ou avec d’autre molécule qui induits à un stress oxydatif, dont ces molécules sont : **Nicotine, Chlorure d’aluminium, Streptozotocine, Bléomycine, Oxymétholone, Stanozolol, Peroxyde d’hydrogène, Cyclosporine A, Citrate de sildénafil, Flunixin méglumine et Cisplatine.**

### II.3 La dose :

Les doses utilisées de la gelée royale sont différentes, y’a compris l’utilisation des faibles, modérés et fortes doses. Pour cela on va représenter les doses utilisées sur les animaux en intervalle (**Figure 14**).

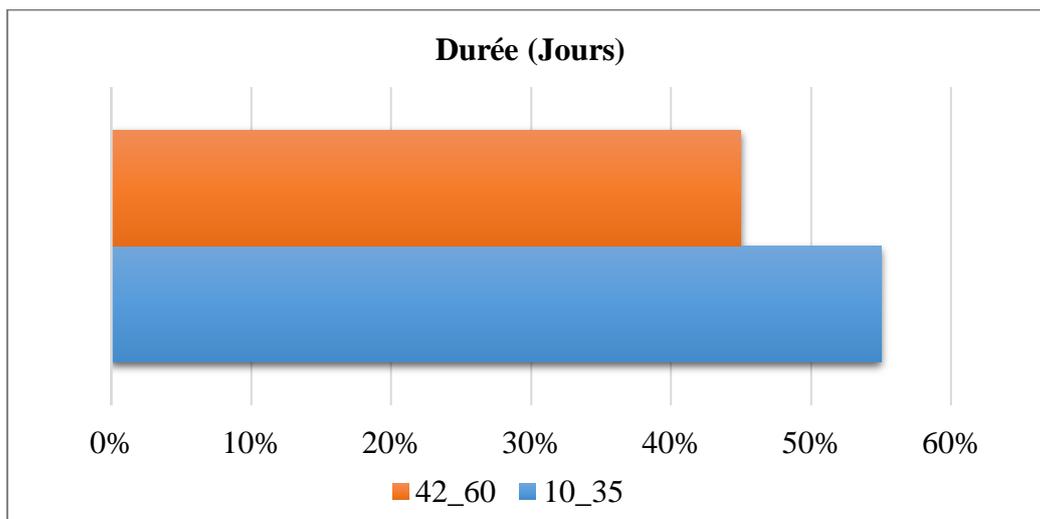


**Figure 14 :** Pourcentage des différentes doses utilisées chez les trois espèces

Dans les articles inclus, les doses de gelée royale les plus utilisées chez les animaux sont des faibles doses qui varient entre 100 et 200 mg/kg. En 2<sup>ème</sup> lieu, ils ont utilisées des doses modérées de 400 mg/kg. Alors que, dans trois articles seulement ils ont administrés des fortes doses qui varient entre 800 et 1000 mg/kg.

#### **II.4 La durée :**

La figure en-dessous représente les pourcentages des durées de l'administration de la gelée royale étudiées chez les animaux.



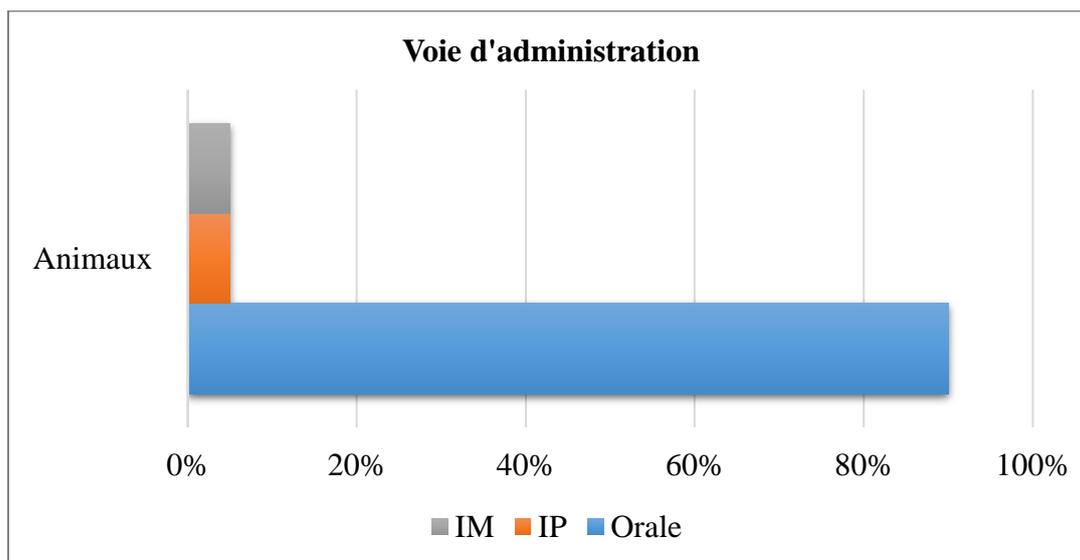
**Figure 15 :** Pourcentages des durées étudiées de l’administration de la gelée royale

L’exposition la plus utilisée de la gelée royale aux animaux varie entre 10 et 35 jours par contre l’exposition de 42 à 60 jours de gelée royale aux les animaux est moins utilisée.

Un parmi nos articles, l’exposition de la gelée royale a été chronique (12 semaines).

### II.5 La voie d’administration :

Les pourcentages des quatre voies d’administration de la gelée royale sont représentés dans la figure suivante :



**Figure 16 :** Représentation des pourcentages des voies d’administration utilisées

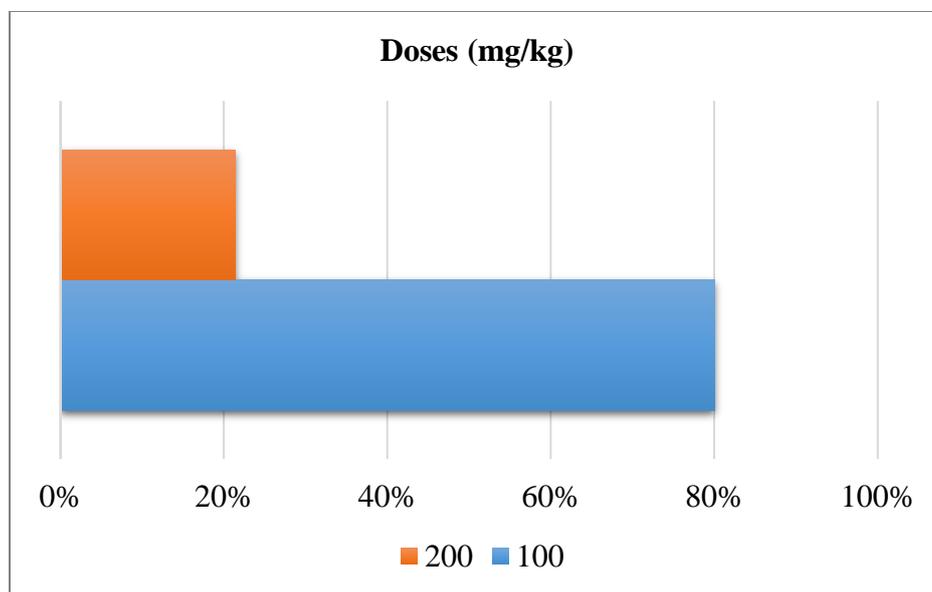


Chez ces différentes espèces, la voie d'administration de la gelée royale la plus utilisée c'est la voie orale. Alors que, l'administration de la gelée royale par voie intramusculaire et intrapéritonéale présente un faible pourcentage.

### III. Présentation des résultats :

#### III.1 Chez les souris :

Dans les cinq articles, les doses administrées sont 100 et 200 mg/kg. La figure en-dessous représente les pourcentages des doses de la gelée royale utilisés chez les souris.



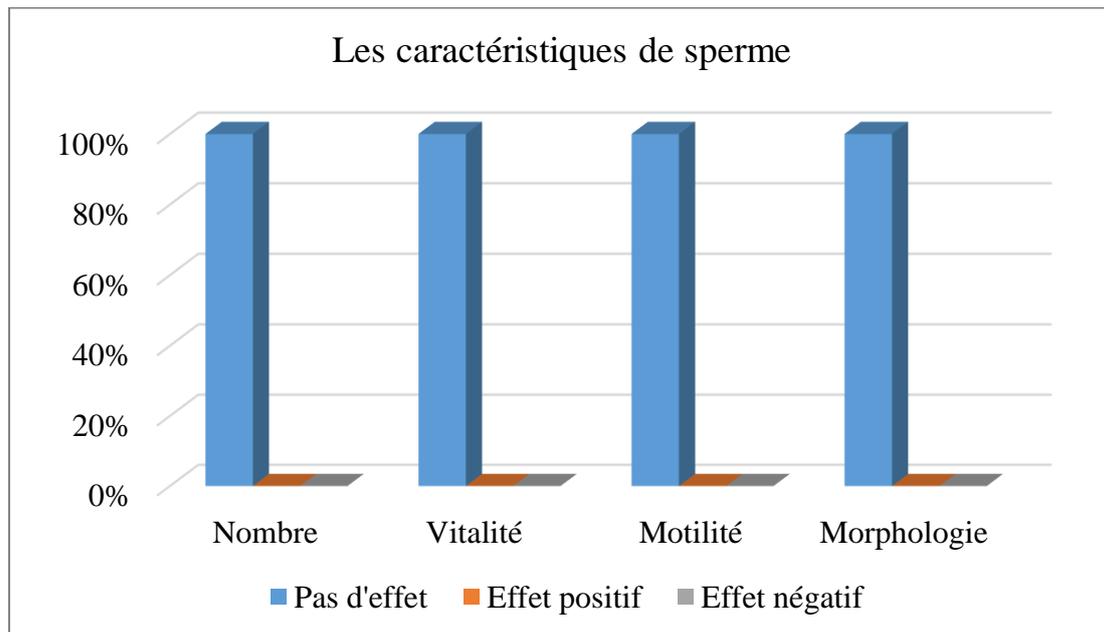
**Figure 17 :** Pourcentage des différentes doses utilisées chez les souris

Les durées d'administration de la gelée royale aux souris varient entre 15 et 60 jours avec des voies d'administration orale et intramusculaire.

#### III.1.1 Action normale de gelée royale (sans stress oxydatif) : (3 articles)

##### III.1.1.1 Caractéristiques de sperme :

Le nombre, la vitalité, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes ont été évalué dans trois travaux réalisés sur l'effet de la gelée royale seule chez les souris (**Figure 18**) (**Annexe 03**).



**Figure 18 :** Représentation des résultats de l’effet de la gelée royale sur les caractéristiques du sperme chez les souris par pourcentage de travaux.

Ces résultats ont démontré que la gelée royale n’a aucun effet sur les caractéristiques de sperme dans 100% des travaux.

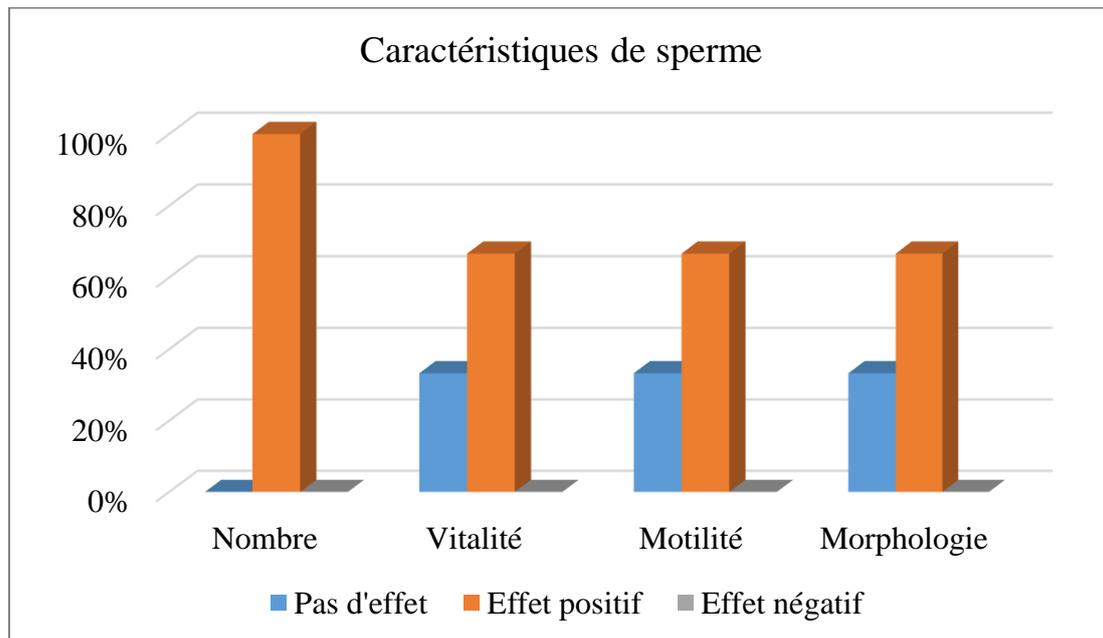
#### *III.1.1.2 Dosage de testostérone :*

Dans un article seulement, le dosage de la testostérone a été évalué chez les souris mâles, ce qui a montré que la gelée royale n’a aucun effet sur cette hormone sans stress oxydatif (**Annexe 03**).

### **III.1.2 Action protectrice de la gelée royale contre le stress oxydatif : (5 articles)**

#### *III.1.2.1 Caractéristiques de sperme :*

Le nombre et la morphologie des spermatozoïdes ont été évalués dans quatre articles, dans trois articles la vitalité a été estimée et le pourcentage de la motilité a été compté dans deux travaux seulement sur l’effet protecteur de la gelée royale (**Figure 19**) (**Annexe 03**).



**Figure 19 :** Représentation des résultats de l’effet protecteur de la gelée royale sur les caractéristiques du sperme chez les souris par pourcentage de travaux.

Ces résultats ont montré que la gelée royale a un effet protecteur sur le nombre dans 100% des travaux et sur la vitalité, la mobilité et la morphologie dans 66.66% .

#### ***III.1.2.2 Dosage de la testostérone :***

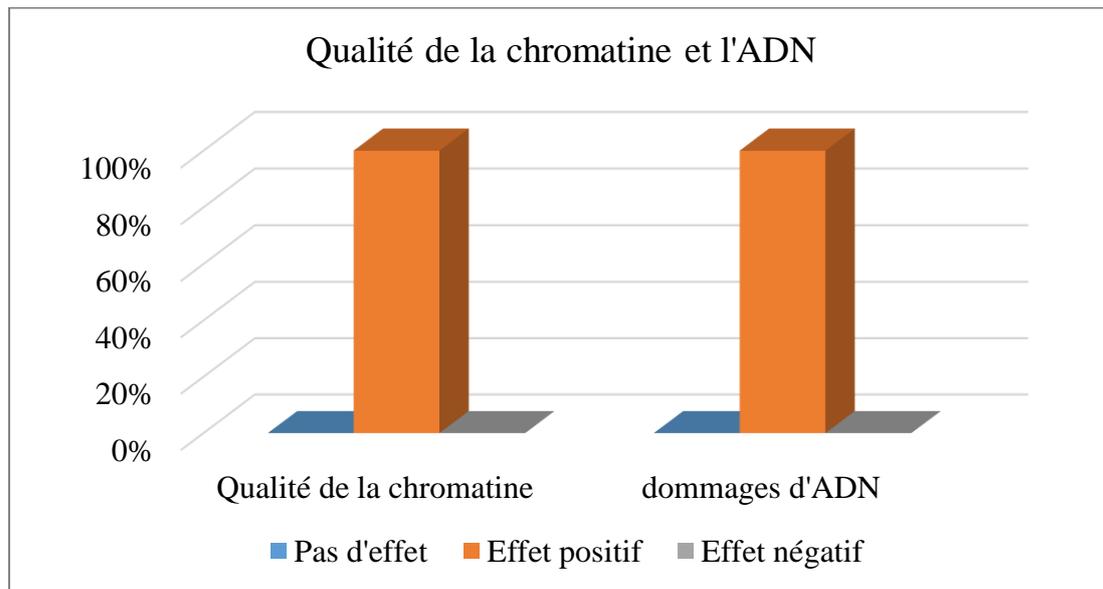
Dans un article seulement, le dosage de la testostérone a été évalué chez les souris mâles, ce qui a signalé que la gelée royale a augmentait cette hormone (**Annexe 03**).

#### ***III.1.2.3 Dosage de malondialdéhyde :***

Le comptage du taux de malondialdéhyde a été réalisé dans deux articles sur l’effet protecteur de la gelée royale chez les souris d’où il y’a un effet positif (**Annexe 03**).

#### ***III.1.2.4 Qualité de la chromatine et l’intégrité de l’ADN :***

La qualité de la chromatine a été évaluée dans deux articles. Alors que, l’intégrité de l’ADN a été estimée dans quatre articles réalisés sur l’effet protecteur de la gelée royale chez les souris (**Figure 20**) (**Annexe 03**).

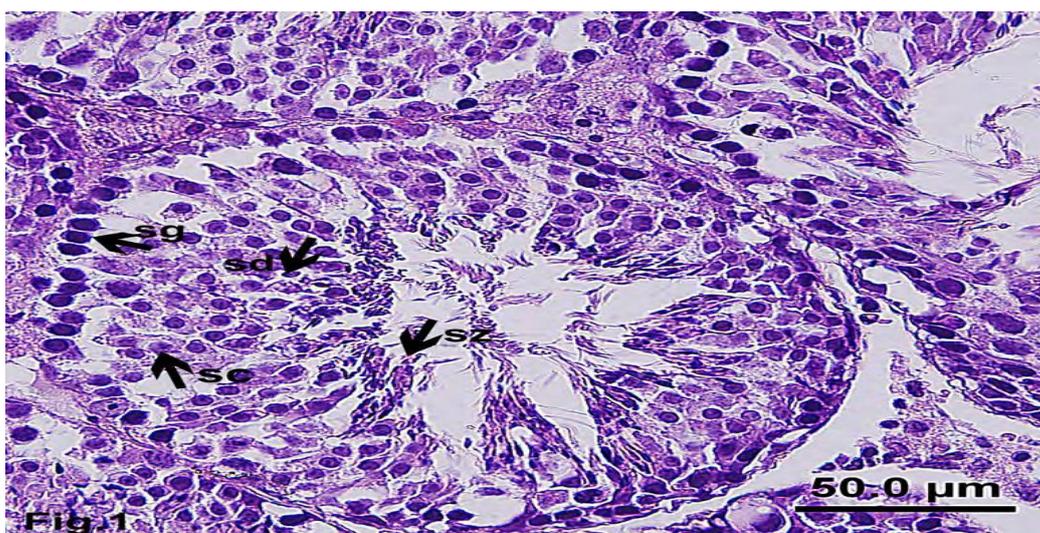


**Figure 20** : L'effet protecteur de la gelée royale sur le la qualité de la chromatine et l'ADN chez les souris mâles par pourcentage de travaux.

### III.1.2.5 Examen d'histopathologie :

Les résultats de **F. Temamoğulları et al., (2018) (48)** sur l'effet protecteur de la gelée royale administrée avec une dose de 200 mg/kg pendant 15 jours contre la Flunixin méglumine sont montrés dans les figures suivantes.

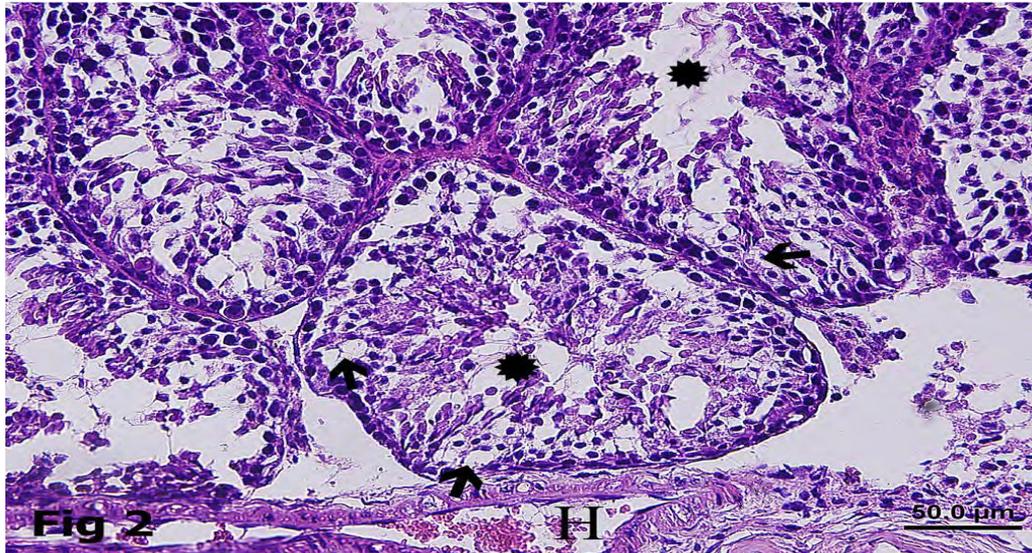
➤ **Chez le groupe témoin, intoxiqué et traité par gelée royale :**



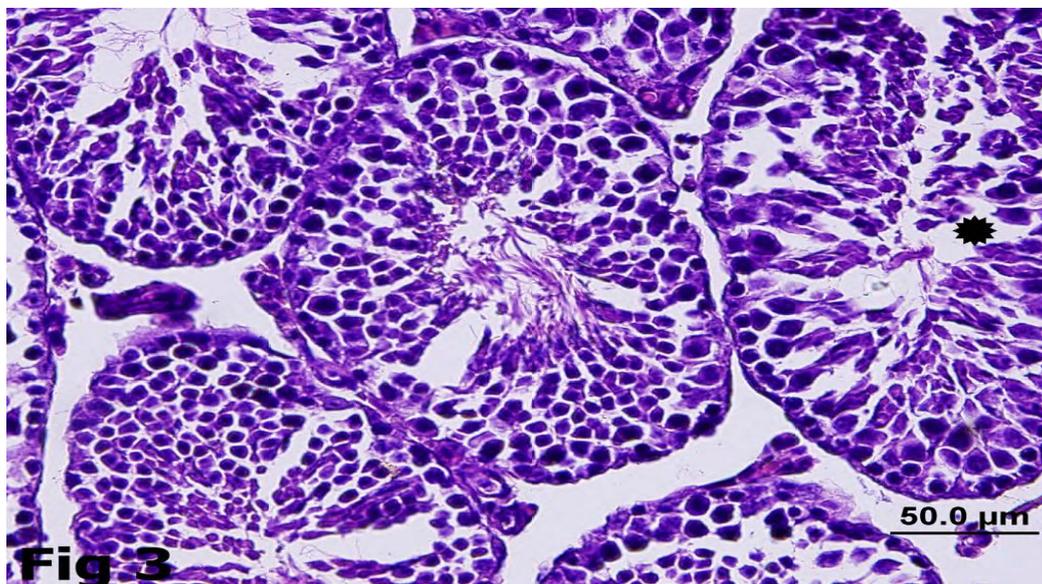
**Figure 21** : Microphotographie représentative d'un testicule de souris d'un groupe témoin.X400, Hématoxyline-Eosine (48).



Cette micrographie montrant les tubules séminifères normaux et la spermatogénèse. Sg, spermatogonie; sc, spermatocytes; sd, spermatides; sz, spermatozoïdes.



**Figure 22 :** Microphotographie représentative d'un testicule de souris d'un groupe traité avec 25 mg de fluxine méglumine montrant la désorganisation tubulaire (étoile), la vacuolisation des cellules de Sertoli (flèches) et l'hyperémie des vaisseaux interstitiels (H), x400 (48).

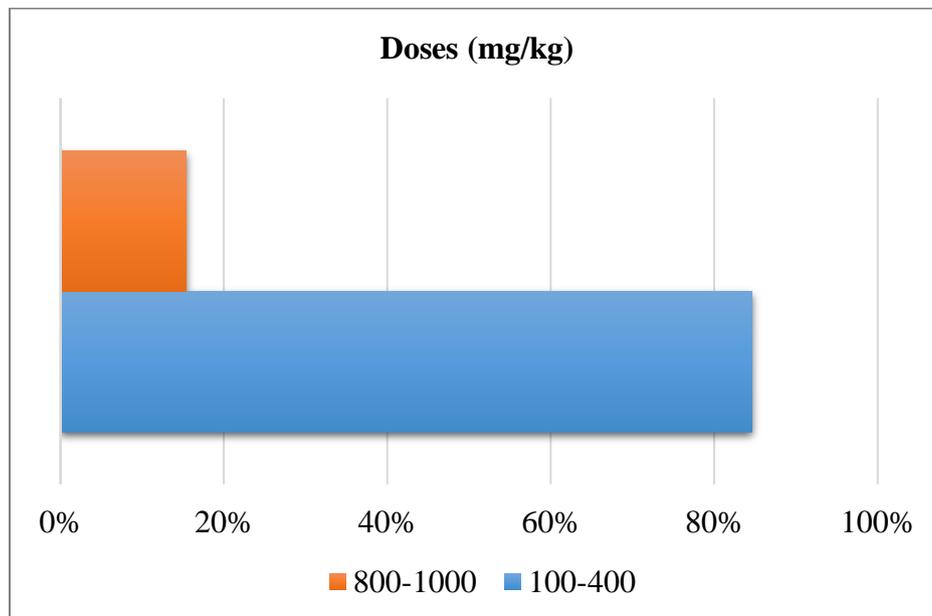


**Figure 23 :** Microphotographie représentative d'un testicule de souris d'un groupe traité avec 25 mg de fluxine méglumine + 200 mg de gelée royale montrant la désorganisation de l'épithélium germinal (étoile), x400, Hématoxyline-Eosine (48).



### III.2 Les rats :

Dans les onze articles, les doses administrées varient entre 100 et 1000 mg/kg. La figure en-dessous représente les pourcentages des doses de la gelée royale utilisés chez les rats.



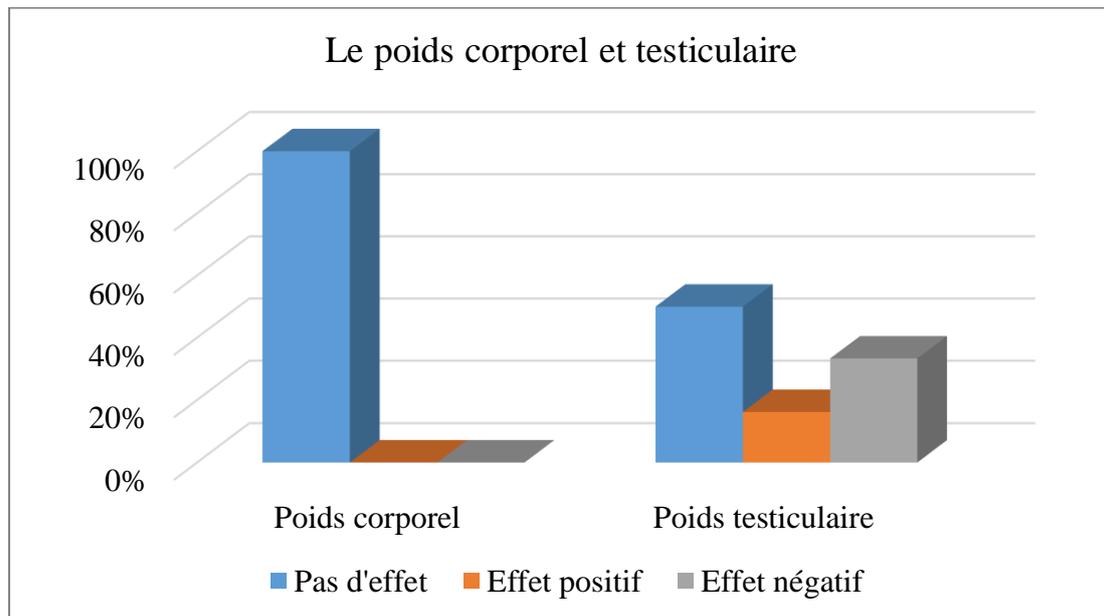
**Figure 24 :** Pourcentage des différentes doses utilisées chez les rats

Les durées d'administration de la gelée royale aux rats varient entre 10 et 56 jours avec des voies d'administration orale et intrapéritonéale.

#### III.2.1 Action normale de gelée royale (sans stress oxydatif) : (11 articles)

##### III.2.1.1 Poids corporel, testiculaire :

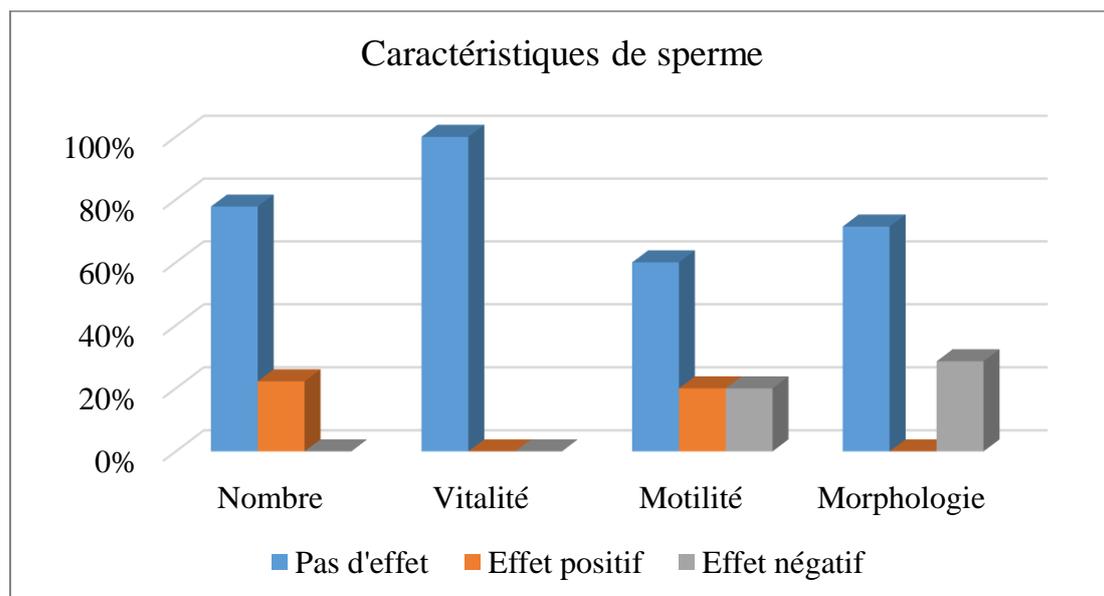
Le poids corporel a été estimé dans trois articles. Alors que, dans quatre articles sur l'effet de la gelée royale chez les rats mâles le poids testiculaire a été évalué (**Figure 25**) (**Annexe 04**).



**Figure 25:** Résultats de l’effet de la gelée royale sur le poids corporel et testiculaire chez les rats mâles par pourcentage de travaux

**III.2.1.2 Caractéristiques de sperme :**

Le nombre des spermatozoïdes a été évalué dans neuf articles, la vitalité a été estimée dans quatre articles, le pourcentage de la motilité et de la morphologie a été calculé dans cinq articles réalisés sur l’effet de la gelée royale libre chez les rats mâles (**Figure 26**) (**Annexe 04**).



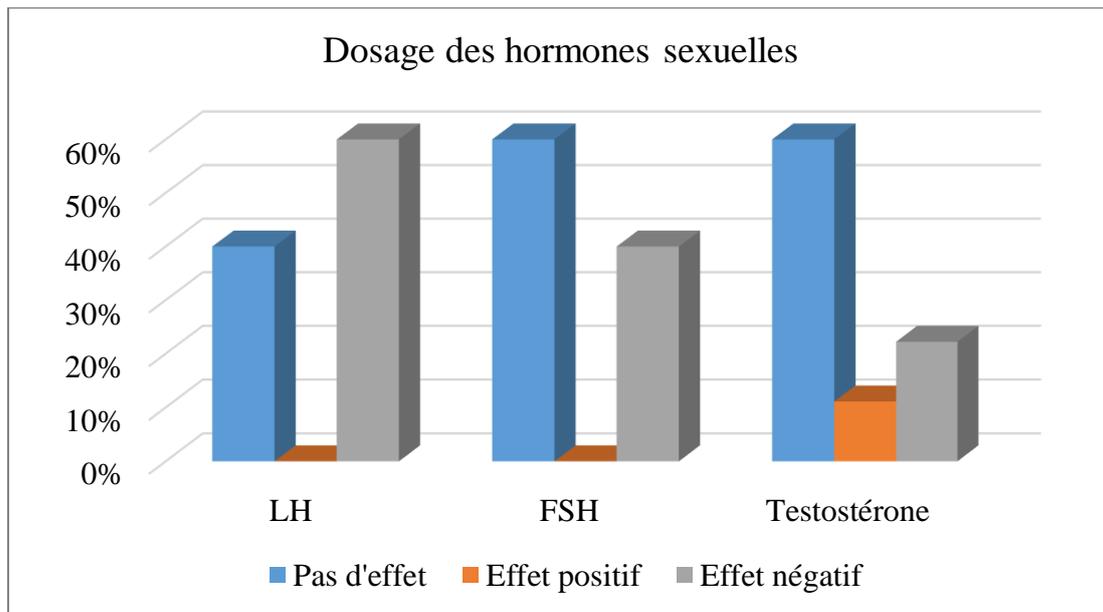
**Figure 26:** Effet de la gelée royale sur les caractéristiques de sperme chez les rats mâles par pourcentage de travaux



L'effet positif de la gelée royale sur le nombre et la motilité des spermatozoïdes est dû à sa combinaison avec le miel et l'huile de maïs.

### III.2.1.3 Dosage des hormones sexuelles :

Le dosage de la LH, FSH a été évalué dans trois articles. Alors que, dans sept articles le dosage de la testostérone sérique a été estimé (**Figure 27**) (**Annexe 04**).

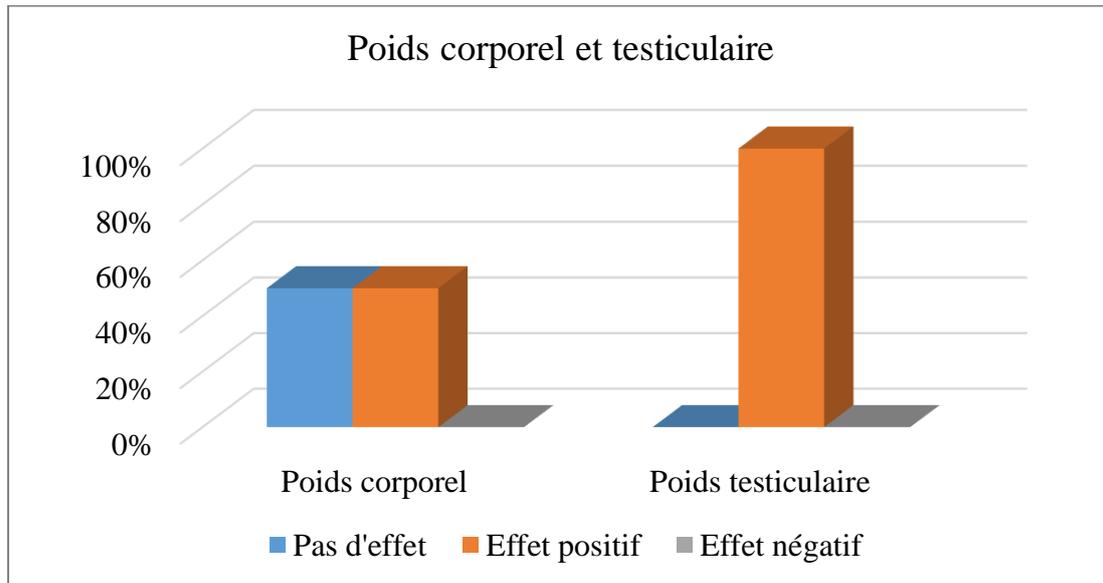


**Figure 27:** Représentation des résultats de l'effet de la gelée royale sur le niveau des hormones sexuelles chez les rats mâles par pourcentage des travaux

## III.2.2 Action protectrice de la gelée royale contre stress oxydatif : (8 articles)

### III.2.2.1 Poids corporel et testiculaire :

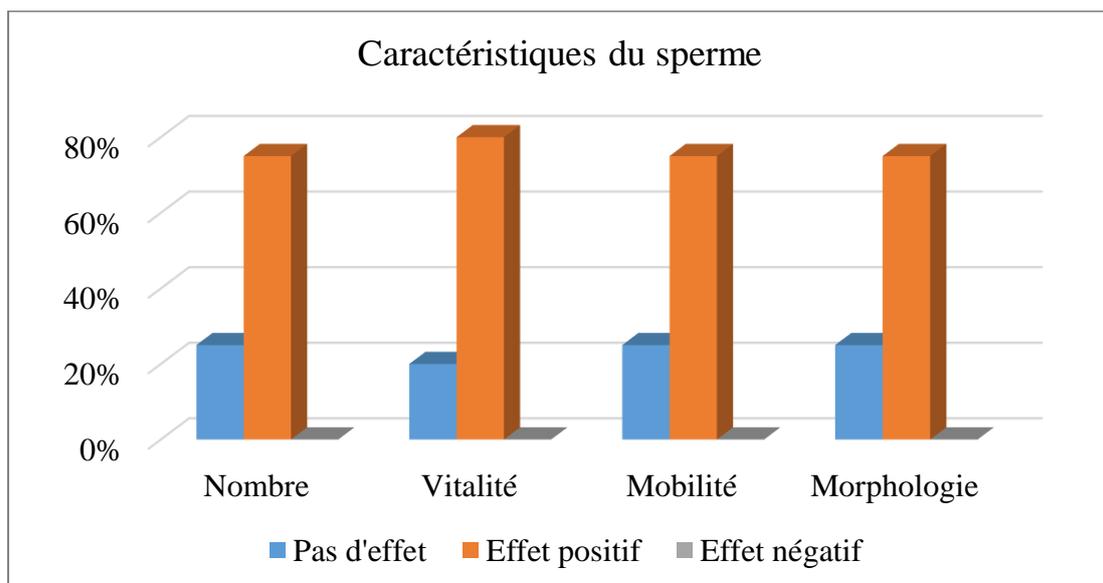
Le poids corporel a été estimé dans deux articles. Alors que, dans trois articles réalisés sur l'effet protecteur de la gelée royale chez les rats mâles le poids testiculaire a été apprécié (**Figure 28**) (**Annexe 04**).



**Figure 28:** Représentation des résultats de l’effet protecteur de la gelée royale sur le poids corporel et testiculaire chez les rats mâles par pourcentage des travaux

**III.2.2.2 Caractéristiques de sperme :**

Le nombre des spermatozoïdes a été évalué dans huit articles, dans cinq articles la vitalité a été estimée. Alors que, le pourcentage de la motilité et de la morphologie a été compté dans quatre travaux réalisés sur l’effet protecteur de la gelée royale (**Figure 29**) (**Annexe 04**).



**Figure 29:** Représentation des résultats de l’effet protecteur de la gelée royale sur les caractéristiques de sperme chez les rats mâles par pourcentage des travaux



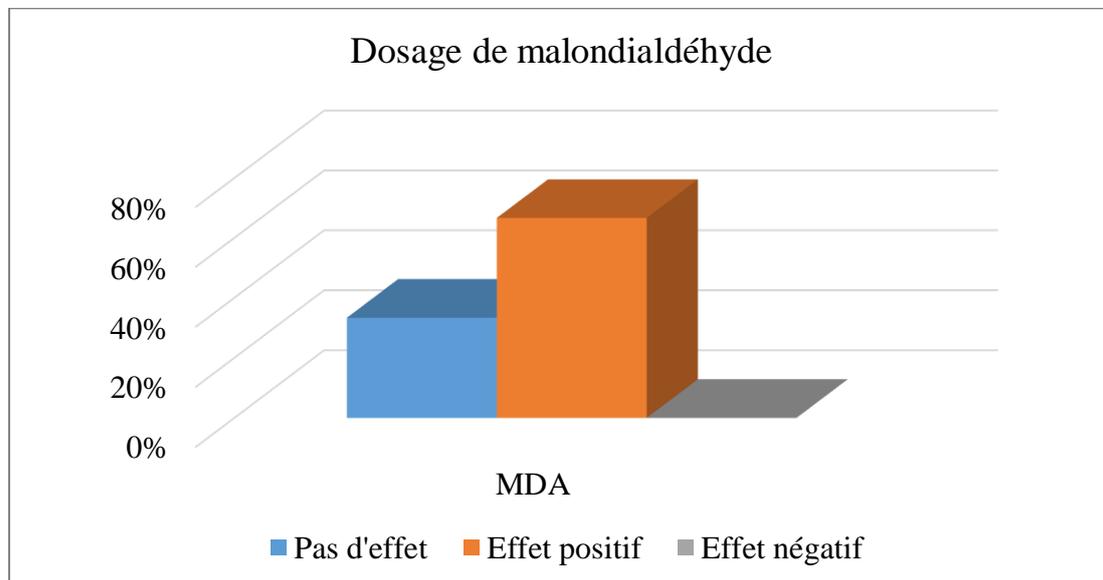
### III.2.2.3 Dosage des hormones sexuelles :

Dans un article seulement sur l'effet protecteur de la gelée royale, le dosage de la LH et FSH a été évalué d'où la gelée royale a augmentait le taux de ces deux hormones chez les rats traités.

Dans les cinq articles réalisés sur l'effet protecteur de la gelée royale contre le stress oxydatif, la testostérone sérique a été augmentée dans 100% de travaux (**Annexe 04**).

### III.2.2.4 Dosage de malondialdéhyde :

Le comptage du taux de malondialdéhyde a été réalisé dans six articles sur l'effet protecteur de la gelée royale chez les rats mâles (**Figure 30**) (**Annexe 04**).



**Tableau 30:** L'effet protecteur de la gelée royale sur le niveau de malondialdéhyde chez les rats par pourcentage de travaux

### III.2.2.5 Qualité de la chromatine et l'intégrité de l'ADN :

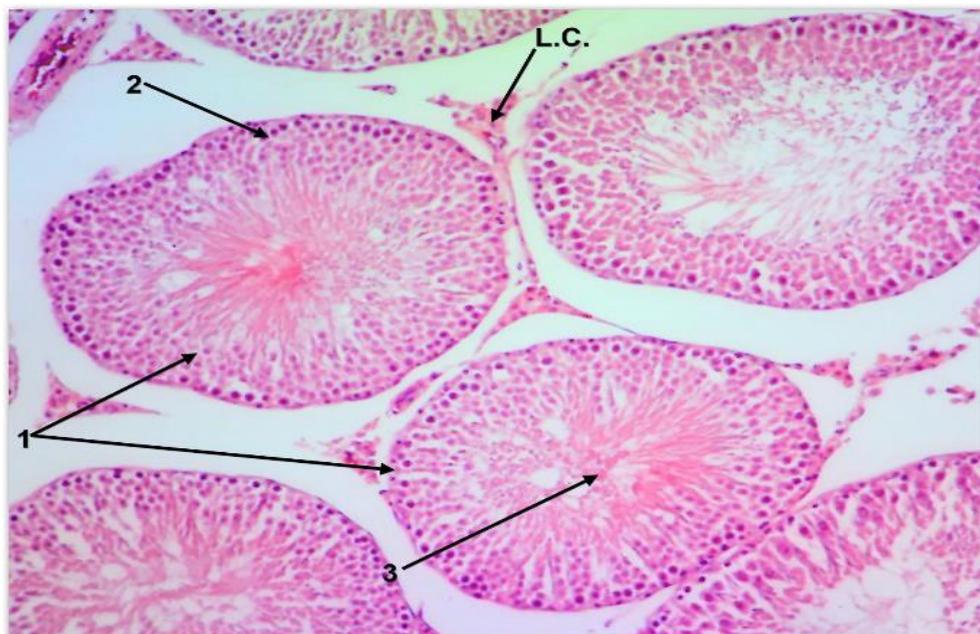
La qualité de la chromatine a été évaluée dans trois articles. Alors que, dans quatre articles chez l'intégrité de l'ADN a été estimée. Ce qui ont démontré qu'il y'a un effet protecteur de la gelée royale sur ces deux paramètres (**Annexe 04**).



### III.2.2.6 Examen histopathologie :

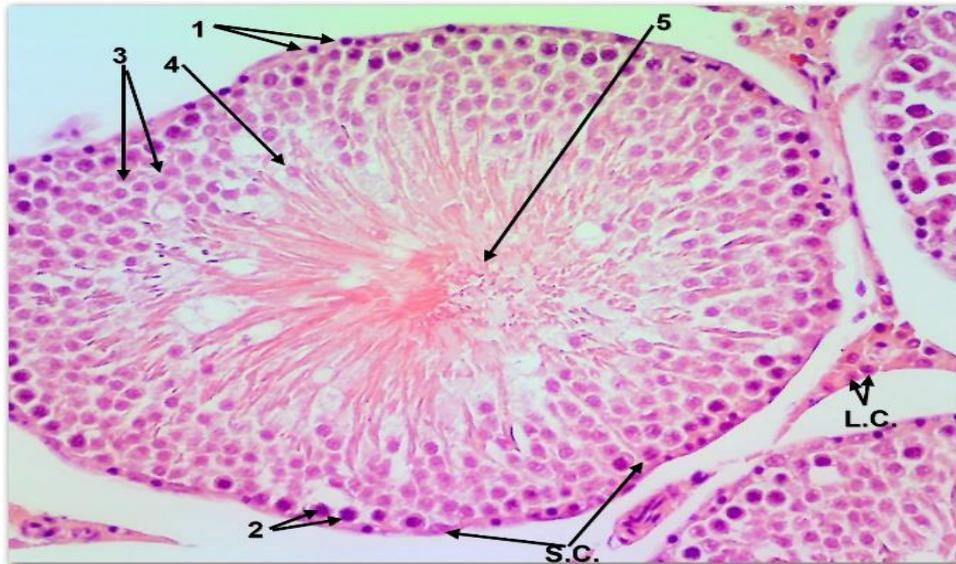
Les résultats d'une étude d'**Al-Eisa, RA et al., (2017) (6)** sur l'effet protecteur de la gelée royale administrée avec une dose de 400 mg/kg pendant huit semaines contre une dose de 30 mg/kg de Chlorure d'aluminium sont démontrés dans les figures suivantes :

- **Effet du chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>) sur les structures histologiques des testicules :**



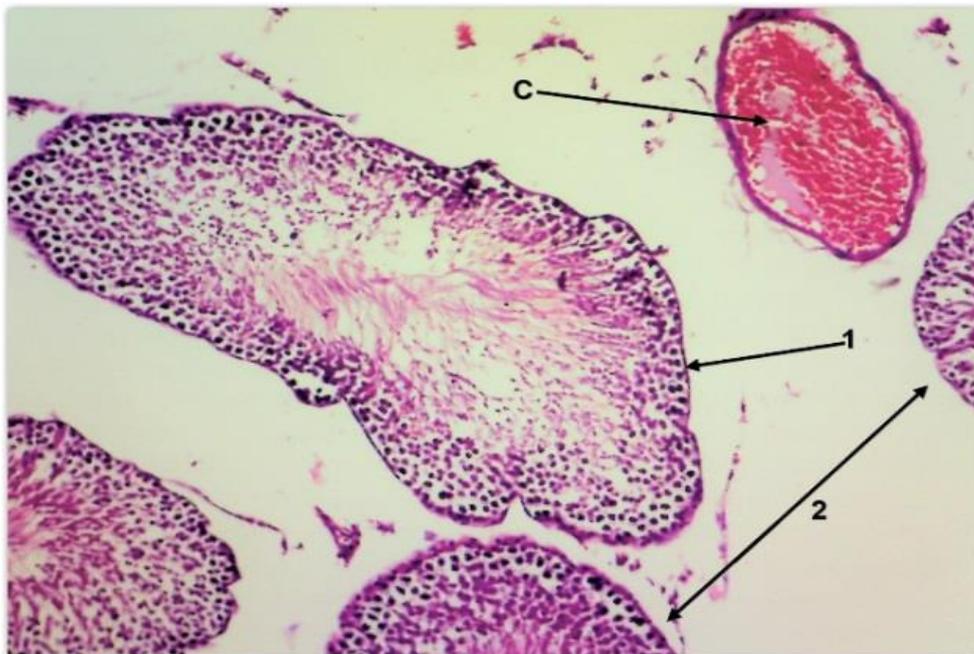
**Figure 31** : Une coupe transversale dans les testicules de rat du groupe témoin X100, Hématoxyline & Eosine (6).

La micrographie montre des tubules séminifères normaux (1), des spermatozoïdes de l'épithélium germinifère (2) (3) et des cellules de Leydig (LC).



**Figure 32:** Une coupe transversale dans les testicules de rat du groupe témoin. X400 (6).

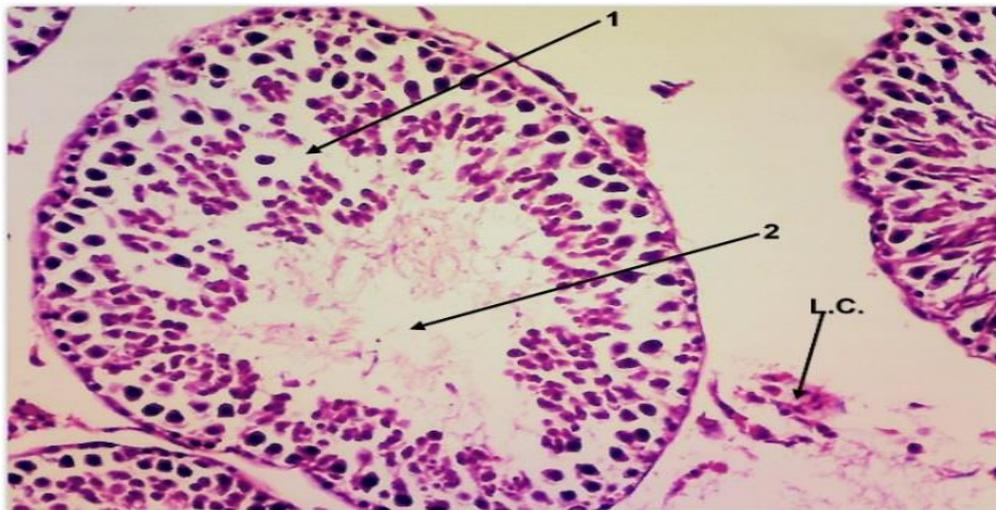
Le groupe de contrôle montre la répartition des couches des cellules de l'épithélium séminifère à leurs différents stades à l'intérieur du tubule séminifère: 1) Spermatogonie. 2) Spermatocytes primaires. 3) Spermatocytes secondaires. 4) Spermatides. 5) Spermatozoïdes matures, cellules de Sertoli (SC) et cellules de Leydig (LC).



**Figure 33:** Une coupe transversale dans les testicules de rat des huit semaines d'AICl3X100, Hématoxyline & Eosine (6).



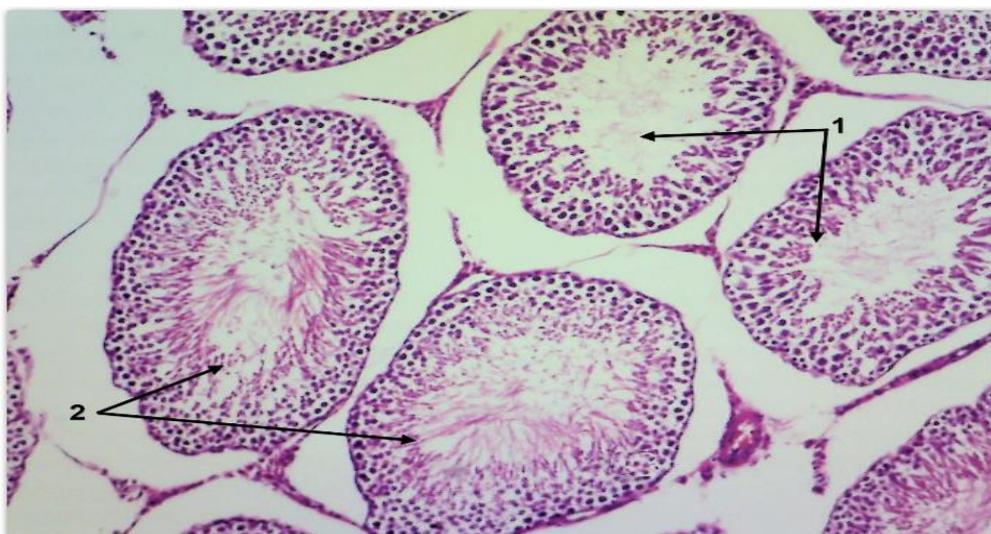
Le groupe est en état d'ébriété présente une forme de tubule déformée (1), espace accru entre les tubules avec dégénération de tissu interstitiel (2) et vaisseau sanguin congestionné (C).



**Figure 34 :** Une coupe transversale dans les testicules de rat des huit semaines d'AlCl<sub>3</sub> X400 (6).

Le groupe intoxiqué montre un manque de distribution normale de la doublure épithéliale (1), de l'oligospermie (2) et une diminution des cellules de Leydig (LC).

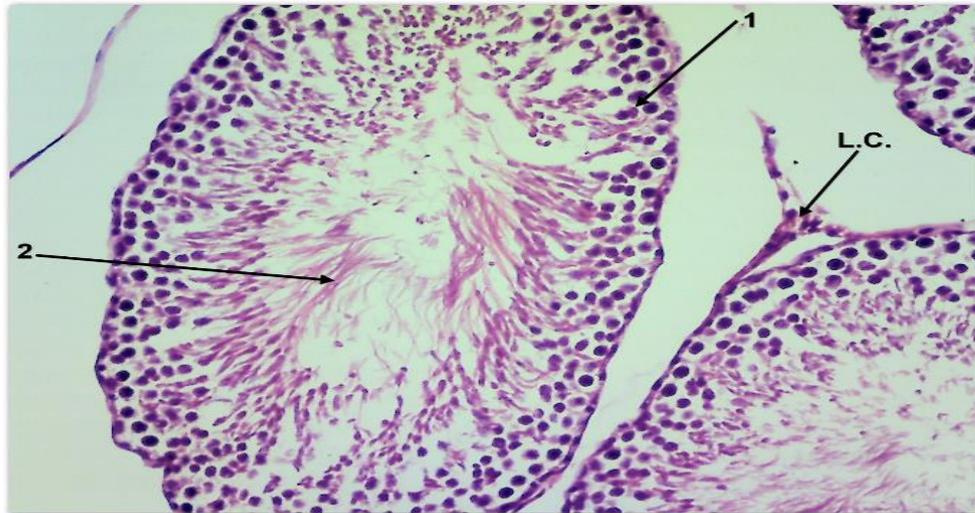
- **Effet de la combinaison de la gelée royale et du chlorure d'aluminium sur les structures histologiques des testicules :**



**Figure 35 :** Une coupe transversale dans les testicules de rat des huit semaines AlCl<sub>3</sub>+ gelée royale. X100, Hématoxyline & Eosine (6).



Le groupe montre des tubules avec hypoplasie et oligospermie (1) et des tubules retrouvant leur distribution cellulaire normale (2).



**Figure 36 :** Coupe transversale des testicules de rat des huit semaines AIC13 + gelée royale X400 (6).

Le groupe montre un tubule avec une doublure épithéliale normale (1), une augmentation du sperme (2) et des cellules de Leydig normales (LC).

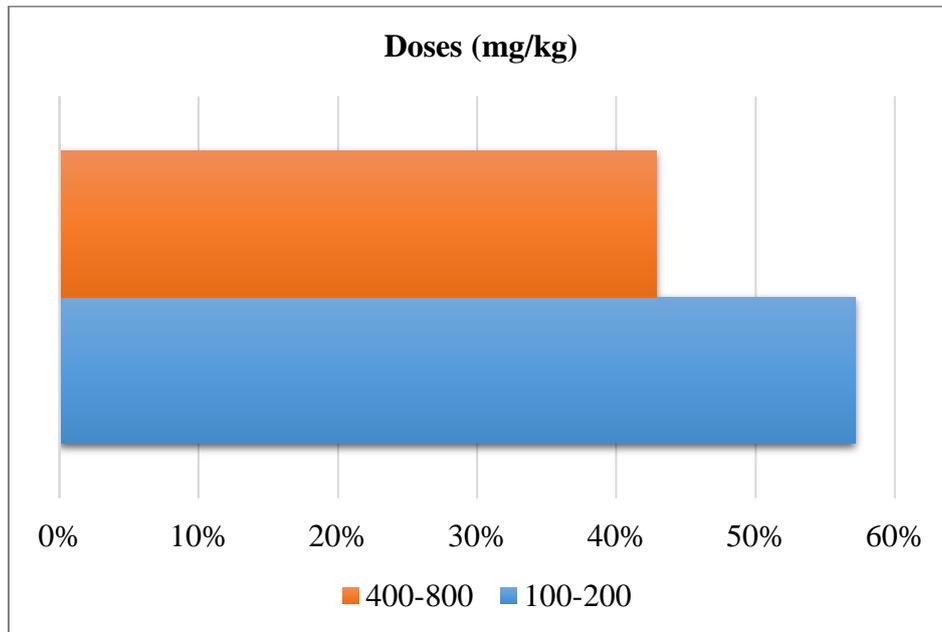
### ✚ Interprétation des coupes histologiques :

- Les figures (31, 32) montrent la structure testiculaire normale du groupe témoin.
- Les figures (33, 34) présentent une forme du tubule déformée, un manque de distribution normale de la paroi épithéliale, un espace accru entre les tubules avec dégénérescence du tissu interstitiel, des vaisseaux sanguins encombrés et des cellules de Leydig anormales.
- Les figures (35, 36) montre qu'il y avait moins de tubules avec hypoplasie et oligospermie et tubules avec doublure cellulaire épithéliale normale, augmentation du sperme et de cellules de Leydig normales.



### III.3 Les lapins :

Dans les quatre articles, les doses administrées varient entre 100 et 800 mg/kg. La figure en-dessous représente les pourcentages des doses de la gelée royale utilisés chez les lapins.



**Figure 37 :** Pourcentage des différentes doses utilisées chez les lapins

Les durées d'administration de la gelée royale aux lapins sont 42 et 140 jours avec une voie d'administration orale.

#### III.3.1 Action normale de la gelée royale (sans stress oxydatif) : (1 article)

Parmi nos articles, nous avons une seule étude sur des lapins pré-pubères, les résultats de l'effet de la gelée royale sur les paramètres de reproduction sont représentés dans le tableau ci-dessous.



**Tableau 05:** Moyenne globale ( $\pm$  SE) de poids corporel, testiculaire et épидидymaire, des paramètres comportementales, caractéristiques du sperme et de taux de testostérone chez les animaux traités avec la gelée royale.

	Contrôle	Gelée royale
Poids corporel absolu (kg)	2,56 $\pm$ 0,01	3,12 $\pm$ 0,01
Gain de poids corporel (g/mois)	573,4 $\pm$ 16,96	768,7 $\pm$ 14,69
Poids moyen des testicules (mg)	753,75 $\pm$ 13,06	1032.14 $\pm$ 13.06
Poids moyen de l'épididyme (mg)	315,91 $\pm$ 7,66	558,85 $\pm$ 7,66
Âge de descente des testicules (jours)	112,29 $\pm$ 1,80	88,75 $\pm$ 1,63
Âge à la séparation du pénis de la gaine (jours)	117,29 $\pm$ 1,82	93,29 $\pm$ 1,65
Âge à l'apparition des spermatozoïdes dans les tubules séminifères (jours)	150,0 $\pm$ 5,77	120,0 $\pm$ 5,77
Âge à l'apparition des spermatozoïdes dans les canaux épидидymaires (jours)	150,0 $\pm$ 5,77	120,0 $\pm$ 5,77
PH	6,8 $\pm$ 0,02	6,9 $\pm$ 0,02
Volume d'éjaculats (ml)	0,20 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,02
Concentration de sperme ml ( $\times 10^6$ )	226.51 $\pm$ 4.39	340.73 $\pm$ 0.01
Mobilité %	70.0 $\pm$ 1.1	91.0 $\pm$ 0.9
Sperme morts %	18.85 $\pm$ 0.98	6.26 $\pm$ 0.83
Sperme anormal %	13.69 $\pm$ 0.24	6.56 $\pm$ 0.19
Testostérone (ng/ml)	1.00 $\pm$ 0.04	1.32 $\pm$ 0.04

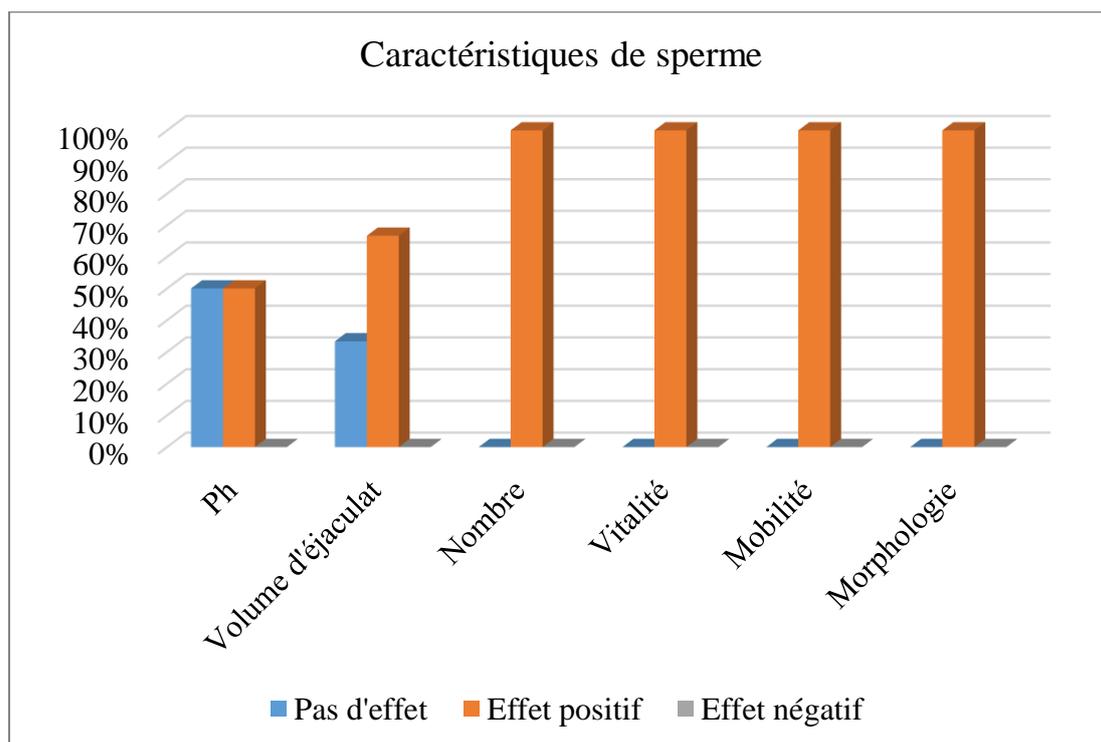
L'analyse statistique a démontré qu'il y'avait des différences significatives ( $P < 0,05$ ) entre les groupes donc un effet significatif.



### III.3.2 Action protectrice de la gelée royale contre stress oxydatif : (3 articles)

#### III.3.2.1 Caractéristiques de sperme :

Le Ph de sperme a été estimé dans deux articles, le volume d'éjaculats, le nombre de spermatozoïdes, la vitalité, le pourcentage de la motilité et de la morphologie ont été appréciés dans trois travaux réalisés sur les lapins (**Figure 38**) (**Annexe 05**).



**Figure 38:** Résultats de l'effet protecteur de la gelée royale sur les caractéristiques du sperme chez les lapins soumis à un stress thermique.

#### III.3.2.2 Dosage de testostérone :

Dans les trois articles réalisés sur l'effet protecteur de la gelée royale chez les lapins mâles, la testostérone sérique a été augmentée dans les 100% de travaux (**Annexe 05**).

#### III.3.2.3 Dosage de malondialdéhyde :

Le comptage du taux de malondialdéhyde a été estimé dans un article seulement sur l'effet protecteur de la gelée royale chez les lapins où ils ont constaté qu'il y a un effet protecteur sur ce paramètre (**Annexe 05**).



### III. Résultats globaux :

Les tableaux ci-dessous représentent les résultats globaux de l'effet de la gelée royale avec ou sans stress oxydatif sur les paramètres de reproduction par pourcentage d'articles (**Tableau 06, 07**).

**Tableau 06:** Tableau représentatif des résultats de l'effet de la gelée royale sur les paramètres de reproduction par pourcentages d'articles.

Paramètres	Rats (11. A)	Souris (3. A)	Lapins p-p (1. A)
P-C	100% Pas d'effet <b>3A</b>	–	Effet positif
P-T	50% Pas d'effet 33.33% Effet négatif * <b>4A</b> 16.66% Effet positif	–	Effet positif
Le Nombre	22.22% Effet positif ★ <b>9A</b> 77.77% Pas d'effet	100% Pas d'effet <b>3A</b>	Effet positif
La Vitalité	100% Pas d'effet <b>4A</b>	100% Pas d'effet <b>3A</b>	Effet positif
La motilité	60% Pas d'effet 20% Effet négatif <b>5A</b> 20% Effet positif ★	100% Pas d'effet <b>3A</b>	Effet positif
La morphologie	71.42% Pas d'effet <b>5A</b> 28.57% Effet négatifs *	100% Pas d'effet <b>3A</b>	Effet positif
LH	60% Effet négatif * <b>3A</b> 40% Pas d'effet	–	–
FSH	40% Effet négatif * <b>3A</b> 60% Pas d'effet	–	–
Testostérone	66.66% Pas d'effet 22.22% Effet négatif * <b>7A</b> 11.11% Effet positif	100% Pas d'effet <b>1A</b>	Effet positif

(\*) : Contradiction, **A** : Article, **P-P** : Pré-pubères, **P-C** : Poids corporel, **P-T** : Poids testiculaire.

★ : Gelée royale en association avec le miel et l'huile de maïs.



**Tableau 07:** Tableau représentatif des résultats de l'effet protecteur de la gelée royale sur les paramètres de reproduction par pourcentages d'article

Paramètres	Rats (8. A)	Souris (5. A)	Lapins (3. A)
P-C	50% Effet positif <b>2A</b> 50% Pas d'effet ★	–	–
P-T	100% Effet positif <b>3A</b>	–	–
PH	–	–	50% Effet positif 50% Pas d'effet ★
Volume d'éjaculat	–	–	66.66% Effet positif 33.33% Pas d'effet ★
Nombre des Spzs	75% Effet positif <b>7A</b> 25% Pas d'effet ★	100% Effet positif <b>4A</b>	100% Effet positif
La viabilité	80% Effet positif <b>5A</b> 20% Pas d'effet ★	66.66% Effet positif <b>3A</b> 33.33% Pas d'effet ★	100% Effet positif
La mobilité	75% Effet positif <b>4A</b> 25% Pas d'effet ★	66.66% Effet positif <b>3A</b> 33.33% Pas d'effet ★	100% Effet positif
La morphologie	75% Effet positif <b>4A</b> 25% Pas d'effet ★	66.66% Effet positif <b>4A</b> 33.33% Pas d'effet ★	100% Effet positif
Les dommages d'ADN	100% Effet positif <b>4A</b>	100% Effet positif <b>4A</b>	–
Les dommages de chromatine	100% Effet positif <b>3A</b>	100% Effet positif <b>2A</b>	–
Niveau de MDA	66.66% Effet positif <b>6A</b> 33.33% Pas d'effet ★	100% Effet positif <b>2A</b>	100% Effet positif
LH	100% Effet positif <b>1A</b>	–	–
FSH	100% Effet positif <b>1A</b>	–	–
Testostérone	100% Effet positif <b>5A</b>	Effet positif <b>1A</b>	100% Effet positif

**A** : Article, **P-C** : Poids corporel, **P-T** : Poids testiculaire

★ : Des contradictions.



De nombreuses recherches scientifiques sur la gelée royale sont effectuées sur les animaux de laboratoire tels que les rats, les souris et les lapins dans le but est de déterminer son efficacité sans / contre le stress oxydatif sur les caractéristiques de la fertilité. Ces études sont réalisées par l'utilisation de différentes méthodes d'analyses.

Pour l'évaluation de la concentration de spermatozoïdes, ils ont compté sur la microscopie optique. La chambre de comptage hémostométrique a été utilisé dans la plupart des articles, alors que dans deux études seulement le comptage de la densité de sperme est effectuée par la cellule de Thoma et par un frottis Hématoxyline-éosine, dont la cellule de Thoma est la plus efficace. La motilité, la vitalité, la morphologie et le dosage de la chromatine des spermatozoïdes sont réalisées par microscopie optique, dont sa résolution est trop faible de 0,2  $\mu\text{m}$ , tandis que d'autre travaux faites sur l'évaluation de la motilité s'appuyer sur la microscopie à contraste de phase qui est excellent et plus efficace. Pour le dosage de Malondialdéhyde et de l'intégrité de l'ADN, ils reposent sur le spectrophotomètre spécifique et la microscopie à fluorescence avec une résolution subcellulaire. Les études effectuées sur le dosage de testostérone sont basées sur le dosage immuno-enzymatique (ELISA) dans la plupart des articles qui est une méthode sensible mais peu spécifique, de plus dans d'autres travaux le comptage est réalisé par l'électro-chimiluminescence spécifique et un dosage immuno-radiométrique qui sont des techniques très sensible.



### III.4 Action normale de la gelée royale (Sans stress oxydatif) :

D'après les résultats de tableau ci-dessus (**Tableau 06**) nous avons conclu qu'il y'a peu d'effets positifs de la gelée royale sur l'état de reproduction mais il existe toujours des contradictions ou des effets indésirables sur les paramètres de la fertilité. De plus, l'administration de la gelée royale a provoqué une puberté précoce chez les lapins pré-pubères.

#### III.4.1 Chez les lapins pré-pubères :

Une étude faite par **Khadr, AH et al., (2017) (71)** sur l'effet d'une dose de 200 mg/kg de gelée royale sur les lapins pré-pubères a donné le meilleur résultat concernant certains paramètres de la fonction de reproduction (**Tableau 05**).

##### *III.4.1.1 Effets de la gelée royale sur le poids corporel, testiculaire et épидидymaire :*

Le poids corporel absolu, testiculaire et épидидymaire étaient significativement plus élevés dans le groupe de traitement par gelée royale par rapport au groupe de contrôle. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par **El-Sherbiny, (1994) (44)** qui a montré que des lapins NZW mâles pré-pubères traités avec un analogue de la GnRH rapportaient un poids des testiculaire et épидидymaire plus élevé. Cette augmentation de poids peut être due à l'effet d'une concentration plus élevée de testostérone qui a des effets anabolisants (**58**). De plus, il a été démontré que la royalactine trouvée dans la gelée royale induit à la différenciation des larves d'abeilles en reines en augmentant la taille corporelle et le développement ovarien chez les abeilles (**70**).

La moyenne globale de gain de poids pour le groupe traité par la gelée royale était plus élevée que celui du groupe témoin. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Bonomi et al., (2001)** et **Elnagar et al., (2010)** chez le lapin (**22 ; 43**).

##### *I.1.1.1 Phénomènes comportementaux :*

Les lapins traités à la gelée royale ont démontré un âge plus précoce à la descente de testicule en scrotum et à la séparation du pénis de la gaine à celui du groupe témoin. Chez les lapins mâles, les testicules restent en communication avec la cavité abdominale, où ils étaient à la naissance et qui descendent en scrotum à environ deux mois (**77 ; 118**). Les résultats de cette étude sont en accord avec ceux obtenus par **El-Sherbiny, (1994) (44)** qui a observé que les lapins mâles NZW ayant reçu une injection de GnRH affectaient des âges plus précoces aux paramètres précédents, et cela peut être dû à l'influence de la testostérone qui développe le



comportement sexuel (58). Une augmentation du poids corporel chez les mâles traités avec de la gelée royale peut refléter une puberté sexuelle précoce. Cela peut être en accord avec les conclusions d'Alvarino, (2000) ; Castellini, (2008) ; Rodríguez-De Lara (2010) qui ont déclaré que le comportement sexuel et la production et la qualité du sperme varient en fonction du poids corporel (9 ; 26 ; 113).

La spermatogenèse commence entre les jours 40 et 50 (77). Dans cette étude, les spermatozoïdes sont apparus dans les testicules et l'épididyme à 120 jours pour les mâles traités avec gelée royale et 150 jours chez les mâles témoins, et cela peut être dû à l'hormone testostérone qui est essentielle pour la spermatogenèse.

### *1.1.1.1 Caractéristiques du sperme et concentration des hormones sexuelles :*

La gelée royale a amélioré le volume d'éjaculat, le pourcentage de motilité progressive, la concentration, la vitalité et la morphologie normale des spermatozoïdes qui pourrait être associées à une concentration plus élevée de testostérone. Cela est confirmé par ElKelawy et Abounaga (1995) (41) qui ont trouvé que le volume de l'éjaculat, la motilité et la concentration des spermatozoïdes étaient considérablement augmentés lorsque des lapins mâles étaient traités avec de la testostérone. Les résultats de cette étude sur l'effet de l'administration de gelée royale sur les caractéristiques de la libido et du sperme des lapins mâles sont en accord avec les conclusions d'Elnagar, (2010) (42).

Chez les mâles, la sécrétion des deux hormones hypophysaires (gonadotrophines), à savoir la LH et la FSH, est stimulée par l'hormone de libération des gonadotrophines dérivée de l'hypothalamus (GnRH) (Figure 04). Ces deux hormones hypophysaires ainsi que la testostérone jouent un rôle important dans l'initiation de la croissance spermatogénique (139). La gelée royale contient également de L-arginine et de l'acide aminé carnitine, essentiels à la spermatogenèse (35). En outre, les acides gras spécifiques à la gelée royale, en particulier la teneur en acide 10-hydroxy-2-décénoïque peut également jouer un rôle en améliorant la réaction acrosomique, le nombre et la viabilité des spermatozoïdes (32 ; 110).

Le zinc pourrait participer à l'augmentation du nombre et de la motilité des spermatozoïdes (11 ; 24 ; 59 ; 115 ; 123). De plus, Il a été démontré que la gelée royale a un effet positif sur le taux de fructose séminal essentiel pour la mobilité des spermatozoïdes chez le rat mâle (59).



La gelée royale contenant des stimulants de la motilité tels que l'adénosine et l'adénosine monophosphate (AMP) N (1-oxyde), qui sont déjà connus pour améliorer la motilité des spermatozoïdes par une activité inhibitrice de la phosphodiesterase, améliorant ainsi l'AMPc au niveau de la queue du sperme et a stimulé la phosphorylation non seulement de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) mais aussi celle de l'AMPc/calcium-protéine de liaison à l'élément de réponse (50 ; 107 ; 131).

La gelée royale augmente considérablement les taux d'hormones lutéinisantes (LH) par son effet à niveau d'hypothalamus; cette action pourrait être attribuée à son effet central qui contient de l'acétylcholine, dont est l'un des neurotransmetteurs périphériques et centraux (99). Cette élévation du niveau de LH stimule les cellules de Leydig via ses récepteurs pour synthétiser et sécréter la testostérone (136). De plus, **Khattab et al., (2010) ; Reza et Palan, (2006)** ont constaté que l'ion de calcium est important pour la formation et la sécrétion de FSH, de LH et de testostérone (73 ; 111). En outre, la testostérone pourrait être élevée en raison de l'exogène fournie par la gelée royale (114). D'autre part, l'élévation du niveau de testostérone pourrait être attribuée au zinc trouvé dans la gelée royale car la supplémentation en zinc peut augmenter le niveau de testostérone et augmenter la fertilité (63 ; 98).

D'après les données de notre bibliographie (**Action de la gelée royale sur la fertilité page 15**), la composition de la gelée royale et les résultats positifs obtenus chez les lapins pré-pubères et les rats traités par la gelée royale en association avec le miel et avec l'huile de maïs d'où la gelée royale été sous forme de capsule, normalement la gelée royale peut avoir un effet positif sur les paramètres de sperme et les hormones sexuelles dans cette méta-analyse. Les résultats étaient contradictoires d'où la plus part des auteurs ont constaté que l'administration de la gelée royale n'a aucun effet significatif chez les souris et les rats dans des conditions normales par rapport au groupe témoin.

Dans cette étude, le but des chercheurs dans la plus part des articles que nous l'avons analysé est d'étudier l'effet protecteur de la GR contre le stress oxydatif qui a été provoqué par différentes méthodes. A cet effet, ils ont devisé les animaux en quatre groupes en utilisant des doses et des durées convenables à leurs buts donc elles peuvent n'être pas optimales avec un manque de control sur les groupes traités par la gelée royale seulement.



En revanche, **Yang et al., (2012) (136)** ont signalé que plus les doses sont fortes plus il y'aura des effets indésirables chez les animaux du sexe masculin traités par 200, 400 ou 800 mg/jour de gelée royale. Nous expliquerons l'ambiguïté des impacts de la gelée royale sur les fonctions reproductives par :

Les œstrogènes exogènes peuvent montrer de graves effets défavorables tels que des perturbations du cycle reproductif, une inhibition de la croissance testiculaire, une morphologie anormale, des modifications de la ration sexuelle et des effets d'inversion du sexe car les acides gras de la gelée royale ont une activité œstrogénique **(126)** qui exercent ses effets par interaction avec les récepteurs œstrogéniques similaires à ceux évoqués par *17 β-œstradiol (E2)* entraînant une modification de l'expression des gènes et prolifération cellulaire **(75 ; 89)**. Par ailleurs, il existe des interrelations synergiques et parfois antagonistes entre les composants de la gelée royale. Les interrelations entre les vitamines peuvent avoir des effets néfastes. La prise d'une quantité excessive d'une des vitamines peut provoquer diverses perturbations, aggraver ou même conduire à une carence en une autre vitamine. C'est ainsi que la carence en vitamine C s'aggrave avec un excès de vitamine A. En outre, La carence en vitamine E n'existe qu'en cas de déficit ou de blocage d'absorption par le fer ou de trouble du métabolisme des lipides. Les antagonistes du zinc sont entre autres le calcium et le cuivre. Si l'un est en excès, l'autre est en carence. Enfin, on peut déduire qu'un excès d'une molécule antagoniste interfère avec une réduction ou un blocage de l'absorption d'une autre molécule **(34 ; 67 ; 101 ; 134)**. Il a été démontré qu'un apport incontrôlable d'antioxydants (vitamine C, vitamine E, N-acétyl cystéine et d'autres) perturbe l'équilibre redox entre les processus d'oxydation et de réduction et induit un stress réducteur, un déplacement des niveaux d'oxydoréduction corporelle vers un état extrêmement réduit, qui peuvent provoquer des altérations sévères des fonctions cellulaires et conduire à des pathologies au même titre que le stress oxydatif **(63)**.

**Yang et al., 2012 (136)** est en accord avec **Zhicheng Shi et al., (2019) (140)** qui ont prouvé que l'utilisation d'une forte dose de 500 mg de GR pendant 35 jours chez les souris a provoqué une réduction de la taille des testicules et une détérioration de la spermatogenèse et avec les conclusions de **Kohguchi et al., (2004) (74)** qui ont constaté que l'alimentation d'une faible dose de 500µg de gelée royale pendant douze semaines inhibe le dysfonctionnement testiculaire chez les hamsters et entraîne une synthèse de testostérone plus élevée chez le groupe traité par rapport au groupe témoin.



Il faut prendre en considération l'état physiologique et le métabolisme de chaque animal, l'effet synergique de la gelée royale avec d'autres produits et les autres facteurs qui peuvent affecter ces expérimentations, il faut noter la variation de la qualité de la gelée royale, de l'âge, de l'alimentation, du moment ou de la méthode d'administration, de la taille d'échantillon et de la sexualité des animaux d'essai. De plus, l'environnement d'expérimentation joue un rôle important dans la fluctuation des résultats, et donc ces contradictions peuvent être dues à l'altération des conditions dans lesquelles les animaux sont présents tels que la température, l'humidité et la présence des agents pathogènes.

### **III.5 Action protectrice de la gelée royale contre le stress oxydatif :**

Dans l'ensemble des articles, l'administration de la gelée royale était comme un antioxydant pour voir son effet protecteur contre le stress oxydatif qui a été provoqué par des molécules (**Nicotine, Chlorure d'aluminium, Streptozotocine, Bléomycine, Oxymétholone, Stanozolol, Peroxyde d'hydrogène, Cyclosporine A, Citrate de sildénafil, Flunixin méglumine et Cisplatine**), par un stress thermique (Hyperthermie) ou bien par des méthodes chirurgicales (**la varicocèle et la vasectomie**) (2 ; 6 ; 7 ; 12 ; 15 ; 42 ; 45 ; 46 ; 48 ; 49 ; 51 ; 60 ; 61 ; 83 ; 97 ; 116 ; 119).

Au cours de l'interprétation des résultats des articles chez les souris, les rats et les lapins nous avons constaté que :

L'exposition des animaux au stress oxydatif peut nuire au système reproducteur masculin et à la fertilité. Cependant il a été démontré des altérations histologiques, une diminution de poids corporel et testiculaire et une réduction du nombre de spermatozoïdes, la motilité, la vitalité, des hormones sexuelles (LH, FSH et testostérone). En outre, le stress a induit à une anomalie accrue de la chromatine du sperme, des niveaux de MDA et des dommages à l'ADN.

Néanmoins, presque dans tous les travaux analysés la co-administration de la gelée royale a eu des effets positifs sur les altérations histologiques et le renforcement du système de défense antioxydant dans le système reproducteur d'où il a été démontré une augmentation de taux des hormones sexuelles, ainsi une amélioration des caractéristiques du sperme accompagné avec une diminution du taux de MDA, des dommages d'ADN et de chromatine, mais la minorité a rapporté qu'il y'a pas d'effet sur quelques paramètres (**Tableau 07**).



Selon des études antérieures, le stress oxydatif peut entraîner des troubles endocriniens et fonctionnels dans les testicules (109), entraîne une diminution des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques dans les cellules de Leydig et réduit la synthèse de la testostérone conduisant à une réduction remarquable de la concentration de spermatozoïdes épидидymaires (25).

Les spermatozoïdes sont particulièrement sensibles aux dommages induits par le stress oxydatif car leurs membranes plasmiques contiennent de grandes quantités d'acides gras polyinsaturés (AGPI) (8). Pour cela on peut déduire qu'il y avait une relation entre le stress oxydatif et la diminution du nombre de spermatozoïdes, du pourcentage de spermatozoïdes vivants, les défauts de la membrane cellulaire des spermatozoïdes et de l'ADN et l'augmentation du pourcentage de morphologie anormal des spermatozoïdes. De plus, les substances mitogénétiques ou cytotoxiques montrent leur effet en produisant des ROS (17) et ces radicaux réactifs de l'oxygène endommagent la membrane cellulaire des spermatozoïdes et impliqués dans l'étiologie de l'infertilité masculine (5 ; 39 ; 103).

La gelée royale a des effets protecteurs sur différents tissus, dans lesquels ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anti-hypercholestérolémie et hypoglycémiques (30). **Jamnik et al., (2007) (67)** et **Kohguchi et al., (2004) (74)** ont signalé que l'apport quotidien de gelée royale empêchait la formation de ROS intracellulaire et la génération d'hydroperoxyde de lipides sériques (marqueur du stress oxydatif) et suggère que la gelée royale pourrait protéger les organes contre les dommages cellulaires induits par les radicaux libres. De plus, la gelée royale contenait des protéines majeures qui étaient responsables de l'activité antioxydante (133). **Ebisch et al., (2006) (38)** ont également démontré que l'acide ascorbique (vitamine C) et l'alpha-tocophérol (vitamine E) sont des antioxydants bien documentés et qu'elles inhibent les dommages induits par les radicaux libres sur les membranes cellulaires sensibles des testicules et réduit la peroxydation lipidique dans l'estimation des tissus. De plus, la vitamine E avait un niveau significatif d'activité considérablement augmentée de SOD, CAT et GPx et une peroxydation lipidique réduite qui est mise en évidence par réduction significative du niveau de MDA (117). De plus, la gelée royale a été prouvée d'avoir d'excellentes propriétés antioxydantes, en rétablissant le glutathion (GSH) (102), qui est un antioxydant cellulaire efficace et qui décompose les ROS, à la fois directement et par les enzymes antioxydantes avec lesquelles il réagit. Cette activité est positivement associée au contenu en acides aminés



tels que la cystine et la cystéine (27 ; 106 ; 127). La glycine a été prouvée d'avoir un effet antioxydant en protégeant les cellules vis-à-vis divers substances toxiques comme les métaux (95). La vitamine C, E, B6 et B12 de la gelée royale sont la cause de son effet protecteur sur les hormones sexuelles (61). Cela est confirmé par **Mohamed et al., (2012) (91)** qui a signalé qu'il y'a une diminution significative des taux plasmatiques de LH et de testostérone après l'injection d'épinéphrine chez le rat, tandis que l'administration de complexe de vitamine B après l'épinéphrine a amélioré la LH plasmatique et la testostérone.

De plus. La gelée royale protège l'ADN des dommages oxydatifs au niveau des tissus en réduisant les niveaux de 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (un marqueur du stress oxydatif) au niveau de l'ADN (64). **Kamakura et al., (2005) (69)** ont également rapporté que la supplémentation en gelée royale diminue l'expression des gènes du cytochrome P540, augmente la détoxification des enzymes, catalysant la peroxydation des lipides et augmente l'expression des gènes de la glutathion-S-transférase et la glutathion peroxydase. De plus, le butyrate de phényle ; l'un des composants de la gelée royale est un inhibiteur connu de l'histone désacétylase (HDAC) qui catalysent l'élimination des groupes acétyle des histones, ce qui peut permettre à la chromatine de devenir plus compactée, réprimant ainsi la transcription (80 ; 90).

Les différences non significatives dans certains paramètres entre les animaux traités par gelée royale et les animaux témoins peuvent être dues à l'effet de la molécule qui n'a aucun effet sur ces paramètres ou à sa toxicité.



### ✚ Corrélation des discussions:

Bien que quelques modèles animales démontrent une meilleure fertilité à la suite d'un traitement par gelée royale, il n'est pas clair quels sont les constituants responsables de cet effet. D'après les arguments de quelques auteurs et nos hypothèses nous expliquerons ces effets par :  
La GR peut avoir un effet améliorant et protecteur ce qui induit une augmentation de la mobilité, la vitalité, la normalité des spermatozoïdes et les hormones sexuelles.

Elle peut augmenter le taux de testostérone selon différentes sources :

- ✓ Elle peut être élevée en raison de la testostérone exogène fournie par la GR elle-même **(114)**.
- ✓ La gelée royale pourrait augmenter le niveau de LH par son effet à niveau d'hypothalamus via sa teneur en acétylcholine qui est un neurotransmetteur. Cette élévation du niveau de LH stimule les cellules de Leydig via ses récepteurs pour synthétiser et sécréter de la testostérone **(99 ; 136)**.
- ✓ La GR contient du zinc qui est un élément essentiel pour la testostérone et qui agit comme un inhibiteur naturel de l'aromatase **(125)**, ce qui augmente le niveau de testostérone
- ✓ L'effet anti-âge de la gelée royale permet l'inhibition de la perte de cellules responsable à la sécrétion de la testostérone tels que les cellules de Leydig et les cellules de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui stimulent la régulation hormonale **(Figure 04) (74)**.

Cette hormone peut provoquer une spermatogenèse intensive d'où il y'a une augmentation de nombre de spermatozoïdes. Il existe d'autres molécules qui sont déjà citées ont une capacité d'améliorer et de protéger les paramètres de sperme tels que, la L-arginine, le 10-hydroxy-décénoïque, l'AMP, le zinc, les acides aminées et d'autres, ces molécules peuvent augmenter le nombre, la mobilité, la viabilité et la normalité de spermatozoïdes **(11 ; 24 ; 32 ; 35 ; 41 ; 50 ; 58 ; 110 ; 115)**.

Selon les propriétés thérapeutiques, la gelée royale est un antioxydant très efficace en protégeant les cellules contre les espèces réactives d'oxygènes (ROS) **(119)**. Les testicules, les spermatozoïdes et les mitochondries sont sensibles au stress oxydatif ce qui entraîne une peroxydation des lipides, des dommages d'ADN **(137)** et donc une augmentation des anomalies



ainsi que de l'apoptose. Par conséquence, une altération des caractéristiques spermatiques et hormonales, une diminution de poids testiculaires avec des changements histologiques. Il a été signalé que la gelée royale renforce le système de défense antioxydant et améliore les changements histologiques (55). Ces activités peuvent être dues grâce à sa richesse en antioxydants tels que les vitamines, les oligo-éléments, les acides aminés qui sont des piègeurs en neutralisant les radicaux libres, ralentissant la propagation des réactions d'oxydation. De plus les vitamines E ( $\alpha$ -tocophérol) et C (acide ascorbique) semblent être les plus importants dans la lutte contre le stress oxydant. La vitamine E étant liposoluble, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique. La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire ; elle peut capter directement l' $O_2^{\bullet-}$  et l' $OH^{\bullet}$  et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (47 ; 104).

Quelques molécules de la GR ont un rôle autant que cofacteurs des antioxydants enzymatiques (Par exemple : le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. La SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique et nucléaire de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium) (Annexe 06) (20).

Par conséquence, l'administration de la gelée royale inhibe les dommages cellulaires de manière dose dépendante par son activité antioxydante donc une protection de spermatozoïdes, mitochondrie et les tissus testiculaires (Cellules de Leydig, Sertoli, germinales et d'autres) et résulte une amélioration des paramètres spermatiques, une augmentation des hormones sexuelles et de poids testiculaire.



Dans notre présent travail nous avons tenté de contribuer à l'étude de l'effet de la gelée royale sur le système reproducteur et les résultats obtenus d'après les articles ne permettent pas de dégager un effet positif certain chez le modèle animal mais il existe toujours un effet reproductif sur la fertilité contre le stress oxydatif ainsi qu'une stimulation de la puberté précoce.

La gelée royale est un produit naturel avec une grande possibilité d'utilisation dans la médecine et récemment chez les animaux. Elle est devenue d'un intérêt considérable en raison de l'augmentation des données sur leurs effets utiles sur les animaux et la reproduction humaine. Les niveaux et les modalités de l'administration de gelée royale au régime alimentaire sont très importants car ils ont plusieurs effets sur la qualité du sperme, la capacité à maintenir la viabilité, la motilité, le nombre de spermatozoïdes et la fertilité.

En outre, la gelée royale est associée à l'activité des hormones comme la testostérone, la LH et la FSH. En revanche, les résultats ont montré une activité antioxydante très puissante in vitro de la gelée d'où il y'a une diminution de MDA, des dommages d'ADN et de la chromatine avec élévation du poids corporel et testiculaire.

A cause des contradictions, notre étude reste incomplète pour cela nous sommes toutefois convaincues que notre initiative mérite d'être approfondie, nos données fournissent une nouvelle perspective pour comprendre l'interaction de la gelée royale via l'administration orale sur le développement testiculaire et les réglementations hormonales. Ces informations pourraient ouvrir la voie à des études pour étudier le mécanisme physiologique de la gelée royale chez différentes espèces.

Réaliser des protocoles à des faibles doses de la gelée royale à long terme chez les souris et les rats et effectuer des analyses physicochimiques de la gelée royale, des tests sur les paramètres spermatiques, les hormones sexuelles et un contrôle sévère des animaux afin de mieux définir l'effet de la gelée royale sur le système reproducteur de la gelée royale.

Entreprendre des études sur la purification des composants actifs de la gelée royale et déterminer avec exactitude son action sur le système reproducteur.

# Références bibliographiques

## A

1. **Abdelnour, S. A., Abd El-Hack, M. E., Alagawany, M., Farag, M. R., & Elnesr, S. S. (2019).** Beneficial impacts of bee pollen in animal production, reproduction and health. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 103(2), 477–484.  
<https://doi.org/10.1111/jpn.13049>. Consulté le: 12/07/2020.
2. **A.El-Hanoun, A., Elkomy, W., Fares, and E. Shahien. (2014).** “Impact of royal jelly to improve reproductive performance of male rabbits under hot summer conditions”. *World Rabbit Science*, vol. 22, no. 3, pp. 241–248.
3. **Ahmadnia, H., Sharifi, N., Alizadeh, S., Roohani, Z., Kamalati, A and Marjan, SS. (2015).** Wonderful Effects of Royal Jelly on Treatment of Male- Factor Related Infertility. *Austin J Reprod Med Infertil - Volume 2 Issue 6*.
4. **Ahmed, Faisal., Hughe, Ieuan A., (2002).** «The genetics of male under masculinization». *Clinical Endocrinology*, Vol 56, Issue 01, pp 01-18.
5. **Aitken, R. J. (1995).** Free radicals, lipid peroxidation and sperm function. *Reproduction, Fertility and Development*, 7(4), 659–668.  
<https://doi.org/10.1071/RD9950659>. Consulté le: 10/07/2020.
6. **Al-Aisa, R.A and Al-nahari H.A., (2017).** The attenuating effect of royal jelly on hormonal parameters in Aluminum Chloride (Alc13) intoxicated rats. *Int. J. Pharm. Res. Allied Sci*, 6(2): 70-85.
7. **Ali Shalizar Jalali., Gholamreza Najafi., Mohammadreza Hosseinchi., Ashkan Sedighnia. (2015).** Royal Jelly alleviates sperm toxicity and improves in vitro fertilization outcome in Stanozolol-treated mice. *Iran J Reprod Med* Vol. 13. No. 1. pp: 15-22.
8. **Alvarez JG., Storey BT. (1995).** Differential incorporation of fatty acids into and peroxidative loss of fatty acids from phospholipids of human spermatozoa. *Mol Reprod Dev*. 42: 334-346. (Cited by; Saleh RA, Agawal A. Oxidative stress and male infertility. (2002). From Research Bench to Clinical Practice. *J Androl*. 23(26):737-752.

## Références bibliographiques

9. **Alvarino, J.M. (2000).** Reproductive performance of male rabbits. In: Proceedings of the Seventh World Rabbit Congress, Valencia, Spain, July 4–7, pp. 13–35.
10. **Ameur Ameur Abdelkader. (2017).** Stratégies de reproduction chez les animaux. Edition El-Djazair.
11. **Amino acids ask Mr.** Vitamins htm. Amino acids and fertility.
12. **Amirshahi T., Najafi G., Nejati V. (2014).** Protective effect of royal jelly on fertility and biochemical parameters in bleomycin-induced male rats. Iran J Reprod Med. 12(3): 209–216.
13. **Apimondia. (2001).** Standing commission of apitherapy. Traité d'Apithérapie, La médecine par les abeilles [cédérom] v.1.01 PC-Mac Produit par Api-Ar International SA R Brussels. 2001 ISBN: 2-9600270-0-0.
14. **Ashok Agarwal., Gurpriya Virk., Chloe Ong., Stefan S du Plessis. (2014).** Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction World J Mens Health Vol. 32, No. 1.
15. **Azza M. Gawish., Samya ElFiky., Mary Therase., Amira AbdElraaof., Wagdi Khalil., Karima, A. Mohamed. (2016).** Sperm abnormality toxicity due to cyclosporine A and the ameliorative effect of royal jelly in male rats. The Journal of Basic & Applied Zoology. 76, 60–73.

### B

16. **Babin Marie. (2015).** La gelée royale: de son origine à sa volarisation pharmaceutique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université angers, Faculté de pharmacie, pp.230.
17. **Baldissera MD., Souza CF., Dolci GS., Grando TH., Sagrillo MR., Vaucher RA., da Luz SC., Silveira SO., Duarte MM., Duarte T., da Silva AS., Monteiro SG (2017).** Monoterpene alpha terpinene induced hepatic oxidative, cytotoxic and genotoxic damage is associated to caspase activation in rats. J Appl Biomed 15: 187-195.

## Références bibliographiques

18. **Bergman, Martin., Kliesch, Sabine. (2010).** «Testicular Biopsy and Histology». In: NIESCHLAG, Eberhard. BEHRE, Hermann M. NIESCHLAG, Susan. (Eds). Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction (3rd Edition). Springer Berlin Heidelberg, pp 155-167.
19. **Barnouti, R. (1993).** Sperme humain et infertilité. Publication et distribution nationales Compagnie. Bagdad, Iraq. 35: 19-20.
20. **Blandine Garait. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin. Thèse de docteur de l'université Joseph Fourier. Faculté des sciences-technologies-santé.
21. **Bonnes G., Desclaude J., Desclaude J., Drogoul C., Gadoud R., Jussiau R., Le Loc'h A., Montémas L. et Robin G. (2005).** Reproduction des animaux d'élevage. 2<sup>ème</sup> Ed. Educagri: 407p.
22. **Bonomi, A., B.M. Bonomi and A. Quarantelli. (2001).** Royal jelly in the feeding of rabbits. Annali Della Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Parma. 20: 115 – 132.
23. **Brzakowski M. (2009).** Epidémiologie du couple infertile. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 38, hors-série 1.3 à 7.

### C

24. **Caldamone AA., Freytag MK., and Cockelt AT. (1979).** Seminal zinc and male infertility. Urology, 13: 280-281.
25. **Cao, L., Leers-Sucheta, S., & Azhar, S. (2004).** Aging alters the functional expression of enzymatic and non-enzymatic anti-oxidant defense systems in testicular rat Leydig cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 88(1), 61–67.
26. **Castellini, C. (2008).** Semen production and management of rabbit bucks. In: Proceedings of the Ninth World Rabbit Congress, Verona, Italy, June 10–13, pp. 81–96.

# Références bibliographiques

27. **Cavuşoğlu K., Yapar K., Yalçın E. (2009).** Royal jelly (honey bee) is a potential antioxidant against cadmium-induced genotoxicity and oxidative stress in albino mice J. Med. Food. 12(6):1286-1292.
28. **Céline Faure., Charlotte Dupont., Nathalie Sermondade., Rachel Lévy. (2011).** Antioxydants et infertilité masculine. Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie. 13 (4) : 275-83
29. **Chantot- Bastaaraud., Sandra, Ravel., Célia, MC Elreavey., Ken, Siffroi., Jean-Pierre. (2007).** «Microdélétions du bras long du chromosome Y : relations génotype-phénotype Génotype-phénotype corrélations in Y chromosome long arm délétions», mt médecine de la reproduction, Vol 9, Issue 5, pp 303-310.
30. **Chiu, H. F., Chen, B. K., Lu, Y. Y., Han, Y. C., Shen, Y. C., Venkatakrisnan, K., Golovinskaia, O., Wang, C. K. (2017).** Hypocholesterolemic efficacy of royal jelly in healthy mild hypercholesterolemic adults. Pharm Biol. 55(1): 497-502.
31. **Clément, H. (2011).** Le traité rustica de l'apiculture. Editions Rustica. 528p.
32. **Comhaire, F., Christophe, A., Zalata, A., Dhooge, W., Mahmoud, A., Depuydt, C. (2000).** The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids (PLEFA) 63 (3), 159–165.
33. **Cristopher, Poncelet., Cristopher, Sifer. (2011).** Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain, Paris, P691 dans l'Est Algérien : Aspect épidémiologique et génétique. P123.

# Références bibliographiques

## D

- 34. Dangers - interactions entre molécules vitaminiques.**  
[https://didaquest.org/wiki/Dangers\\_interactions\\_entre\\_mol%C3%A9cules\\_vitaminiques](https://didaquest.org/wiki/Dangers_interactions_entre_mol%C3%A9cules_vitaminiques). Consulté le : 10/09/2020.
- 35. De Lamirande, E., Gagnon, C. (1995).** Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod.* 10: 15-21.
- 36. Drouin, Régen. (2007).** Génétique de l'infertilité: quels tests demander? [Brochure]. Montréal: Bulletin de la Clinique de fertilité OVO, 6 pages.
- 37. Drion, Pierre., Beckers, Jean-François., Derivaux, Jules., Hanzen, Christian., Ectors, Francis. (2005).** Chapitre II: L'appareil génital mâle. In: *Physiologie de la Reproduction animale TOME 1 (de 3)- 187 pages.* Université de Liège.

## E

- 38. Ebisch, I. M. W., Pierik, F. H., Jong, F. H., Thomas, C. M. G., Steeger-Theunissen RPM. (2006).** Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men *Intern J Androl.* 29(2):339-345.
- 39. El-Desoky, G. E., Bashandy, S. A., Alhazza, I. M., Al-Othman, Z. A., Aboul-Soud MA., Yusuf, K. (2013).** Improvement of mercuric chloride-induced testis injuries and sperm quality deteriorations by *Spirulina platensis* in rats. *PLoS One* 8: e59177.
- 40. El-Hanoun, A. m., Elkomy, A. E., Fares, W. A., Shahiene. H. (2014).** Impact of royal jelly to improve reproductive performance of male rabbits under hot summer conditions. *World Rabbit Sci.* 22: 241-248.
- 41. ElKelawy, H. M and Abounaga, A. I. (1995).** Effect of testosterone treatment on reproductive efficiency of growing and poor fertile male rabbits. *Egyptian J. Rabbit Sci.* 5 (2): 89-100.
- 42. Elnagar, S. A. (2010).** Royal jelly counteracts bucks "summer infertility". *Anim. Reprod. Sci.*, 121: 174-180.

## Références bibliographiques

43. **Elnagar, S. A., Elghalid, O.A and Abd-Elhady, A. M. (2010).** Royal jelly: can it reduce physiological strain of growing rabbits under Egyptian summer conditions? *Animal*, 4 (9): 1547-1552.
  44. **El-Sherbiny, A. M. (1994).** Some Reproductive Aspects of Male Rabbits. Ph.D. Thesis, Fac. Agric., Ain Shams Univ., Cairo, Egypt.
  45. **El-Sherbiny, A. M. (2015).** Fertility of rabbit bucks orally administered with some bee products, under Egyptian summer conditions. *Egyptian Journal of Rabbit Science*, 25(1): 103– 117.
  46. **Ensieh, Zahmatkesh., Gholamreza, Najafi., Vahid, Nejati., Reza, Heidari. (2014).** Protective effect of royal jelly on the sperm parameters and testosterone level and lipid peroxidation in adult mice treated with oxymetholone. *AJP*, Vol. 4, No. 1.
  47. **Evans, W. J. (2000).** Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 72, 647S-652S.
- F**
48. **F. Temamoğulları., F. Aral., R. Yılmaz. (2018).** Royal jelly protection on flunixin meglumine induced spermotoxicity and testicular degeneration in mice. *Polish Journal of Veterinary Sciences* Vol. 21, No. 3, 497–506.
  49. **Farnam, Azad., Vahid, Nejati., Ali, Shalizar-Jalali., Gholamreza, Najafi., Fatemeh, Rahmani. (2018).** Royal jelly protects male mice against nicotine-induced reproductive failure. *Veterinary Research Forum*. 9 (3) 231 – 238.
  50. **Fraser, L. R., Duncan, A. E. (1993).** Adenosine analogues. *J Reprod Fertil*. 187-194.
  51. **Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., & Felicioli, A. (2016).** Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiological research*, 192, 130–141.
  52. **Filippo, Fratini., Giovanni, Cilia., Simone, Mancinia., Antonio, Felicioli. (2016).** Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties.

# Références bibliographiques

## G

- 53. G. Najafi., V. Nejati., A. Shalizar Jalali., and E. Zahmatkesh (2014).** “Protective role of royal jelly in oxymetholone-induced oxidative injury in mouse testis,” *Iranian Journal of Toxicology*, vol. 8, no. 25, pp. 1073–1080.
- 54. Ghanbari, E., Nejati, V., Najafi, G., Khazaei, M., Babaei, M. (2015).** Study on the effect of royal jelly on reproductive parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Fertil Steril.* 9:113–120.
- 55. Ghanbari, E., Nejati, V., Khazaei, M. (2016).** Antioxidant and protective effects of royal jelly on histopathological changes in testis of diabetic rats. *Int J Reprod Biomed.* 14:519.
- 56. Godwin, Meniru I. (2001).** «Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction». Cambridge, Cambridge University Press, 276 pages.

## H

- 57. Hafez, E. S. E. (1970).** Rabbits. In: Hafez, E.S.E. (Ed.), *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*. Lea and Febiger, Philadelphia, PA, pp. 273–298.
- 58. Hafez, E. S. E and B. Hafez. (2000).** *Reproduction in farm animals*. 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney and Tokyo.
- 59. Hammen, R., and Fjerdingsstad, E. (1978).** Zinc content of human ejaculate and the motility of sperm cell. *Int. J. J. Androl.* 1: 576-581.
- 60. Hanan, I. El-Kerdasy., Ali Mohamed Ali Mohamed. (2019).** The toxic effect of Sildenafil citrate on Adult albino rat testis and the possible protective role of royal jelly (Histological and Immunohistochemical study). Department of anatomy and embryology, faculty of medicine, 1110-0559, Vol. 42 No.2.
- 61. Hassan, A. A. (2009).** Effect of royal jelly on sexual efficiency in adult male rats. *Iraqi J. Vet. Sci.*, 23 (II): 155-160.

## Références bibliographiques

**62. Henkel, R., Sandhu, I. S., Agarwal, A. (2019).** The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia*. 51:e13162. Doi: 10.1111/and.13162.

**63. Hunt, C. D., Johnson, P. E., Herbal, J. L., Mullen, L. K. (1992).** Effect of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentration and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr*.56; 148-157.

### I

**64. Inoue, S., Koya-Miyata, S., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., Kurimoto, M. (2003).** Royal jelly prolongs the life span of C3H/HeJ mice; correlation with reduced DNA damage, *Exp. Gerontol.*, 38(9), 965-969.

### J

**65. J. Haleng., J. Pincimail., J.O. Defraigne., C. Charlier., J.P. Chappelle. (2007).** Le stress oxydant. *Rev Med Liege*. 62 : 10 : 628-638.

**66. Jean-Claude Guillard. (2011).** Les interactions entre les vitamines A, D, E et K: synergie et/ou compétition. *Nutrition – Santé*. Volume 18, Numéro 2, 59 – 67 p.

**67. Jamnik, P., Goranovic D., Raspor, P. (2007).** Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Exp Gerontol* 42:594–600.

**68. Jardin, A., et De Fourmistraux N. (1984).** In Mauvais-Jarvice P., *Médecine de la reproduction masculine*. Edition Flammarion Médecine/Science. PP 15-23.

### K

**69. Kamakura, M., Maebuchi, M., Ozasa, S., Komori, M., Ogawa, T., Sakaki, T. (2005).** Influence of royal jelly on mouse hepatic gene expression and safety assessment with a DNA microarray. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 51(3):148–55.

**70. Kamakura, M. (2011).** Royalactin induces queen differentiation in honeybees. *Nature*, 473(7348):478–483.

**71. Khadr, A. H., A. Abdou and A. M. El-Sherbiny. (2015).** Age of puberty and fertility of male New Zealand with rabbits orally administered with royal jelly or/and bee honey. *J. Animal and Poultry Prod., Mansoura Univ.*, Vol.6 (4): 201 - 217.

## Références bibliographiques

- 72. Khallouk, A., Tazi, M. F., Elfassi, M. J., Farih, M. H. (2010).** «L'infertilité masculine: physiopathologie, bilan et prise en charge», *Espérance Médicale*, Vol 17, Issue 170, pp 421-429.
- 73. Khattab, A. H. A., Abdallaha, Z. A. I. and Kamel G. M. (2010).** Grape seed extract alleviate reproductive toxicity caused by aluminium chloride in male rats. *Journal of American Science*, 6(12):1200-1209.
- 74. Kohguchi, M., Inoue, S., Ushio S, Iwaki, K., Ikeda, M., Kurimoto, M. (2004).** Effect of royal jelly diet on the testicular function of hamsters. *Food Sci Technol Res*, 10(4):420–423.
- 75. Kridli, R. T., Husein, M. Q., Humphrey, W. D. (2003).** Effect of royal jelly and GnRH on the estrus synchronization and pregnancy rate in ewes using intravaginal sponges. *Small Rumin Res* 49:25–30.

### L

- 76. Laurent, Tiret. (2009-2010).** *Physiologie de la reproduction; Mécanismes généraux, Particularités d'espèces, Maîtrise de la reproduction. Unité Pédagogique de physiologieet thérapeutique S6.*
- 77. Lebas, F., P. Countent., H. de Rochambeau and R. G. Thebault. (1997).** *The Rabbit: husbandry, health and production (new revised version). Food and Agriculture organization of the United Nations, 1997. pp. 205.*
- 78. Lebas, F. (2009).** *Biologie du lapin. Sous chapitre 7.2. Reproduction du mâle.*
- 79. Liu, J. R., Yang, Y. C., Shi, L. S., Peng, C. C. (2008).** Antioxydant properties of royal jelly associated with larval age and time of harvest. *J. Agri. Food Chem.* 56(23):11447-11452.
- 80. Lyko, F., Foret, S., Kucharski, R., Wolf, S., Falckenhayn, C., et al. (2010).** Les épigénomes d'abeille: méthylation différentielle de l'ADN cérébral chez les reines et les ouvrières. *PLoS Biol.* 8 : e1000506. doi: 10.1371 /journal.pbio.1000506. [Article gratuit PMC] [PubMed] [Google Scholar].

# Références bibliographiques

## M

- 81. M. Cuvillier Alexandre. (2015).** Miel, Propolis, Gelée royale : Les abeilles alliées de notre système immunitaire. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Lille 2, Faculté des sciences pharmaceutiques, pp. 90.
- 82. M. Imai., A. Umezawa., J. Qin., K. Miyado., N. Yamakawa., and Y. Takahashi. (2010).** “Molecular Alterations during Female Reproductive Aging: Can Aged Oocytes Remind Youth? ” in INTECH Open Access Publisher, Croatia.
- 83. Mahdivand, N., Najafi, G., Nejati, V., Shalizar-Jalali, A., & Rahmani, F. (2019).** Royal jelly protects male rats from heat stress-induced reproductive failure. *Andrologia*, 51(3), e13213.
- 84. Maghsoudlou, A., Mahoonak, A. S., Mohebodini, H., & Toldra, F. (2019).** Royal jelly: Chemistry, storage and bioactivities. *Journal of Apicultural Science*, 63(1), 17–40. <https://doi.org/10.2478/JAS-2019-0007>. Consulté le: 13/07/2020.
- 85. Martini, M. C., Seiller, M. (2006).** Actifs et additifs en cosmétologie. 3e édition. Paris: Editions Tec & Doc; Cachan: Éditions Médicales internationales. XXVIII-1051 p.
- 86. Marieb, N. E. (2006).** Anatomie et physiologie humaines. 6ème Ed. Renouveau pédagogique: 1096.
- 87. Matzuk, Martin., Lamb, Doleres. (2008).** «The biology of infertility: research advances and clinical challenges». *Nature medicine*, Vol 14, Issue 11, pp 1197-1213.
- 88. Melliou, E., & Chinou, I. (2014).** Chemistry and bioactivities of royal jelly. *Studies in Natural Products Chemistry*, 43, 261–290.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63430-6.00008-4>. Consulté le: 10/07/2020.
- 89. Mishima, S., Suzuki, K. S. M., Isohama, Y., Kuratsu, N., Araki, Y., Inoue, M., et al. (2005).** Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol.* 3; 101(1S3):215–20.

## Références bibliographiques

- 90. Modifications de Kouzarides T. (2007).** Chromatine et leur fonction. *Cellule*. 128: 693–705. [PubMed] [Google Scholar].
- 91. Mohamed, N. A., EL-Toweissy, M. Y. and Abdel-Wahab, W. M. (2012).** Role of Melatonin and/or Vitamin B Complex against Hormonal Changes in Epinephrine-Stressed Rats. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 5(4):295-300.
- 92. Molan, P. C. (1999).** Why honey is effective as a medicine. *Bee World*, 80, 80–92.
- 93. Moselhy, W. A., Fawzy, A. M., & Kamel, A. A. (2013).** An evaluation of the potent antimicrobial effects and unsaponifiable matter analysis of the royal jelly. *Life Science Journal*, 10(2), 290–296.
- 94. Muller, Y., et Clos J. (1997).** La production (Gonades, gamètes et fécondation). Edition Nathan, Paris: 9-31.
- N
- 95. Nakajima, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Mishima, S and Hara, H. (2009).** Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complement Altern Med.*, 9:4.
- 96. Nagai, T., Inoue, R. (2004).** Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. *Food Chem.* 84:181-186.
- 97. Nematollah, Asadia., Arash, Kheradmand., Mohammadreza, Gholami., Seyed Hojatolah, Saidi., Seyed Ahmad, Mirhadi. (2019).** Effect of royal jelly on testicular antioxidant enzymes activity, MDA level and spermatogenesis in rat experimental Varicocele model. *Tissue and Cell* 57. 70–77.
- 98. Netter, A., Hartoma, R., Nahoul, K. (1981).** Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone and sperm count. *Arch Androl.* 1(7):69-73.
- 99. Nutritional supplements. Com. (2004).** Bee Medical Uses and Benefits of Bee Royal.

# Références bibliographiques

**100.Noushin, Mahdivand., Gholamreza, Najafi., Vahid, Nejati., Ali, Shalizar-Jalali., Fatemeh, Rahmani. (2018).** Royal jelly protects male rats from heat stress-induced reproductive failure. Urmia University as a part of Msc Thesis (No. 2-422). Andrologia.

## O

**101.Oligo-éléments importants. Gisela Dürselen.** <https://www.avogel.ch/fr/votre-alimentation/themes-alimentation/oligo-elements-le-zinc-le-selenium.php>. Consulté le : 10/09/2020

**102.O. Strubelt., M. Younes., R. Pentz., and W. Kühnel. (1989).** Mechanistic study on formaldehyde induces hepatotoxicity. J Toxicol Environ Health. 27(3), 351-66.

**103.Ourique, G. M., Saccol, E. M., Pes, T. S., Glanzner, W. G., Schiefelbein, S. H., Woehl, V. M., Baldisserotto, B., Pavanato, M. A., Goncalves, P. B., Barreto, K. P. (2016).** Protective effect of vitamin E on sperm motility and oxidative stress in valproic acid treated rats. Food Chem Toxicol 95: 159-167.

## P

**104.Packer, L., Tritschler, H. J and Wessel, K. (1997).** Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. Free Radic Biol Med 22, 359-378.

**105.Pauline, Pierre. (2017).** Nutrition et Hypofertilité : Place des compléments alimentaires et rôles du pharmacien. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Nantes. URF sciences pharmaceutiques et biologiques.

**106.Parodi, P. W. (2007).** A role for milk proteins and their peptides in cancer prevention. Curr Pharm Des. 13:813-828.

**107.Parrish, J. J., Susko-Pamsh, J. L., Winter, M. A., et al. (1988).** Capacitation of bovine sperm. Biol Reprod.38: 1171-80.

[Http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod38.5.1171](http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod38.5.1171). Consulté le : 05/07/2020.

**108.Philippe, J. M. (1999).** Le guide de l'apiculteur, Troisième Edition EDISUD, p.1087.

# Références bibliographiques

**109.Pook, M., Tuschen-Caffier, B., & Krause, W. (2004).** Is infertility a risk factor for impaired male fertility? *Human Reproduction*, 19(4), 954–959. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh167>. Consulté le: 10/07/2020.

## R

**110.Renard, P., Grizard, G., Griveau, J.-F., Sion, B., Boucher, D., Le Lannou, D. (1996).** Improvement of motility and fertilization potential of post thaw human sperm using glutamine. *Cryobiology* 33 (3), 311–319.

**111.Reza, S. M. and Palan, M. J. (2006).** Effect of Aluminium on Testosterone Hormones in Male Rat. *Journal of Medical Sciences*, 6:296-299.

**112.Rigal, M. L. (2012).** Miel et gelée royale: utilisations thérapeutiques dans le domaine cutané et applications en cosmétologie. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Limoges, Faculté de Pharmacie, pp. 156.

**113.Rodríguez-De Lara, R., Noguez-Estrada, J., Rangel-Santos, R., García- Muniz, J.G., Martínez-Hernández, P.A., Fallas-Lopez, M and Maldonado-Siman, E. (2010).** Controlled doe exposure as bioestimulation of buck rabbits. *Anim. Reprod. Sci.* 122: 270–275.

**114.Royal Jelly hmt. (2004).** Royal Jelly Difference, healthy cell news.

**115.Robak – cholubek, D and Jakiel, G. (1998).** Zinc level in seminal plasma and sperm density. *Gin. Pol.* 69(6): 490-493.

## S

**116.Saad, S. Al-Dujaily., Majeed, H. Nawar., Mena, W. Hatem., Rushdi, S. Al. Hadithi., Sabah, N. Alwachi. (2015).** Effect of Royal Jelly on Epididymal Sperms Characters in Vasectomized Mice. *World Journal of Pharmaceutical Research*, Vol 4, Issue 06.

**117.Saalu, L., Akunna, G., Ogunmodede, O. (2013).** Evidences for deleterous role of free radicals in experimental varicocele using animal model. *Br. J. Med. Med. Res.* 3 (4), 1125.

## Références bibliographiques

- 118.Sabbagh, M. (1983).** Etude de la sexualité et de la reproduction du lapin domestique *Oryctolagus cuniculus* à des températures élevées en corrélation avec la régulation thermique, le comportement alimentaire et le fonctionnement thyroïdien et surrénalien en période d'adaptation au stress thermique. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université de DAKAR, Ecole inter-états des Sciences et Vétérinaires: 113p.
- 119.Sibel, Silici., Oguz, Ekmekcioglu., Gokhan, Eraslan and Abdullah, Demirtas. (2009).** Antioxidative Effect of Royal Jelly in Cisplatin-induced Testes Damage. *Urology* 74 (3).
- 120.Saboor, Ahmad., Maria, Graça Campos., Filippo, Fratini., Solomon, Zewdu Altaye and Jianke, Li. (2020).** New Insights into the Biological and Pharmaceutical Properties of Royal Jelly. *Int. J. Mol. Sci*, 21, 382.
- 121.Sébastien, Vigier. (2010).** pour la science, les régulations de la fonction de reproduction chez l'homme, 396.
- 122.Skinner, J. D. (1967).** Puberty in the male rabbit. *J. Reprod. Fert.* 14: 151-154.
- 123.Stan well – Smith, R., Thompson, S. G and Haines, A. P. (1983).** A comparative study of zinc, copper, cadmium and lead levels in fertile and infertile men. *Fertil. Steril.* 40(5): 670-677.
- 124.Stefan, Bogdanov., Muehlethurnen., Switzerland. (2016).** Royal Jelly and Bee Brood: Harvest, Composition, Quality. *Bee Product Science*.
- 125.Stimuler naturellement la production de testostérone.**  
[https://www.nutranews.org/sujet.pl?id=965&langue\\_id=6](https://www.nutranews.org/sujet.pl?id=965&langue_id=6). Consulté le : 04/09/2020.
- 126.Suzuki, K. M., Isohama, Y., Maruyama, H., Yamada, Y., Narita, Y., Ohta, S., et al. (2008).** Estrogenic activities of fatty acids and a sterol isolated from royal jelly. *Evid Based Complement Alternat Med* 5:295–302.

# Références bibliographiques

## T

- 127. Tamura, S., T. Kono, C. Harada, K. Yamaguchi and T. Moriyama. (2009).** “Estimation and characterisation of major royal jelly proteins obtained from the honey bee *Apis mellifera*,” Food Chemistry, vol. 114, no. 4, pp. 1491–1497.
- 128. Tayebbeh, Amirshahi., Gholamreza, Najafi., Vahid, Nejati. (2014).** Protective effect of royal jelly on fertility and biochemical parameters in bleomycin- induced male rats. Iran J Reprod Med Vol. 12. No. 3. pp: 209-216.
- 129. Tsuyoshi, Sugiyama., Keita, Takahashi and Hiroshi, Mori. (2012).** Royal Jelly Acid, 10-Hydroxy-trans-2-Decenoic Acid, as a Modulator of the Innate Immune Responses. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 2012, Vol. 12, No. 4.

## V

- 130. V. Gayrard. (2018).** Physiologie de la reproduction des mammifères domestiques. Ecole nationale vétérinaire. Toulouse.
- 131. Vijayaraghavan, S., Hoskins, D. (1986).** Regulation of bovine sperm. Biol Reprod. 34: 468-77. [Http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod34.3.468](http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod34.3.468). Consulté le: 08/07/2020.
- 132. Viguera-Villaseñor, R. M., Montelongo-Solís, P., Chávez-Saldaña, M. D., Gutiérrez-Pérez, O., Arteaga-Silva, M., & Rojas-Castañeda, J. C. (2013).** Postnatal testicular development in the Chinchilla rabbit. Acta Histochemica, 115(7), 677–685.
- 133. Visweswara Rao, Pasupuleti., Lakshmi, Sammugam., Nagesvari, Ramesh and Siew, Hua Gan. (2017).** Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.
- 134. Vitamine E.** Lise Lafaurie. [Https://www.nutrimea.com/fr/107-vitamine-e](https://www.nutrimea.com/fr/107-vitamine-e). Consulté le : 10/09/2020.

# Références bibliographiques

## W

- 135. Weinbauer, Gerhard F., Luetjens, Craig Marc. Simoni., Manuela, Nieschlag, Eberhard. (2010).** «Physiology of Testicular Function ». In: NIESCHLAG, Eberhard. BEHRE, Hermann M. NIESCHLAG, Susan. (Eds). *Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction (3rd Edition)*. Springer Berlin Heidelberg, pp 11-59.

## Y

- 136. Yang, A., Zhou, M., Zhang, L., Xie, G., Chen, H., Liu, Z., Ma, W. (2012).** Influence of royal jelly on the reproductive function of puberty male rats. *Food Chem. Tox.* 50 (6), 1834–1840.

- 137. Yi, Fang and Rong, zhenZhing. (2019).** Effects of oxidative stress on spermatozoa and male infertility. In book: *Free Radical Medicine and Biology*.

## Z

- 138. Zhang, X., Yu, Y., Sun, P., Fan, Z., Zhang, W., & Feng, C. (2019).** Royal jelly peptides: Potential inhibitors of  $\beta$ -secretase in N2a/APP695swe cells. *Scientific Reports*, 9(1), 168. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35801-w>. Consulté le: 10/07/2020.

- 139. Zhao, B., Chu, Y., Hardy, D. O., Li, X. K., Ge, R. S. (2010).** Inhibition of 3 beta- and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities in rat Leydig cells by perfluorooctane acid. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 118(1–2):13–17.

- 140. Zhicheng, Shi., Hamdard, Enayatullah., Zengpeng, L. v., Hongjian, Dai., Quanwei, Wei., Lirong, Shen., Babrak, Karwand and Fangxiong, Shi. (2019).** Freeze-Dried Royal Jelly Proteins Enhanced the Testicular Development and Spermatogenesis in Pubescent Male Mice. *Animals*, 9, 977.

# Annexes

## Annexe 01 : Titres des articles inclus avec objectifs.

Références	Titre	Objectif
(49)	Royal jelly protects male mice against nicotine-induced reproductive failure	L'évaluation de l'effet protecteur possible de la gelée royale (GR) sur les paramètres du sperme, la concentration de malondialdéhyde du sperme et le potentiel fertilisant in vitro chez les souris mâles exposés à la nicotine (NIC).
(2)	Impact of royal jelly to improve reproductive performance of male rabbits Under hot summer conditions	L'objectif de cette recherche était d'étudier l'utilisation de gelée royale (GR) pour améliorer les caractéristiques de fertilité et la qualité du sperme de lapins mâles et d'améliorer leur état physiologique dans des conditions d'été difficiles.
(45)	Fertility of rabbit bucks orally administered with some bee products under Egyptian summer conditions	Etudier l'efficacité de la gelée royale (GR) et Propolis (P) sur la qualité du sperme et la fertilité des mâles de lapins blancs Nouvelle-Zélande (NZB), dans des conditions d'été égyptiennes.
(6)	The attenuating effect of Royal Jelly on Hormonal Parameters in Aluminum Chloride (AlCl <sub>3</sub> ) Intoxicated Rats	Etudier l'effet protecteur de la gelée royale (GR) contre la toxicité du chlorure d'aluminium (AlCl <sub>3</sub> ) sur l'hypophyse, la thyroïde et les hormones sexuelles en plus des coupes histologiques des testicules.
(71)	Age of puberty and fertility of mal new-Zealand white rabbits orally administered with royal jelly or/and bee honey	L'objectif de cette étude était d'étudier les effets de la gelée royale (GR) ou/et miel d'abeille (H) sur l'âge de la puberté sexuelle, la qualité du sperme et la fertilité des lapins mâles blancs de Nouvelle-Zélande (NZW).

## Annexes

Références	Titre	Objectif
(3)	Wonderful Effects of Royal Jelly on Treatment of Male- Factor Related Infertility	Le but de cette étude est l'évaluation de l'utilisation de la gelée royale (GR) sur la spermatogenèse, les paramètres du spermogramme et les hormones sexuelles chez le rat mâle.
(51)	Study on The Effect of Royal Jelly on Reproductive Parameters in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats	Le but de cette étude est d'étudier les effets de la gelée royale (GR) sur les paramètres de reproduction, de la production de testostérone et de malondialdéhyde (MDA) chez les rats diabétiques.
(12)	Protective effect of royal jelly on fertility and biochemical parameters in bleomycin-induced male rats	Déterminer les effets du BL sur les caractéristiques des spermatozoïdes, les niveaux de testostérone sérique et les changements biochimiques liés au stress oxydatif dans les testicules et d'examiner l'effet protecteur du GR sur ces paramètres.
(46)	Protective effect of royal jelly on the sperm parameters and testosterone level and lipid peroxidation in adult mice treated with oxymetholone	d'évaluer l'effet protecteur de la gelée royale sur les paramètres du sperme, le niveau de testostérone et la production de malondialdéhyde (MDA) chez la souris.
(116)	Effect of Royal Jelly on Epididymal Sperms Characters in Vasectomized Mice	L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les effets de la gelée royale sur l'intégrité de l'ADN de certains spermatozoïdes de l'azoospermie obstructive à utiliser dans les technologies de reproduction assistée.
(7)	Royal Jelly alleviates sperm toxicity and improves in vitro fertilization outcome in Stanazolol-treated mice	Le but de cette étude était d'analyser l'effet reproprotecteur possible de la gelée royale (RJ) en tant qu'antioxydant efficace chez les souris traitées par ST.

## Annexes

Références	Titre	Objectif
(42)	Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility"	Cette étude a été menée pour évaluer la capacité de la gelée royale à lutter contre «l'infertilité estivale» chez les lapins mâles et à améliorer leur état physiologique.
(61)	Effect of royal jelly on sexual efficiency in adult male rats	Etudier l'efficacité du traitement des rats mâles adultes avec de la gelée royale pendant un mois avec ou sans peroxyde d'hydrogène dans l'eau potable sur l'efficacité sexuelle, le glutathion et le niveau de malondialdéhyde dans le testicule.
(15)	Sperm abnormality toxicity due to cyclosporine A and the ameliorative effect of royal jelly in male rats	Evaluer la toxicité de cyclosporine A et l'effet protecteur de la gelée royale chez les rats mâle.
(60)	The toxic effect of Sildenafil Citrate on adult albino rat testis and the possible protective role of royal jelly (Histological and immunohistochemical study)	Cette recherche visait à évaluer l'effet toxique du citrate de sildénafil sur les testicules de rat albinos adulte et le rôle protecteur possible de la gelée royale.
(136)	Influence of royal jelly on the reproductive function of puberty male rats	Etudier les effets indésirables de la gelée royale sur le système reproducteur de rat mâle pubère.
(48)	Royal jelly protection on flunixinmeglumine-induced spermotoxicity and testicular degeneration in mice	Etudier les effets protecteurs de la gelée royale sur la spermioxicité induite par la flunixin méglumine (FM) liée à la concentration des spermatozoïdes, au nombre anormal de spermatozoïdes et aux changements histopathologiques des testicules de souris.

## Annexes

Références	Titre	Objectif
(119)	Antioxidative Effect of Royal Jelly in Cisplatin-induced Testes Damage	Etudier l'effet antioxydant de la gelée royale sur la spermatoxycité induite par le cisplatine (CP) par l'utilisation des approches quantitatives, biochimiques et histopathologiques.
(97)	Effect of royal jelly on testicular antioxidant enzymes activity, MDA level and spermatogenesis in rat experimental Varicocele model	Etudier l'éventuel effet protecteur de la gelée royale contre la varicocèle induit un stress oxydatif, des altérations biochimiques et histologiques dans le modèle expérimental de varicocèle chez le rat.
(83)	Royal jelly protects male rats from heat stress-induced reproductive failure	Les effets de la GR sur les caractéristiques du sperme, la concentration de malondialdéhyde du sperme (MDA) et le résultat de la fertilisation in vitro (FIV) chez les rats mâles exposés au stress thermique (HS).

### Annexe 02 : Représentation des différents protocoles expérimentaux des articles inclus

Références	Espèce	Nombre	Dose (mg/kg)	Combinaison	Période (Jours)	Voie d'administration
(49)	Souris	36	100	Nicotine	35	Orale
(2)	Lapins	40	100-150	Stress thermique	140	Orale
(45)	Lapins	20	400	Miel Stress thermique	42	Orale
(6)	Rats	36	400	Chlorure d'aluminium	56	Intrapéritonéale
(71)	Lapins	80	200	-----	42	Orale
(3)	Rats	30	400	Miel	28	Orale
(51)	Rats	32	100	Diabétiques Streptozotocine	42	Gavage

## Annexes

Références	Espèce	Nombre	Dose (mg/kg)	Combinaison	Période (Jours)	Voie d'administration
(12)	Rats	40	100	Bléomycine	48	Orale
(46)	Souris	32	100	Oxymétholone	30	Orale
(116)	Souris	240	100	Vasectomisées Non vasectomisées	30-60	Orale
(7)	Souris	20	100	Stanozolol	35	Orale
(42)	Lapins	24	200-400-800	Stress thermique	42	Orale
(61)	Rats	20	1000	Peroxyde d'hydrogène	30	Orale
(15)	Rats	270	100	Cyclosporine A	10-15	Orale
(60)	Rats	25	100	Huile de maïs Citrates de sildénafil	30	Orale
(136)	Rats	32	200-400-800	-----	28	Gavage
(48)	Souris	40	200	La fluxine méglumine	15	Intramusculaire
(119)	Rats	62	100	Le cisplatine	10	Orale
(97)	Rats	21	200	Varicocèle	42	Gavage
(83)	Rats	48	100	Stress thermique	48	Orale

# Annexes

**Annexe 03 :** Résultats des travaux sur l'action de la gelée royale sans/contre stress oxydatif sur les caractéristiques de reproduction chez les souris.

Nombre des spermatozoïdes	
Sans stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(49)	0.65%
(46)	10.38%
(7)	10.35%
Contre le stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(49)	34.49%
(46)	47.54%
(7)	47.88%
(48)	66.66%

Vitalité des spermatozoïdes	
Sans stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(49)	3.18%
(46)	(-) 1.79%
(7)	4%
Contre le stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(49)	25.16%
(46)	2.47%
(7)	40%

# Annexes

Motilité des spermatozoïdes		
Sans stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	Spermatozoïdes mobiles	Spermatozoïdes immobiles
(49)	(-) 0.96%	22.50%
(46)	(-) 0.10%	26.06%
(7)	-	3.92%
Contre le stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	Spermatozoïdes mobiles	Spermatozoïdes immobiles
(49)	19.07%	(-) 18.42%
(46)	9.8%	0.62%
(7)	-	(-) 30.33%

Morphologie normale et anormale des spermatozoïdes		
Sans stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	(49)	(-) 2.77%
(7)	3.45%	
Contre stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	(49)	26.74%
(7)	(-) 36.84%	
(48)	(-) 6.25%	

Testostérone		
Sans stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	(46)	7.05%
Contre le stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	

## Annexes

<b>(46)</b>	31.8%
Malondialdéhyde	
Contre le stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
<b>(49)</b>	(-) 25%
<b>(46)</b>	(-) 23.47%

Chromatine et ADN		
Contre le stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	Chromatine décondensée	Dommages d'ADN
<b>(49)</b>	(-) 33.33%	(-) 40%
<b>(46)</b>	(-) 32.07%	(-) 19.47%
<b>(116)</b>	-	5.68%
	-	4.84%
<b>(7)</b>	-	(-) 23.30%

**Annexe 04 :** Résultats des travaux sur l'action de la gelée royale sans/contre stress oxydatif sur les caractéristiques de reproduction chez les rats.

Poids testiculaire	
Sans stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
<b>(51)</b>	2%
<b>(61)</b>	34.36%
<b>(136)</b>	(-) 9.41%
	(-) 9.41%
	(-) 10.58%
<b>(119)</b>	(-) 7.28%
Contre le stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
<b>(51)</b>	97.36%
<b>(61)</b>	20.45%

## Annexes

<b>(119)</b>	33.53%
<b>Nombre des spermatozoïdes</b>	
<b>Sans stress oxydatif</b>	
Références d'articles	Pourcentages de changement
<b>(3)</b>	461%
<b>(51)</b>	2.19%
<b>(12)</b>	3.85%
<b>(61)</b>	13.3%
<b>(15)</b>	0.27%
<b>(60)</b>	15.62%
<b>(136)</b>	(-) 7.53 %
	(-) 7.55 %
	(-) 3.89 %
<b>(119)</b>	1.54%
<b>(83)</b>	(-) 1.51%
<b>Contre le stress oxydatif</b>	
Références d'articles	Pourcentages de changement
<b>(51)</b>	59.14%
<b>(12)</b>	34.9%
<b>(61)</b>	67.5%
<b>(15)</b>	2.71%
<b>(60)</b>	67.18%
<b>(119)</b>	19.16%
<b>(97)</b>	4%
<b>(83)</b>	41%

## Annexes

Vitalité des spermatozoïdes	
Sans stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
<b>(51)</b>	(-) 4.20%
<b>(12)</b>	(-) 3.76%
<b>(61)</b>	3.27%
<b>(83)</b>	2.01%
Contre le stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
<b>(51)</b>	28.76%
<b>(12)</b>	25.11%
<b>(61)</b>	3.57%
<b>(97)</b>	22.22%
<b>(83)</b>	25.95%

Motilité des spermatozoïdes		
Sans stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	Spermatozoïdes mobiles	Spermatozoïdes immobiles
<b>(3)</b>	208%	-
<b>(51)</b>	2.33%	34.85%
<b>(12)</b>	(-) 0.02%	37.12%
<b>(119)</b>	(-) 11.30%	-
<b>(83)</b>	(-) 0.55%	(-) 0.66%
Contre le stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	Spermatozoïdes mobiles	Spermatozoïdes immobiles
<b>(51)</b>	23.97%	(-) 17.81%
<b>(12)</b>	15.82%	(-) 7.22%
<b>(119)</b>	8.76%	-
<b>(83)</b>	42.27%	(-) 29.41%

# Annexes

Morphologie anormale des spermatozoïdes	
Sans stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(51)	2.82%
(61)	9.52%
(15)	17.98%
(136)	14.61%
	65.44%
	104.65%
(83)	(-) 4.10%
Contre le stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(51)	(-) 52.77%
(61)	(-) 19.64%
(15)	0%
(83)	(-) 53.11%

Hormones sexuelles LH et FSH		
Sans stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	LH	FSH
(6)	(-) 4.96%	11.34%
(3)	780%	1.92%
(136)	(-) 25%	(-) 16%
	(-) 23%	(-) 33%
	(-) 75%	(-) 66.66%
Contre le stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	LH	FSH
(6)	32.82%	70.52%

# Annexes

Hormone sexuelles testostérone	
Sans stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(6)	(-) 7.46%
(3)	(-) 5.24%
(51)	14.08%
(12)	(-) 4.2%
(61)	78%
(136)	(-) 27%
	(-) 33.89%
	(-) 35.59%
(119)	(-) 24.3%
Contre le stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(6)	195.64%
(51)	60.81%
(12)	55.46%
(61)	45.93%
(119)	19.87%

Malondialdéhyde	
Contre le stress oxydatif	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(51)	(-) 20.56%
(12)	(-) 20 %
(61)	(-) 24.79%
(119)	(-) 36.72%
(97)	(-) 47.5%
(83)	(-) 43.58%

## Annexes

Chromatine et ADN		
Contre le stress oxydatif		
Références d'articles	Pourcentages de changement	
	Chromatine décondensée	Dommages d'ADN
<b>(51)</b>	(-) 37.11%	(-) 35.28%
<b>(12)</b>	(-) 15.67%	(-) 14.13%
<b>(15)</b>	-	(-) 18.42%
<b>(83)</b>	(-) 41.17%	(-) 50%

**Annexe 05 :** Résultats des travaux sur l'action de la gelée royale contre stress oxydatif sur les caractéristiques de reproduction chez les lapins.

Ph séminal	
Références d'articles	Pourcentages de changement
<b>(2)</b>	(-) 1.35%
	(-) 4.05%
<b>(45)</b>	(-) 1.47%

Volume d'éjaculat	
<b>(2)</b>	1.26%
	0.98%
<b>(45)</b>	44.73%
<b>(42)</b>	35.55%
	31.11%
	17.77%

## Annexes

Nombre de spermatozoïdes	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(2)	18.96%
	19.86%
(45)	42.69%
(42)	17.16%
	19.40%
	11.94%

Vitalité de spermatozoïdes	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(2)	5.02%
	5.38%
(45)	37.57%
(42)	27.16%
	25.02%
	17.13%

Motilité de spermatozoïdes	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(2)	23.64%
	25.69%
(45)	17.33%
(42)	15.09%
	17.62%
	5.02%

## Annexes

Morphologie de spermatozoïdes	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(2)	28.93%
	30.19%
(45)	33.66%
(42)	23.54%
	24.23%
	14.6%

Hormone sexuelle testostérone	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(2)	20.07%
	27.08%
(45)	71.42%
(42)	32.74%
	34.30%
	23.59%

Malondialdéhyde	
Références d'articles	Pourcentages de changement
(2)	(-) 37.35%
	(-) 45.63%

# Annexes

## Annexe 06 : Le rôle de quelques antioxydants contenant dans la gelée royale

Molécules	Rôles
<b>Vitamine E</b> ( $\alpha$ -tocophérol) (14)	Un antioxydant briseur de chaîne présent dans la membrane cellulaire du sperme et agit en neutralisant H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> et en éteignant les radicaux libres, arrêtant ainsi les réactions en chaîne qui produisent des peroxydes lipidiques et protégeant la membrane des dommages induits par les ROS. De plus, il améliore l'activité d'autres oxydants piègeurs. De ces manières, la vitamine E aide à préserver à la fois la motilité et la morphologie des spermatozoïdes.
<b>Vitamine C</b> (14)	Un autre antioxydant qui brise la chaîne qui joue un rôle important dans la lutte contre le stress oxydatif dans le plasma séminal, l'acide ascorbique est exclusivement apporté par l'alimentation. En plus a un effet dans la régénération de la vitamine E.
<b>Cystéines</b> (14)	Les cystéines sont des précurseurs de l'intracellulaire GSH et donc, augmenter la quantité de GSH synthétisé. Le GSH élimine ensuite les oxydants et empêche les dommages oxydatifs de la membrane cellulaire et ADN.
<b>Zinc</b> (65)	Le zinc joue un rôle de cofacteur pour de nombreux enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement de l'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD.
<b>Cuivre</b> (33)	Intervient dans nombreux processus métabolique, surtout en qualité cofacteur enzymatique. Il protège les spermatozoïdes de la peroxydation car il intervient comme antioxydant dans l'activité de superoxyde dismutase. la concentration séminale en cuivre corrèle positivement avec la numération de spermatozoïdes leu mobilité et leur morphologie.

## Annexes

Molécules	Rôles
<b>Carnitine</b> <b>(28)</b>	La carnitine est responsable du transport des acides gras à longue chaîne du cytosol vers les mitochondries lors du catabolisme des lipides dans le métabolisme énergétique. La carnitine assiste le métabolisme du spermatozoïde comme source d'énergie et intervient dans sa mobilité et sa maturation. La carnitine a aussi un rôle d'antioxydant protégeant contre les EOR. Les deux principales formes de carnitine sont la L-carnitine (LC) et la L-acétylcarnitine (LAC). Les deux formes sont concentrées dans l'épididyme, les spermatozoïdes et le plasma séminal. Il y a une corrélation significative entre la concentration en carnitine dans le plasma séminal et la concentration spermatique, la mobilité, l'intégrité de l'ADN et la capacité de pénétration de la glaire cervicale des spermatozoïdes.
<b>Magnésium</b> <b>(105)</b>	Ce minéral est nécessaire à 250 réactions enzymatiques. Le Mg est régulateur du stress. Il agit sur la fatigue, le stress et contribue à une vie sexuelle optimale pour l'homme. Le Mg est important dans les processus de la reproduction par son effet stabilisateur des membranes cellulaires, mais également par la régulation des transports ioniques et de la synthèse d'AMP cyclique (par exemple pour la mobilité des spermatozoïdes chez l'homme). Une étude a montré que les niveaux de Mg dans le sperme sont inférieurs chez les hommes infertiles par rapport à ceux ayant une fertilité normale.