

L'ACTION DE LA GELÉE ROYALE
SUR LES ANIMAUX SUPÉRIEURS ET SUR L'HOMME
CRITIQUE DE LA REVUE DES JOHANSSON

PAR

R. CHAUVIN

Station de recherches apicoles, Bures-sur-Yvette.

Depuis un grand nombre d'années, la gelée royale est trop souvent l'objet d'une publicité excessive qui gêne considérablement la recherche et tend à discréditer le produit. De nombreux hommes de science et médecins ont émis à cet égard des appréciations péjoratives et justifiées. Cependant, négligeant les propagandes trop intéressées, chercheurs et cliniciens cherchaient à établir ou à préciser les qualités d'une drogue qui a bouleversé en France l'apiculture de nombreuses régions et dont la vente a permis à de nombreux apiculteurs un rééquipement indispensable. Le sujet n'est plus neuf, puisque les JOHANSSON (1958) dénombrent une centaine de publications scientifiques qui traitent de la gelée sous divers aspects, et dont plusieurs sont très récentes. J'en ai parlé moi-même à plusieurs reprises (CHAUVIN, 1956) et il ne peut être question de reprendre sous forme abrégée, la revue fort étendue que les JOHANSSON y consacrent dans les numéros d'octobre et novembre 1958 du « Bee World ».

Mais on peut faire à cette revue de graves reproches. Les auteurs semblent vouloir démontrer, à toute force, que la gelée n'a d'action véritable ni sur les mammifères, ni sur l'homme ; or, beaucoup de chercheurs et de cliniciens sont maintenant d'un avis contraire. Il m'apparaît que l'analyse que les JOHANSSON font de leurs travaux n'en reflète pas exactement les conclusions. Je voudrais tenter de rétablir ici une interprétation plus correcte des résultats déjà publiés. On me trouvera peut-être à mon tour partial quant à l'action de la gelée ; j'avoue y être encouragé par plusieurs travaux en cours dans mon propre laboratoire et dans divers laboratoires étrangers, et qui sont en cours d'achèvement ou de publication.

I. — L'action sur les Mammifères.

Les JOHANSSON usent d'un procédé typographique très clair si toutefois on l'utilise sérieusement ; c'est-à-dire qu'ils présentent les résultats en colonnes ; par exemple, dans l'énumération des travaux, une colonne est réservée au nombre des témoins, une autre au nombre des traités ; si le texte analysé ne porte pas d'indications claires là-dessus, on place un « ? » ou un « O » à la colonne « témoins » par exemple, ce que le lecteur trop pressé interprétera comme une absence de témoins. Par exemple, mon travail de 1956 avec HÉBERT (*C. R. Soc. Biol.*) porte un point d'interrogation à la colonne « témoins » ; cependant l'existence de témoins est explicite page 333 (ligne n° 1 ; lignes 29, 32, 34). Je dois préciser qu'il s'agit d'un travail d'histo chimie où il est absolument indispensable de comparer *chaque* animal traité à un animal témoin. Cela est tellement évident pour un histo chimiste qui connaît en particulier la disposition extrêmement irrégulière des phosphatases de la cortico-surrénale (dont il s'agissait), que je n'avais pas éprouvé le besoin de le noter en détail. On trouve également un « ? » à la colonne « dosage » alors que la dose de GR employée est précisée page 332 (ligne n° 11). Qu'il me soit permis de regretter aussi la mention « no effect on growth » (pas d'effet sur la croissance) en regard de la citation du même travail, alors qu'il n'y est pas question de la « croissance », mais seulement du poids des organes !

A propos de l'action hyperglycémiant de la gelée (CHAUVIN, 1956) si les JOHANSSON consentent à mentionner dans leur première colonne le fait que mes expériences ont porté sur 530 souris (ce qui leur donne tout de même une base statistique assez confortable), ils inscrivent à nouveau « ?? » dans la colonne « traités » et « témoins ». Et il est vrai que je n'ai pas pris soin dans la note à l'Académie des Sciences sur l'hyperglycémie induite chez les souris par la GR, de mentionner le nombre de traités et le nombre de témoins : les JOHANSSON ne savent probablement pas que les règles imposées à un texte par l'Académie sont très strictes et qu'il faut tout y condenser, parfois à l'excès. Ils conviendront peut-être avec moi qu'il est difficile de supposer qu'un biologiste effectue plus de 500 glycémies sans réserver des témoins ; et qu'alors il est inutile et incorrect de suggérer le contraire par certaines dispositions typographiques. Tous les biochimistes savent d'ailleurs que la glycémie des rats et des souris est excessivement variable, même à jeun, dans des conditions aussi standard que possible, et qu'il est rigoureusement impossible d'essayer un agent hyperglycémiant sans réserver un nombre égal de témoins. Je vois bien que j'ai eu tort de ne pas préciser un certain nombre d'évidences... Notons en passant que les JOHANSSON ne connaissent que le travail de CHAUVIN et HÉBERT paru dans les Comptes-Rendus

de la Société de Biologie en 1956 et qu'il ignorent le mémoire de *Biologica Latina* (vol. IX, 1956) beaucoup plus développé.

Je me montrerai plus sévère pour l'interprétation des travaux d'ARDRY, présentée aussi sous forme de tableau. Dans la subdivision de ce tableau intitulée « circulation », il est indiqué qu'ARDRY aurait travaillé *sur un lapin seulement, sans réserver de témoins* (dans ses études sur la production d'anticorps et la pression sanguine chez le lapin soumis à l'action de la GR) ; et ceci laisse planer évidemment un doute grave sur le sérieux de ses travaux.

Or, il ressort très clairement du texte d'ARDRY (paragr. : Études immunologiques, 1^{er} ligne ; premier mémoire dans les *Annales pharmaceutiques Françaises*, 1956, t. 14) que des mesures ont été pratiquées sur « des » lapins ; ce qui a dû tromper les JOHANSSON est l'expression de la page précédente, dernier paragraphe « examen du sérum de lapin » où lapin est employé au singulier, tournure de la langue française qui signifie simplement « le lapin en général » ; les JOHANSSON semblent en avoir déduit qu'il s'agissait d'un seul lapin ! Les mêmes auteurs signalent aussi l'absence de témoins dans les travaux d'ARDRY portant sur la numération globulaire du lapin traité à la gelée royale. Que ne tiennent-ils compte du tableau III de ARDRY (mémoire présenté à l'Académie de Pharmacie le 1^{er} février 1956) où l'auteur donne les chiffres des érythrocytes et leucocytes pour *chaque* lapin, *avant et après* le traitement à la gelée royale ? A moins que les JOHANSSON ne veuillent dire qu'ARDRY n'a pas étudié d'autres séries de Lapins auxquels on aurait injecté dans le même temps une substance banale telle que la caséine, ou quoi que ce soit d'autre. A cela on peut répondre qu'il est difficile d'imaginer quelle pourrait être une bonne substance de contrôle quand on étudie la gelée ; plusieurs chercheurs américains qui m'ont entretenu du problème semblent considérer que la caséine ou l'albumine feraient fort bien l'affaire ; c'est oublier bien vite la complexité de la gelée où se trouvent par exemple des sucres et des lipides en proportion importante. Pourquoi alors ne faire qu'un contrôle à la caséine ? Pourquoi n'en pas imaginer avec différentes espèces de lipides et de sucres ou avec des mélanges de caséine, de lipides et de sucres ? En réalité de tels contrôles sont pratiquement dénués de sens en présence d'une substance aussi complexe que la gelée où les éléments actifs sont par trop indéterminés. Je pense donc qu'au point de vue « stratégique », la première chose à faire devant une substance inconnue est d'opérer comme l'a fait ARDRY en comparant les sujets à eux-mêmes ; on voit ainsi rapidement si le résultat est banal et facilement interprétable, ou s'il donne prise au contraire à une analyse plus poussée. Et dans un second temps, il convient d'opérer, à mon sens, non pas tant avec des substances témoins dont le « contrôle » n'est qu'illusoire à ce stade, mais avec des fractionnement de plus en plus poussés.

Pour en terminer avec l'analyse du travail d'ARDRY telle que la comprend JOHANSSON, on remarque dans la subdivision du tableau intitulée « adrenals » (surrénales) « 12 témoins, 12 traités » (cobayes). Or, il semble évident, d'après les tableaux II et III d'ARDRY (Mém. présenté à l'Académie de Pharmacie le 1^{er} fév. 1956) que l'auteur a travaillé *sur 25 cobayes* en en sacrifiant trois par jour, pour doser séparément l'acide ascorbique dans les surrénales de chaque cobaye. Une série de 12 individus recevait une seule injection de GR (avec trois témoins au début) ; une autre série de 9 recevait deux injections à 7 jours d'intervalle. L'expérience était donc agencée d'une toute autre façon que ne le décrit JOHANSSON.

Les tests cliniques tels qu'ils ont été publiés et tels que les décrivent les Johansson.

Pour ne pas donner des dimensions trop considérables à cette revue, je ne puis analyser de la même façon les autres essais pratiqués par différents auteurs, et la manière dont les rapportent les JOHANSSON. La valeur de ces travaux est bien entendu inégale ; mais les inexactitudes multiples déjà relevées dans la revue des JOHANSSON ne m'encouragent guère à détailler une telle analyse.

Je regrette de dire que la partie de la revue des JOHANSSON consacrée aux *essais cliniques* me paraît la plus critiquable. Ici, les auteurs placent en italique dans leur tableau les conclusions qui, à leur sens, « ne prêtent pas à une mesure objective, ou sont présentées sans données à l'appui, ou deviennent ininterprétables par suite d'autres traitements effectués en même temps. » Disons tout de suite que la quasi-totalité des conclusions du tableau sont en italique, à deux ou trois exceptions près ! Quelques exemples sont nécessaires pour montrer la « liberté d'interprétation » des références. Dans le travail de MALOSSI et GRANDI (1946) que les auteurs présentent eux-mêmes comme préliminaire, les observations méritent d'être considérées avec soin, car elles portent sur des enfants prématurés en état de dystrophie grave. En général, le médecin, très inquiet, essaie sur ces enfants une foule de drogues plus ou moins efficaces dans l'espoir d'éviter la cachexie finale. Particulièrement intéressant est le cas d'un prématuré à 7 mois traité sans interruption depuis le premier mois par des amino-acides, des protéolysats, des vitamines, etc. sans résultat. Son *asthénie ne cesse qu'avec l'administration orale de gelée royale, et la courbe de poids ne remonte qu'à ce moment*. Dans les cas n^o 2 et 3, des jumeaux prématurés ont été traités dans les 15 premiers jours de leur vie de la même façon que dans le cas n^o 1, sans résultat ; *le traitement est interrompu, on y substitue de la gelée royale : à partir de ce moment précis, la courbe de poids remonte régulièrement. D'autres*

patients, cités par MALOSSI et GRANDI ont effectivement reçu en même temps que la GR, d'autres traitements (des antibiotiques, à cause d'accidents infectieux) qui rendent l'interprétation difficile ; pourquoi les JOHANSSON ne retiennent-ils que ces derniers cas dans leur tableau ?

PROSPERI et RAGAZZINI (1956) ont travaillé sur des nourrissons souffrant d'hypotrophies à étiologie variable (maladie cœliaque, stéatorrhée, séquelles de maladies infectieuses, etc.). *Toute thérapeutique a été suspendue pendant l'administration de la gelée royale*. S'il se produisait chez certains sujets un accident infectieux, on cessait la GR, et on ne la redonnait qu'après avoir supprimé les antibiotiques. Or l'augmentation de poids correspondant à l'administration de GR a été très marquée, ainsi que l'augmentation du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine ; la protidémie s'est normalisée ainsi que le rapport albumine/globuline.

SARROUY et ses collaborateurs (1956) travaillant eux aussi sur des hypotrophiques, sont particulièrement nets dans leurs conclusions et leurs cas n^o 1, 4, 6 et 7 me paraissent très démonstratifs. Dans ces cas, les traitements nombreux qu'institue dans son angoisse le praticien sont restés sans effet. Mais *seulement après l'administration de gelée royale* l'appétit est devenu meilleur, et le poids a augmenté « l'action sur l'état général le tonus et surtout l'appétit paraît devoir être signalée... La gelée nous paraît un adjuvant utile sinon déterminant dans les hypotrophies graves. »

Or toutes ces conclusions sont rejetées en bloc par les JOHANSSON puisqu'ils les mettent en italique. Je serais curieux de savoir si une reprise de poids chez un nourrisson hypotrophique ne leur paraît pas objective, et comment il se fait qu'une série de traitements jusqu'à présent inefficaces ne deviennent tout à coup décisifs que lorsqu'on leur substitue la gelée ?

A vrai dire ce problème de la reprise de poids préoccupe effectivement les JOHANSSON, puisque (p. 277 du *Bee World*) ils lui cherchent une explication. Dans des pays à zones sous développées comme l'Italie ou l'Algérie, disent-ils, la nourriture au sein au-delà du 6^e mois peut conduire à l'anémie et à différents troubles jusqu'à ce que le régime soit supplémenté. Des études sur des enfants carencés en Italie ont montré que l'adjonction de vitamine B₁₂ (en doses plus fortes toutefois que ce qui se trouverait effectivement dans la gelée) provoque une augmentation du poids, qui *ne se produit pas sur des sujets bien nourris*. Seulement, les sujets traités par les différents auteurs se trouvaient en clinique, et les JOHANSSON admettront sans doute que le régime des cliniques européennes est convenablement surveillé et que pour des enfants hypotrophiques, il était aussi riche que possible ? De plus, ils avaient été traités auparavant par une foule de drogues, y compris des vitamines. Je ne pense pas qu'il soit d'une bonne méthode scientifique de chercher à tout prix n'importe

quelle explication pour rejeter un phénomène que l'on a d'abord décidé de ne pas admettre.

Reste le très important travail de DESTREM (134 cas) qui a porté sur deux catégories d'adultes, soit de grands vieillards présentant tous les stigmates de la sénescence à son dernier stade, soit des patients plus jeunes, souffrant de divers désordres neuro-psychiques. Les JOHANSSON placent encore en italiques toutes les conclusions de DESTREM, sauf les 25-28 p. 100 de cas que DESTREM lui-même reconnaît négatifs. Ainsi donc, *les trois quarts des résultats positifs paraissent sans valeur aux JOHANSSON alors que seul le quart négatif leur semble digne d'être retenu?* J'ajoute que pour le lecteur impartial le texte de DESTREM ainsi que les observations détaillées qu'il présente montrent l'étonnement d'un clinicien devant des malades *chroniques* (grabataires depuis des mois ou des années et habitués à prendre toute sorte de médicaments qui ne leur font rien) qui se relèvent brusquement après quelques injections de gelée. Le fait intéressant est constitué, ne l'oublions pas, par la *chronicité de leur mal*, qui les « immunise » en quelque sorte, contre toute espèce de traitement, à moins qu'il ne soit réellement efficace.

Je me crois donc le droit de faire les plus grandes réserves sur une façon de présenter des documents qui en inverse le sens et détourne le lecteur de se reporter aux sources. Les tableaux établis par les JOHANSSON déforment les conclusions des auteurs cités, et on y voit beaucoup trop d'erreurs matérielles.

Passons maintenant à des objections plus sérieuses faites par les JOHANSSON : à savoir celle du « stress » et celle de l'absence de placebo dans les recherches cliniques.

La gelée royale et le stress.

Pour mes lecteurs qui seraient plus familiers avec la science apicole qu'avec la médicale, je précise que la notion de « stress » ou d'agression est due à SELYE (1950) qui distingue plusieurs phases de réponse de l'organisme à une blessure, une émotion, ou toute autre agression physiologique : la *phase d'alarme ou de shock* se caractérise par l'hypothermie, l'hypotension, la dépression neuromusculaire, l'hémoconcentration, l'hypochlorémie, l'hypercalciémie, l'hyperglycémie, la leucopénie, etc. La *phase de résistance* correspond à une augmentation d'activité de la cortico-surrénale, avec tendance à l'involution des organes lymphogènes comme le thymus et la rate, et inversion de beaucoup de symptômes observés dans la première phase.

D'après JOHANSSON, les phénomènes que j'ai observés avec HÉBERT et ceux que décrit ARDRY ne sont rien d'autre qu'un stress. J'ai d'ailleurs moi-même songé à cette hypothèse, et ARDRY ne la néglige pas non plus,

et tente en plusieurs endroits de baser sur les théories de SELYE son interprétation des effets de la gelée royale. Remarquons toutefois que la description du stress par SELYE est si large, et englobe une si grande variété de réactions que l'on se demande quel est l'agent thérapeutique ou autre qui n'est pas « stressant » par quelque endroit! Notons aussi que le sucre du sang par exemple, ne peut guère répondre que de trois façons à un agent quelconque : ou bien il diminue ou bien il augmente, ou il reste à son taux initial! Et il en est de même de tous les constituants du sérum. Si par dessus le marché, on imagine qu'une phase, comme celle d'agression est télescopée, ou au contraire anormalement allongée on obtient tout ce qu'il faut pour faire rentrer n'importe quel phénomène dans le lit de Procuste du stress. Mais les explications trop bien ajustées d'avance à tous les problèmes s'écroulent tôt ou tard après avoir stérilisé la recherche pendant un certain temps.

Si la mode, si puissante en physiologie humaine et surtout en médecine, veut introduire partout le stress, il ne s'ensuit pas que nous devions nous demander *uniquement* devant une réaction si elle rentre ou non dans la classification de SELYE. Il est plus utile de décrire avec soin le phénomène, sans vouloir le classer trop vite à l'aide d'une théorie ou d'une autre.

Or, que voyons-nous lorsque la GR est introduite dans l'organisme d'un animal? Un certain nombre de symptômes qui rentrent assez bien dans la classification de SELYE : par exemple la déplétion de l'acide ascorbique des surrénales, l'action antagoniste de l'ACTH sur les effets de la gelée (ARDRY) l'hyperglycémie (CHAUVIN et HÉBERT). Mais quand les JOHANSSON, citent à l'appui de la théorie du stress l'involution des organes lymphoïdes décrite par CHAUVIN et HÉBERT, ils oublient que ces auteurs la considèrent comme très légère et non significative au point de vue statistique (CHAUVIN et HÉBERT, in *Biologica Latina*, 1956). De même, la déplétion des phosphatases dans la cortico-surrénale, identique à celle qui se produit après injection de cortisone, n'est pas si facile à interpréter; non plus que la diminution des cétostéroïdes urinaires, alors qu'ils devraient augmenter (ARDRY). Ce qui montre bien que l'injection de gelée donne lieu à un stress assez spécial, si stress il y a. (Ajoutons que les mêmes phénomènes s'observent après injection de divers extraits *lipidiques purifiés* de gelée royale, qui en principe, ne donnent pas lieu à stress ?)

D'ailleurs d'autres expériences, dont JOHANSSON n'a pu avoir connaissance, car elles sont seulement en cours de publication, montrent que la gelée, *ingérée par sondage œsophagien et non plus administrée par piqûre* donne lieu à une hyperglycémie plus nette et plus constante que par injection (à des doses plus élevées à vrai dire). Classiquement, on admet que les protéines administrées par la bouche ne donnent guère lieu à stress.

La question du placebo.

Un reproche général fait par JOHANSSON à tous les essais cliniques, et qui mérite l'attention, est l'absence générale de placebo. En réalité, des placebos ont bien été utilisés dans les toutes premières expériences, mais elles n'ont pas été publiées et les JOHANSSON ne pouvaient le savoir. Rappelons, pour les lecteurs peu familiers avec la phraséologie médicale, qu'un placebo doit présenter exactement l'aspect de la drogue en voie d'expérimentation, mais ne contenir que du lactose ou de l'amidon, en tout cas rien d'*a priori* actif. On utilise en général le placebo suivant la méthode dite « de la double ignorance » (double blind method) c'est-à-dire que devant des comprimés identiques, par exemple, ni le malade ni le médecin ne savent où se trouve la série dont l'activité est présumée. Un troisième expérimentateur compulse ensuite les résultats, et, en s'aidant de l'analyse statistique, examine si la drogue présumée efficace a donné un résultat vraiment différent du placebo. La méthode, utilisée depuis 1811 au moins, n'a été vraiment comprise et appliquée en médecine clinique que depuis peu de temps : elle donne à l'expérimentation sur l'homme la précision et l'objectivité dont elle manquait souvent.

Comme le remarquent WOLF et PINSKY (1953) beaucoup de médicaments nouvellement introduits sont d'abord l'objet de commentaires élogieux de la part des médecins ; puis au bout d'un certain temps, leur efficacité semble disparaître complètement. D'où l'on concluait que les auteurs des premiers rapports favorables avaient été le jouet d'une illusion. Mais cela paraît maintenant moins évident : il suffit de supposer que l'effet « placebo » qui s'amortit dès que la drogue n'apparaît plus comme une nouveauté, rend parfaitement compte des premiers résultats. Si bien que l'effet d'une drogue, suivant la frappante formule de BEECHER (1955) est égal à son effet propre, plus son effet de placebo.

Jusqu'où peut aller l'action d'un placebo ? KEATS, MOSTELLER et LASAGNE (1953) l'examinent dans le cas de violentes douleurs post-opératoires consécutives aux incisions : ils trouvent que parmi les drogues sédatives, la morphine ou la codéine n'ont pas plus d'effet qu'un placebo, mais que l'aspirine en a beaucoup plus ; 30-35 p. 100 des individus sont en moyenne parfaitement soulagés par l'administration du seul placebo. La même conclusion est retrouvée par BEECHER (1955) travaillant sur 1 000 patients souffrant de douleurs post-traumatiques, d'angine de poitrine, de céphalée, de nausée, ou même de grippe.

Il convient peut-être de tempérer ces conclusions par quelques observations de MODEL (1958). En laissant au malade le soin de porter lui-même sur une carte le résultat de la cure (aspirine et placebo) et en traitant statistiquement les résultats globaux, on arrive à prouver que les patients

sont incapables de distinguer entre différentes doses d'aspirine et entre l'aspirine et le placebo! Mais en en faisant prendre les observations par un médecin (toujours avec la méthode de la double ignorance évidemment) on arrive à montrer au contraire que les sujets distinguent parfaitement entre placebo et aspirine et entre différentes doses d'aspirine. Les placebos ne dispensent pas de prendre toutes les précautions psychologiques d'usage dans la notation des expériences!

CLEGHORN et ses collaborateurs ont mis l'accent sur les *manifestations objectives* qui suivent l'administration du placebo ; que l'on utilise l'hormone hypophysaire ACTH ou un placebo, on obtient les mêmes modifications sur le taux des neutrophiles, les lymphocytes et des éosinophiles, du potassium, du sodium, des 17-cétostéroïdes, des lipides réducteurs ou du rapport acide urique/créatinine.

Notons toutefois que d'après LASAGNA, MOSTELLER et von ELSINGER, on observe une *décroissance de l'action du placebo* quand on l'administre plusieurs fois ; mais cette décroissance peut être immédiate (dès la seconde dose) ou au contraire se faire attendre jusqu'à la quatrième ; elle est très irrégulière suivant les sujets, si bien que d'après BEECHER, on ne peut jamais prédire après l'administration d'un premier placebo, ce qui arrivera lorsqu'on donnera le second.

De cette très brève revue, il faut conclure évidemment que l'édifice clinique et thérapeutique élevé avant l'emploi systématique des placebos ne s'écroule pas pour autant, mais que les médecins doivent apprendre à se défier d'une impression clinique, même appuyée d'examen objectifs, surtout si on *ne la retrouve que dans 30 p. 100 des cas, c'est-à-dire précisément dans les limites d'action du placebo*. Que dans le cas de malades chroniques inconscients (sénescents au dernier stade par exemple) déjà traités journellement par une foule de drogues, l'effet placebo est amoindri ; et qu'il doit être bien faible chez des nourrissons!

Je crois donc pouvoir conclure que les observations de DESTREM — auxquelles il vient de joindre de nombreuses autres, non publiées encore — s'expliquent malaisément par le seul effet du placebo. Il obtient beaucoup plus que 35 p. 100 de résultats favorables (ceux qu'ils classe comme bons ou très bons dépassent 69 p. 100!). Oublier ce dernier pourcentage et ne mettre en évidence que les 25 p. 100 d'échecs et l'absence de placebo, comme le font les JOHANSSON, c'est manquer, à mon sens, d'objectivité.

La spécificité d'action de la gelée royale.

Cette dernière objection, que l'on rencontre quelquefois dans la littérature, ne me paraît pas non plus convaincante : les effets de la gelée ne seraient pas à retenir, parce qu'ils manquent de spécificité : la gelée

ne guérit pas *une* maladie bien connue et nettement délimitée. Je remarque aussitôt qu'il en est de même d'une foule de drogues comme l'aspirine ou les tranquillisants ; et que la limite entre la spécificité et la non-spécificité me paraît bien difficile à tracer.

Résumé et conclusions.

La revue générale présentée par les JOHANSSON est inexacte en plusieurs points : les auteurs notent par exemple l'absence de témoins lorsque des témoins ont été effectivement réservés ; attribuent à un travail des conclusions négatives sur la croissance alors qu'il y est question de tout autre chose, prétendent que l'augmentation du poids chez un nourrisson n'a pas de valeur objective, etc.

Si l'on considère impartialement l'ensemble des travaux de physiologie et de clinique effectués sur la gelée, on doit reconnaître qu'au cours de ces dernières années les physiologistes ont mis en évidence une action sur les animaux de laboratoire qui ne se ramène qu'en partie à un stress classique ; et que d'autre part les cliniciens ont trouvé trois directions d'utilisation (hypotrophie du nourrisson, sénescence, anxiété). S'il est absolument évident qu'il ne s'agit encore que de travaux d'approche qui demandent à être précisés, il est injuste de prétendre plus longtemps que l'effet de la gelée sur les organismes supérieurs est seulement douteux et subjectif.

Addendum.

Bien que les quelques références qui vont être analysées maintenant n'aient pas de rapport direct avec ce qui précède, il m'a paru intéressant de faire connaître différentes recherches qui ont été signalées au Congrès d'Apiculture de Rome, en septembre 1958. Je remercie à cette occasion les professeurs MURANO, LENZI et FALASCHINI, les D^{rs} MORMONE et WEBER, qui ont bien voulu me communiquer un compte-rendu détaillé de leurs travaux.

Au point de vue des essais sur les animaux de laboratoire, il faut signaler les recherches de FALASCHINI, qui ont porté sur 51 poussins (25 traités, 26 témoins) et sur 22 veaux. La gelée royale était administrée par la bouche à raison de 100 mg par jour pour les poussins. L'auteur n'a observé qu'un léger retard de croissance par rapport aux témoins ; retard que je considère comme intéressant, car je l'ai retrouvé moi-même chez les souris traitées à la gelée (CHAUVIN, en cours de publication). Sur les veaux, FALASCHINI n'a obtenu aucun résultat. L'examen histologique des organes (hypophyse, thyroïde, surrénales, testicules, ovaires) n'a fourni aucune donnée intéressante.

Je dois rapprocher ces résultats d'autres, également négatifs, qui m'ont été fournis par DELSOL, de la Faculté des Sciences de Lyon. Il a utilisé des injections aux poussins de broyats hypophysaires de souris traitées à la gelée. On prélève la thyroïde du poussin trente heures après la première injection, et l'on mesure la hauteur de l'épithélium thyroïdien en prenant toutes précautions du point de vue statistique et biométrique. Les souris avaient reçu quatre injections de 20 mg de gelée. Leurs hypophyses n'ont produit aucun allonge-

ment de l'épithélium thyroïdien des poussins, qui soit différent des résultats obtenus avec les hypophyses de souris témoins.

Au point de vue des essais cliniques, une contribution importante à mon sens est due aux cliniciens italiens : ils fournissent des tests physiologiques de l'action de la gelée sur l'homme, alors que nous en étions jusqu'ici assez dépourvus (à part quelques observations d'ARDRY). LENZI confirme les résultats de MURANO et MARTINETTI sur l'augmentation de la consommation d'oxygène après administration de 100 à 200 mg de gelée ; mais pas de modifications sanguines, et pas de crises réticulocytaires, comme certains l'ont dit. Nette augmentation de l'élimination des 17-cétostéroïdes et des II-oxycorticoïdes, ce qui tendrait à confirmer les résultats que l'on verra plus loin au sujet du test de THORN.

MORMONE, NUNZIATA et SPINA ont travaillé avec des extraits déprotéinés de gelée royale, en injections intraveineuses à des bébés dystrophiques. Ils ont noté des améliorations du poids, de la crase hématique, de l'appétit, de l'état général. Mais surtout, des modifications importantes de la glycémie capillaire et de la glycémie veineuse. La première augmente de 47 p. 100, 1/2 heure après l'injection ; la seconde de 22 p. 100 une heure après. Le test de THORN est positif. La hausse du cholestérol du sérum est nette dans 11 cas sur 18. MORMONE signale également l'amélioration des enfants dystrophiques traités à la gelée, également par voie intraveineuse, et notamment l'amélioration des suppurations cutanées ; la vitesse de sédimentation et le taux de glycogène des leucocytes subiraient aussi certaines modifications. MORMONE et NUNZIATA signalent de plus une augmentation de la protidémie « modeste, mais constante ». La fraction des albumines a augmenté de 2,3 % dans 60 % des cas ; la fraction des globulines *diminue* du même taux, dans 60 % des cas. Mais ce sont les alphaglobulines qui diminuent alors que les bêtaglobulines augmentent (tout au moins chez les sujets où les taux initiaux étaient élevés). Les gammaglobulines diminuent chez les sujets à taux initial élevé, augmentent chez les sujets à taux initial paranormal.

WEBER enfin a administré à des enfants mongoliens, âgés de 3 à 12 mois, 100 mg par jour de G R (voie orale). Le développement mental s'accélère sensiblement, l'excitation motrice tend à régresser. D'après l'auteur de ces expériences, qui dirige une clinique de psychiatrie infantile à Wroclaw, les progrès des enfants mongoliens sous l'influence de la G. R. sont « incomparablement supérieurs » à ce qu'on obtient par d'autres moyens thérapeutiques (travail non publié).

Toutes ces recherches, dont le nombre s'accroît rapidement, confirment semble-t-il, le point de vue exposé auparavant et qui rend optimiste quant à l'avenir de la gelée royale et à ses effets sur la physiologie humaine.

SUMMARY

Johansson's review on royal jelly effects contains several misinterpretations and material errors : for example, several times the authors state « no control » when in fact controls have been reserved ; or « no effect on growth » quoting a paper where no attention was paid to growth ; and so on.

After an impartial review of physiological and clinical work (whose value may be big or in some cases poor, as ever in biological research) one must recognize that in the last years physiologists found an action on laboratory animals

of royal jelly not fully understandable in terms of stress only ; secondly, the clinicians found also three directions of investigation (hypotrophy of the young, senescence, anxiety). I fully agree in the idea that all this work is only an approach and need further and deeper investigation ; but it is unfair to say ever and again that royal jelly effects on higher organisms are only doubtful and subjective.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ARDRY (R.). — Contribution à l'étude de la gelée royale. I. II. III. *Ann. Pharm. Franç.*, XIV, 97-118, 1956.
- BEECHER (H. K.). — The powerful placebo. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1602-6, 1955.
- JOHANSSON (T. S. K.), JOHANSSON (M. P.). — Royal jelly II. *Bee World*, 39, 249-64 ; 277-86, 1958.
- CHAUVIN (R.), HEBERT (S.). — Effets des injections de gelée royale sur les Mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, CL, 332, 1956.
- CHAUVIN (R.), HEBERT (S.). — Action de la gelée royale d'abeilles injectée aux Mammifères. Étude biologique et histologique. *Biol. Latina*, IX, 441-52, 1956.
- CHAUVIN (R.). — Sur un principe de la gelée royale d'abeilles, actif sur la glycémie des Mammifères. *C. R. Acad. Sc.*, 243, 1920-1, 1956.
- DESTREM (H.). — Expérimentation sur la gelée royale d'abeilles en pratique gériatrique (134 cas). *Rev. Fr. Géront.*, 13 p., 1956.
Keats, Mosteller et Lasagna, in BEECHER (v. plus haut).
- MALOSSO (C.), GRANDI (F.). — Osservazioni sulla gelatina reale nell'alimentazione degli immaturi (Nota preventiva). Atti 1° Convegno per lo Studio dell'applicazione dei prodotti delle api nel campo medico-biologico (en abrégé Atti). *Istituto Nazionale di Apicoltura*, Bologna, aprile 1956, p. 130.
- MODELL (W.), HOUDE (R. W.). — Factors influencing clinical evaluation of drugs. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 2, 190-99, 1956.
- MORMONE (V.), NUNZIATA (B.). — Sull'impiego della gelatina reale per via parenterale in bambini distrofici. Atti V. Conv. Naz. Med., in Aggiornam. *Pediatr.* IX, 10-11, 1958.
- LASAGNA (L.), MOSTELLER (F.), VON FELSINGER (J. M.), BEECHER (H. K.). — A study of the placebo response. *Am. J. Med.*, 16, 770-9, 1954.
- PROSPERI (P.), RAGAZZINI (F.), FRANCALANCIA (L.). — Sull'impiego terapeutico della pappa reale delle api negli stati di denutrizione della prima infanzia. (*Atti*, p. 135, 1956).
- SARROUY (C.), RAFFI (A.), LEUTENEGER (M.). — Essai de traitement de huit cas d'hypotrophie grave du nourrisson par les extraits lyophilisés de gelée royale. *Pédiatrie*, 4, 1956.
- WOLF (S.), PINSKY (R. H.). — Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. *J. Amer. Med. Assoc.*, 155, 339-41, 1954.