



HAL
open science

Le miel dans la cicatrisation des plaies : un nouveau médicament ?

Sarah Koechler

► **To cite this version:**

Sarah Koechler. Le miel dans la cicatrisation des plaies : un nouveau médicament ?. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733645

HAL Id: hal-01733645

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733645v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 23 juin 2015 , sur un sujet dédié à :

**Le miel dans la cicatrisation des plaies :
Un nouveau médicament ?**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par KOECHLER Sarah

née le 15 décembre 1990 à METZ (57)

Membres du Jury

Président :	Mme LEININGER-MULLER Brigitte,	Professeur des universités Président du conseil de la pédagogie
Juges :	Mr TROCKLE Gabriel, Mr BECKER Albert,	Maître de Conférences Docteur en médecine générale Président de l'AFA et du CETAM
	Mme JANKOWSKI Anne-Marie,	Docteur en pharmacie

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 23 juin 2015 , sur un sujet dédié à :

**Le miel dans la cicatrisation des plaies :
Un nouveau médicament ?**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par KOECHLER Sarah

née le 15 décembre 1990 à METZ (57)

Membres du Jury

Président :	Mme LEININGER-MULLER Brigitte,	Professeur des universités Président du conseil de la pédagogie
Juges :	Mr TROCKLE Gabriel, Mr BECKER Albert,	Maître de Conférences Docteur en médecine générale Président de l'AFA et du CETAM
	Mme JANKOWSKI Anne-Marie,	Docteur en pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Responsable de la filière Hôpital :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

Béatrice FAIVRE

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Hygiène sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Madame Brigitte LEININGER-MULLER,

Professeuse des universités de biochimie,

Président du conseil de la pédagogie à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,
Pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de ces années universitaires,
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur Gabriel TROCKLE,

Maître de Conférences de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et d'encadrer cette thèse,
Pour votre implication et la qualité de vos enseignements,
Pour votre sourire et votre bonne humeur communicative,
Veuillez recevoir ici mes sincères remerciements et soyez assuré de toute mon estime.

A mon codirecteur de thèse, Monsieur Albert BECKER,

Docteur en médecine générale,

Président de l'AFA et président du CETAM,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de codiriger cette thèse,
Pour votre disponibilité, votre sympathie et vos conseils si précieux,
Pour le partage de votre expérience professionnelle qui a permis d'enrichir ce travail,
Pour toute l'attention que vous avez bien voulu porter à mon grand-père,
Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

A mon membre du jury, Madame Anne-Marie JANKOWSKI,

Docteur en pharmacie, titulaire à la pharmacie Jankowski à Rozérieulles,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury,
Pour votre gentillesse, vos conseils, et votre expérience partagée en tant que
conseillère lors de mon stage officinal,
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur Paul SCHWEITZER,

Directeur du CETAM et apiculteur passionné,

Pour avoir eu la gentillesse de m'ouvrir les portes de votre laboratoire,
Pour vos délicieux pots de miel qui régaleront tous les jours nos papilles.

A mes parents,

Pour avoir su m'inculquer le goût du travail et le sens de l'honneur,
Pour votre soutien moral, matériel et financier durant toutes ces années d'études,
Pour votre patience et pour avoir toujours cru en moi,
Mais aussi pour toi Maman, pour tous ces bons petits plats et pour tous ces goûters
« révisions »,
Et pour toi Papa, pour ton optimisme inébranlable et pour tous ces cours imprimés,
Ma réussite est aussi la vôtre. Avec tout mon amour.

A mon frère Guillaume,

Pour ta gentillesse, ta présence et ton soutien,
Je te souhaite de tout cœur de trouver ta voie et de t'épanouir dans ta vie personnelle,
Je suis fière de toi.

A mes grands-parents,

Mamie Anna et Mamie Irène, pour votre authenticité, votre générosité et surtout pour
votre dynamisme quotidien.
Papy, pour ta joie de vivre, ton humour et ton courage à toute épreuve. J'espère que
de là-haut tu es fier de moi. Je te dédie aujourd'hui cette thèse.

A Jérôme,

A toi, mon ange gardien silencieux, mon protecteur vigilant,
Pour tout l'amour et le bien-être que tu m'apportes au quotidien,
Pour m'avoir toujours soutenue et rassurée dans mes instants de doute,
Pour tous ces merveilleux moments passés à tes côtés et aux nombreux autres qui
nous attendent,
Pour notre complicité et nos fous rires,
Pour notre nouvelle vie, je t'aime.

Aux « Fouiny's »,

Pour ces six inoubliables années nancéennes,

Merci pour toutes ces soirées, ces délires et ces milliers de photos.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION.....	10
PARTIE I : LE MIEL ET SES GÉNÉRALITÉS	12
1. Origine botanique.....	13
1.1 A partir du nectar.....	13
1.2 A partir du miellat	14
1.3 Miels dits « monofloraux ».....	15
1.4 Miels dits « polyfloraux »	16
2. Fabrication du miel.....	16
2.1 Le butinage	16
2.1.1 L'abeille butineuse	16
2.1.1.1 La colonie : véritable société	16
2.1.1.2 De l'œuf à l'abeille ouvrière	17
2.1.1.3 L'abeille ouvrière	19
2.1.2 Récolte du miel	20
2.2 Du nectar au miel	22
2.2.1 Trophallaxie	22
2.2.2 Enrichissement.....	23
2.2.3 Evaporation.....	23
2.3 La pollinisation	24
3. Composition du miel.....	25
3.1 Eau	25
3.2 Hydrates de carbone	26
3.3 Acides organiques.....	26
3.4 Protides.....	27
3.5 Lipides.....	27
3.6 Sels minéraux	27

3.7	Enzymes	27
3.8	Micro-organismes.....	28
3.9	Autres composés	28
4.	Propriétés physico-chimiques.....	30
4.1	Caractères organoleptiques	30
4.2	Viscosité.....	30
4.3	pH	31
4.4	Hygroscopie	31
4.5	Autres propriétés	31
5.	Vieillessement et conservation	31
5.1	Fermentation	31
5.2	Cristallisation.....	32
5.3	Conservation	32
PARTIE II : INTÉRÊTS DU MIEL DANS LA CICATRISATION DES PLAIES.....		33
1.	Propriétés antibactériennes	34
1.1	Propriétés physiques.....	35
1.1.1	Osmolarité et viscosité	35
1.1.2	pH acide.....	36
1.2	Propriétés chimiques.....	36
1.2.1	Le peroxyde d'hydrogène : inhibine dite « peroxyde ».....	36
1.2.2	Facteurs dits « non peroxydes »	38
1.2.2.1	Défensine-1.....	38
1.2.2.2	Inhibines dites « non peroxydes »	39
1.2.2.3	Méthylglyoxal (MGO).....	40
1.2.3	Rôle des bactéries lactiques.....	41
1.2.4	Rôle des glycoprotéines (GPs).....	42
1.3	Spectre antibactérien	43
2.	Propriétés cicatrisantes	45
2.1	Rappel sur la dynamique de la cicatrisation	45
2.1.1	Phase de détersion	45
2.1.2	Phase de prolifération	46
2.1.3	Phase de maturation	47
2.2	Le miel : son rôle dans la cicatrisation	48

2.2.1	Données scientifiques	48
2.2.2	Facteurs pertinents dans la cicatrisation.....	49
2.2.2.1	Peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	49
2.2.2.2	Pression osmotique.....	50
2.2.2.3	pH acide.....	51
2.2.3	Propriétés spécifiques	51
2.2.3.1	Action désodorisante.....	51
2.2.3.2	Action antalgique.....	52
2.2.3.3	Action nutritive.....	52
2.2.3.4	Action sur l'inflammation	52
2.2.3.5	Action sur l'aspect cicatriciel.....	54
2.2.3.6	Adhésion au traitement	54
PARTIE III : APITHÉRAPIE - USAGE DU MIEL EN MEDECINE MODERNE.....		55
1.	Naissance au CHU de Limoges.....	56
2.	Indications des pansements au miel.....	58
2.1	Lésions aiguës	58
2.1.1	Les plaies.....	58
2.1.1.1	Plaies franches.....	58
2.1.1.2	Plaies infectées, souillées	59
2.1.1.3	Plaies traumatiques par contusion tissulaire.....	59
2.1.2	Les lésions cutanées.....	59
2.1.2.1	Gerçures, crevasses et ampoules	59
2.1.2.2	Engelures et gelures	59
2.1.3	Les brûlures	59
2.2	Lésions chroniques	60
2.2.1	Les escarres	60
2.2.2	Les ulcères veineux.....	60
2.2.3	Le mal perforant plantaire	61
2.3	Autres indications.....	61
2.3.1	Greffes de peau	61
2.3.2	Plaies d'origine cancéreuse.....	62
2.3.3	Ulcères gastriques	62
2.3.4	Chirurgie	62

3.	Protocoles de soins	63
3.1	Accord du patient	63
3.2	Type de miel.....	63
3.3	Hygiène.....	64
3.4	Procédure	64
3.4.1	Plaie chronique	64
3.4.1.1	Phase de détersion	64
3.4.1.2	Phase de bourgeonnement	65
3.4.1.3	Phase d'épithélialisation.....	65
3.4.2	Plaie aiguë	65
4.	« Cahier des charges » du miel médical.....	66
4.1	Standards de qualité	66
5.	Charte « produits préservés »	68
6.	Thérapies adjuvantes	69
6.1	La thérapie par pression négative (TPN).....	69
6.1.1	Définition	69
6.1.2	Mécanisme d'action.....	69
6.1.3	Données scientifiques	70
6.2	L'oxygénothérapie hyperbare et le miel (OHB).....	72
6.2.1	Définition	72
6.2.2	Mécanisme d'action.....	73
6.2.2.1	Effet de suppléance	74
6.2.2.2	Effet vasculaire.....	74
6.2.2.3	Effet rhéologique	75
6.2.2.4	Effet anti-infectieux.....	75
6.2.2.5	Effet sur la cicatrisation	75
6.2.3	Oxymétrie transcutanée	76
6.2.4	Données scientifiques	76
	PARTIE IV : LE MIEL MÉDICAL À L'OFFICINE	79
1.	Spécialités à base de miel médical disponibles	80
1.1	En France	80
1.1.1	REVAMIL®.....	80
1.1.1.1	Présentations	80

1.1.1.2	Indications.....	81
1.1.2	MELECTIS®	82
1.1.2.1	Présentations	82
1.1.2.2	Indications.....	83
1.1.3	MEDIHONEY®.....	83
1.1.3.1	Présentations	83
1.1.3.2	Indications.....	85
1.1.4	ANTISCAR®	86
1.1.4.1	Présentation.....	86
1.1.4.2	Indications.....	86
1.1.5	Autres produits à base de miel.....	86
1.2	En Europe	87
1.2.1	Au Royaume-Uni.....	87
1.2.2	Aux Pays-Bas.....	89
1.2.3	En Belgique.....	89
2.	Miel médical en usage externe : contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi.....	90
3.	Le miel en association.....	91
3.1	Aromiel.....	91
3.2	Propomiel.....	93
	CONCLUSION	95
	ANNEXE	97
	BIBLIOGRAPHIE.....	106

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Planche d'envol d'une ruche	11
Figure 2 : Abeille léchant du miellat	14
Figure 3 : De l'œuf à l'abeille ouvrière.....	19
Figure 4 : La danse des abeilles	21
Figure 5 : Echange de nourriture par trophallaxie	23
Figure 6 : Pouvoir osmotique du miel.....	51
Figure 7 : Evolution d'une plaie traitée par du miel au CHU de Limoges après ablation d'une colostomie latérale gauche.....	57
Figure 8 : Escarre sacrée	60
Figure 9 : Mal perforant plantaire chez un patient diabétique.....	61
Figure 10 : Miel de thym utilisé au CHU de Limoges	63
Figure 11 : Réalisation d'un pansement au miel au CHU de Limoges.....	65
Figure 12 : Mécanisme d'action de la TPN.....	70
Figure 13 : Cicatrice à J4 de la chirurgie.....	72
Figure 14 : Gangrène de Fournier en bourgeonnement après plusieurs débridements.....	77
Figure 15 : REVAMIL® Wound dressing.....	80
Figure 16 : REVAMIL Wound gel®, Single dose® et Balm®	81
Figure 17 : MELECTIS® et ses différentes présentations	82
Figure 18 : Gamme de pansements MEDIHONEY®.....	84
Figure 19 : Barrier Cream MEDIHONEY®	84
Figure 20 : Une abeille portant deux pelotes de propolis	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Activité antibactérienne de différents miels sur <i>Staphylococcus aureus</i>	40
Tableau 2 : Substances bioactives produites par les bactéries lactiques	42
Tableau 3 : Détermination de l'activité antibactérienne de différents miels	44
Tableau 4 : Types de cytokines impliquées dans la cicatrisation et leurs actions	47
Tableau 5 : Efficacité du miel dans la cicatrisation des plaies comparée aux traitements classiques	48
Tableau 6 : Comparaison de l'efficacité du miel dans la cicatrisation des brûlures par rapport au sulfadiazine d'argent.....	49
Tableau 7 : Teneur en polyphénols, valeur ORAC et absorbance de différents miels	53
Tableau 8 : Indications et modalités d'exécution de l'OHB	76
Tableau 9 : Les produits REVAMIL® et leurs indications	81
Tableau 10 : Quelques aromiels et leurs indications	92
Tableau 11 : Quelques propomiels et leurs indications	94

LISTE DES ABREVIATIONS

°C : Degré Celsius
ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
ATA : Atmosphère absolue
aw : Activity of water
CE : Conformité Européenne
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
D : Deutérium
DM : Dispositif médical
EGF : Epidermal growth factor
E/H : Eau dans huile
ERV : *Enterococcus* résistant à la vancomycine
FDA : Food and Drug Administration
FGF : Fibroblast growth factor
GPs : Glycoprotéines
H : Hydrogène
HAS : Haute Autorité de Santé
HE : Huile essentielle
HMF : Hydroxyméthylfurfural
IGF-1 : Insulin growth factor
IL-1 : Interleukine-1
j : Jour
KGF : Keratinocyte growth factor
kGy : Kilogray
LAB : Bactéries lactiques
LMR : Limite maximale de résidu
mAU : Milli unité d'absorbance
MEC : Matrice extracellulaire
MGO : Méthylglyoxal
mmHg : Millimètre de mercure
MMP : Métalloprotéases matricielles
MRJP-1 : Major Royal Jelly Protein 1
O₂ : Dioxygène

OHB : Oxygénothérapie hyperbare
ORAC : Oxygen radical absorbance capacity
P : Pression
PDGF : Platelet derived growth factor
pH : Potentiel hydrogène
PO₂ : Pression partielle d'oxygène
ppb : Partie par milliard
PtcO₂ : Pression transcutanée d'oxygène
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
SSD : Sulfadiazine d'argent
TE : Trolox equivalent
TGF : Transforming growth factor
TNF : Tumor necrosis factor
TPN : Thérapie par pression négative
UFC : Unité formant colonie
UMF : Unique Manuka Factor
V : Volume
VAC : Vacuum assisted closure
VEGF : Vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

« Le dieu Rê pleura de nouveau et les larmes de son œil tombèrent sur le sol et se changèrent en abeilles. Quand l'abeille eut été créée, son activité s'exerça sur les fleurs de toutes les espèces végétales. Ainsi naquit la cire, et ainsi le miel, à partir de ses larmes ». Cette légende égyptienne prouve que depuis la nuit des temps, l'Homme a su récolter les produits des abeilles en ne maîtrisant néanmoins l'apiculture que bien plus tard. Symbole de douceur, d'amour et de longévité, le miel servait dans l'Égypte ancienne à embaumer les morts avec la propolis et d'autres résines. L'ambrosie, véritable nourriture divine neuf fois plus sucrée que le miel conférait quant à elle l'immortalité aux Dieux de l'Olympe. Le miel au cœur de nombreuses croyances et religions a réussi à traverser toutes les civilisations.

Universellement connu pour être le principal produit de la ruche, le miel est employé depuis des millénaires dans l'alimentation, en cosmétique mais également en médecine pour ses extraordinaires vertus thérapeutiques. Dans le papyrus Ebers vieux de 3500 ans, il était déjà l'ingrédient le plus utilisé dans les remèdes. Plus tard, le père de la médecine Hippocrate affirmait que l'usage de miel conduisait à la plus extrême vieillesse. Il le prescrivait d'ailleurs pour combattre différents maux. Le miel était ainsi recommandé dans les préparations d'onguents ou encore pour soigner les ulcères, les blessures ou les brûlures.

D'origine à la fois végétale et animale, le miel est le produit très complexe d'une alchimie qui découle de la transformation du nectar des fleurs ou du miellat par l'abeille *Apis Mellifera*. Il est ce que l'Homme n'est jamais parvenu à fabriquer parfaitement lui-même. Malgré cela, des falsifications très remarquables et presque indétectables sont largement vendues de par le monde sous le terme frauduleux de « miel ».

D'après un verset du Coran, « Tout ce qui passe par le ventre de l'abeille devient médicament ». Aujourd'hui, le miel fascine de plus en plus la médecine moderne : les études et travaux scientifiques prouvant ses propriétés cicatrisantes et antiseptiques puissantes se multiplient. Parallèlement, l'apparition de souches bactériennes toujours plus résistantes ainsi que l'augmentation du coût des pansements et des antibiotiques amènent l'Homme à exploiter toutes les vertus de cette denrée noble. Le miel est redevenu une alternative à reconsidérer dans le traitement de certaines plaies cutanées en particulier celles infectées et/ou torpides.

Le professeur Descottes, chef du service de chirurgie viscérale et transplantations du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges aujourd'hui décédé, a été un véritable pionnier. Il a été le premier à utiliser le miel en CHU en s'appuyant sur des dossiers cliniques. Il a également permis de déterminer le type de miel le plus avantageux dans la cicatrisation des plaies post-opératoires. En 25 ans le professeur Descottes a traité près de 3500 patients, avec des résultats positifs dans 97% des cas.

Le miel est-il alors le médicament de demain ?

Pour répondre à cette question, nous débuterons par une approche générale de ce produit. Dans une seconde partie nous nous intéresserons aux propriétés thérapeutiques du miel telles que son activité antibactérienne ou cicatrisante. Puis la troisième partie sera consacrée à son utilisation en médecine moderne notamment dans le traitement de plaies classiques, d'ulcères, d'escarres ou encore de brûlures. Enfin pour terminer, nous nous pencherons sur l'avenir du miel dans nos officines.



Figure 1: Planche d'envol d'une ruche (TOURNERET, 2015)

PARTIE I :
LE MIEL ET SES GÉNÉRALITÉS

1. Origine botanique

L'abeille *Apis Mellifera* a deux types de sources mellifères sucrées mis à sa disposition pour produire du miel : le nectar floral, ainsi que les excréments de certains insectes. On parle alors respectivement de miel de nectar et de miel de miellat.

1.1 A partir du nectar

Le nectar est la source sucrée la plus régulière et la plus répandue. Il est produit par des organes spécifiques aux végétaux à fleurs appelés nectaires ou glandes nectarifères. On en distingue deux types : les premiers, situés le plus souvent à la base des pétales au cœur de la fleur, sont appelés nectaires floraux. Quant aux autres, ils peuvent se trouver sur d'autres parties de la plante comme les bractées, les pétioles ou encore à la base de certaines feuilles comme celles du laurier cerise : on parle alors de nectaires extra-floraux (CLEMENT, 2011). Les nectaires ont pour but de pomper le nectar et de l'excréter sous forme de gouttes par des stomates, par l'extrémité de poils glandulaires ou encore directement au travers de leur épiderme.

Le nectar est formé à partir de la sève de la plante au niveau des cellules des glandes nectarifères où siègent des transformations biochimiques complexes, conférant au précieux liquide une composition très variée. Le nectar est une solution acide et sucrée destinée à attirer les insectes pollinisateurs tels que les abeilles. Composé essentiellement d'eau (80%) et de sucres (20%) à des concentrations pouvant être variables, il peut de ce fait être plus ou moins visqueux. Le type de sucre, dont on retrouve principalement le saccharose (miel de rhododendron), le glucose (miel de lierre) ou le fructose (miel d'acacia), va dépendre de l'origine florale (DARRIGOL, 2007). En outre, le nectar contient en quantité infime des acides organiques, des protéines (enzymes et acides aminés libres), des composés inorganiques, des vitamines et des pigments phénoliques issus des pollens et exprimant un arôme et une couleur propre à chaque espèce végétale. Toutes ces substances attribueront au miel une véritable « carte d'identité » phytosociologique.

La production nectarifère peut varier selon plusieurs facteurs dépendants d'une part de la fleur (taille, durée de floraison, structure de l'inflorescence), et d'autre part de l'environnement (température, humidité du sol, moment de la journée, situation géographique ou altitude). Dans des conditions optimales, une colonie peut récolter jusqu'à 5 kilogrammes de nectar par jour (APIMONDIA, 2001).

1.2 A partir du miellat

Par temps sec ou encore dans les zones où les fleurs sont rares voire inexistantes telles que les forêts de conifères, l'abeille va pouvoir se procurer par défaut de source hydrocarbonée habituelle, un substitut au nectar : le miellat. Contrairement au nectar, le miellat n'est pas bénéfique pour l'abeille butineuse. En effet par sa composition particulièrement riche en éléments indigestes, cette substance n'a pas bonne réputation pour l'hivernage de la ruche (SCHWEITZER, 2004).

Le miellat est fabriqué à partir des excréments de certains insectes suceurs de sève laissés sur les végétaux. Ces insectes sont des hémiptères homoptères : il s'agit de pucerons mais aussi de cochenilles, de cigales et de psylles. Ces derniers possèdent des pièces buccales leur permettant de percer la surface des feuilles ou l'écorce des arbres afin d'en prélever la sève élaborée pour s'en nourrir. Une fois absorbée, la sève passe dans l'estomac de l'insecte, chemine dans le tube digestif où les molécules de sucres sont ensuite fractionnées puis recombinaées. L'intestin va absorber approximativement 10% de ces sucres et l'excédent ressortira enfin par l'anus sous forme de petites gouttelettes de miellat que les abeilles pourront venir sucer directement sur le corps du puceron, sur les feuilles ou bien les aiguilles. Les plantes hôtes de ces producteurs de miellat sont le plus souvent des arbres forestiers ou d'ornementation comme le sapin, l'épicéa, le pin sylvestre, le chêne ou le mélèze (JEAN-PROST et LE CONTE, 2005).

Le miellat est un liquide épais, sombre et visqueux composé de sucres plus complexes que le nectar, comme le mélézitose ou l'erlose formés directement dans le tube digestif des insectes. Cependant, le mélézitose peut représenter un réel danger s'il est présent en grande quantité dans les ruches car il peut durcir comme de la pierre. On y retrouve également plus d'acides organiques, de minéraux et d'azote : sa composition se rapproche donc d'avantage de celle de la sève végétale que de celle du nectar (UNAF, 2011).



Figure 2: Abeille léchant du miellat (CLEMENT, 2011)

Le miel de metcalfa est l'unique miel à être caractérisé par le nom d'un insecte, *Metcalfa pruinosa* ou « cicadelle blanche ». Originnaire d'Amérique, cette cicadelle a été introduite accidentellement en Italie et on la trouve actuellement sur le pourtour méditerranéen. Elle produit un abondant miellat de couleur presque noire à odeur balsamique et fruitée assez prononcée. Cet insecte est malheureusement devenu la cible des agriculteurs puisqu'il provoque fréquemment de sévères dégâts aux cultures. En effet sur son miellat rejeté à la surface des végétaux, peut se développer un champignon gênant la photosynthèse et dépréciant ainsi la qualité des fruits : la fumagine. (UNAF, 2011).

La production de miellat peut être sujette à des variations assez importantes : elle dépend notamment des conditions météorologiques auxquelles les pucerons sont très sensibles, mais également des nombreux prédateurs naturels ciblant ces insectes suceurs (coccinelles, guêpes). Au contraire, certaines espèces de fourmis se nourrissent de miellat et vont jusqu'à élever des pucerons afin d'obtenir leurs excréments (ADAM, 2011).

1.3 Miels dits « monofloraux »

Les miels monofloraux, ou « miels de cru », sont élaborés à partir du nectar et/ou du miellat d'une espèce végétale unique ou prépondérante. Leur récolte n'est cependant pas toujours aisée puisqu'ils sont produits dans un environnement où les fleurs doivent être parfaitement identifiées par l'apiculteur. Pour inciter les abeilles à confectionner ce type de miel, il suffit d'installer les ruches à proximité directe des plantes recherchées : les butineuses iront alors naturellement vers la source la plus proche et la plus abondante. Bien sûr, il est presque impossible de certifier qu'un miel est unifloral à 100%, d'autres nectars provenant d'autres plantes pouvant s'y mélanger mais en très petite quantité.

En théorie, il serait donc envisageable de produire autant de miels monofloraux qu'il existe de fleurs (FOURNIER, 2009). En France, on peut ainsi distinguer plusieurs sortes de miels monofloraux :

- Les miels de colza et de tournesol : largement majoritaires, ils représentent environ 50% de la production mellifère.
- Les « grands crus » : miels de lavande, d'acacia, de romarin, de tilleul, de châtaignier, ou de pissenlit, ils sont fabriqués en quantité non négligeable et sont très appréciés pour leur goût.
- Les « crus rares » : miels de framboisier, de serpolet ou de rhododendron, ils ont une production plutôt limitée puisqu'ils sont généralement récoltés dans des zones restreintes (CLEMENT, 2011).

A noter que dans la Pharmacopée traditionnelle, chaque miel monofloral possède les vertus thérapeutiques spécifiques de sa fleur d'origine. Ainsi le miel d'acacia peut être utilisé dans le traitement d'ulcères gastriques, le miel de lavande comme antiseptique bronchique ou encore le miel d'oranger comme calmant (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

1.4 Miels dits « polyfloraux »

Les miels polyfloraux, ou miels « mille fleurs », sont produits à partir du nectar et/ou du miellat de plusieurs espèces végétales sans prédominance particulière : ils résultent d'un butinage dans un environnement où plusieurs variétés de plantes donnent simultanément du nectar.

Ces miels sont les plus nombreux sur le marché français et donnent lieu à des appellations liées à leur terroir d'origine. Celles-ci peuvent correspondre soit à une aire de production géographique (régions, départements, massifs) soit à un type de paysage faisant référence à une flore identifiée (forêts, maquis, garrigues). Nous pouvons citer par exemple le miel de forêt qui résulte d'un mélange de nectars et de miellats provenant de l'épilobe, de la ronce, des bruyères, du lierre, du chêne, du hêtre, du tilleul et de divers conifères (CLEMENT, 2011).

2. Fabrication du miel

« Va voir l'abeille et apprends comme elle est laborieuse : l'abeille butine sur les fleurs de tout un pré pour n'en former qu'un seul miel ». Clément d'Alexandrie

2.1 Le butinage

2.1.1 L'abeille butineuse

2.1.1.1 La colonie : véritable société

L'organisation d'une ruche est tout à fait fascinante : les abeilles sont de véritables insectes « sociaux » qui forment des colonies pouvant aller de 30 à 40 000 individus. La ruche doit être considérée comme un écosystème à part entière peu variant, régit par l'homéostasie et les interactions complexes entre ses « constituants », c'est-à-dire sa population apicole dans sa globalité mais aussi ses agents commensaux. Une seule et même colonie d'abeilles comprend ainsi :

- La reine : seule femelle reproductrice, elle consacre sa vie à pondre afin de d'assurer le seul objectif réel de la ruche : la descendance. De plus, par la production de phéromones spécifiques, le léchage des ouvrières ainsi que la trophallaxie permettent de maintenir la cohésion de la colonie.
- Les « mâles » : appelés également faux-bourçons, ils sont haploïdes et portent n chromosomes de la mère (réduction arrhénotoque). Il n'existe donc pas de mâles au vrai sens du terme. Ils sont quelques milliers destinés à féconder des reines étrangères favorisant par ce biais le brassage génétique. A la fin de la période estivale, ils sont chassés de la ruche ou bien tués par les ouvrières.
- Les ouvrières : largement majoritaires, elles remplissent toutes les tâches domestiques nécessaires au bon développement et à la survie de la colonie.
- Le couvain : il est constitué de l'ensemble des membres d'une colonie qui n'ont pas encore atteint leur stade adulte, autrement dit des œufs, des larves, mais aussi des nymphes d'abeilles.

Grâce à un système de communication chimique complexe notamment basé sur les phéromones royales, celles du couvain ou encore celles des ouvrières, la ruche est régulée de manière optimale. Ce mécanisme assure non seulement la répartition des tâches entre constituants mais également la cohésion sociale au sein d'une colonie qui est pérenne pour une saison. La division par un ou plusieurs essaims est la règle normale permettant de garantir la survie de l'espèce. Une abeille n'existe que par et pour sa communauté : loin de ses « sœurs », elle finit par mourir d'isolement (JOUVE et STAROSTA, 1998).

2.1.1.2 De l'œuf à l'abeille ouvrière

Lors du vol nuptial qui n'a lieu qu'une fois dans sa vie, la reine est fécondée successivement par une vingtaine de faux-bourçons. La spermathèque va alors se remplir de spermatozoïdes issus de pères différents qui vont rester actifs pendant plusieurs années. La reine pourra ainsi les utiliser tout au long de sa vie afin de pondre ses œufs (jusqu'à 2000 par jour). Malheureusement, les faux-bourçons ne survivent pas à l'accouplement. Après le vol nuptial, la reine retourne à la ruche avec les organes génitaux du mâle accrochés à l'extrémité de son abdomen : c'est le « signe de fécondation » (CLEMENT, 2011).

La ponte s'effectue par la reine au centre du nid dans des cellules spécialisées pour accueillir successivement les œufs, les larves et les nymphes des abeilles, constituant ainsi le couvain. La fécondation est programmée selon la taille des cellules de cire dans lesquelles

les œufs seront pondus. En effet si l'œuf est déposé dans une alvéole de faux-bourdon qui est plus large que les autres, l'écartement obligatoire des pattes arrière de la reine bloque l'ouverture de sa spermathèque : elle y pond alors des œufs non fécondés qui posséderont n chromosomes et qui aboutiront par conséquent à des « mâles ». Ce phénomène est appelé parthénogenèse arrhénotoque. Au contraire si la cellule est plus petite, les pattes arrière de la reine sont resserrées et la spermathèque est alors ouverte. Les œufs seront ainsi fécondés par les gamètes mâles : ils posséderont alors $2n$ chromosomes et donneront naissance soit à des abeilles ouvrières s'ils sont pondus dans des alvéoles d'ouvrières, soit à une reine s'ils sont pondus dans une cellule royale (JEAN-PROST et LE CONTE, 2005). Cependant si la reine disparaît, la colonie peut devenir « bourdonneuse » : les ovaires des ouvrières se développent car ils ne sont plus bloqués par les phéromones royales et celles-ci peuvent alors pondre uniquement des œufs haploïdes mâles. Ces pontes anormales sont le signal d'alarme indiquant qu'il faut rapidement remplacer la reine (CLEMENT, 2011). Au contraire si elle devient trop âgée et qu'elle n'est plus en mesure d'assurer ses fonctions de reproduction (spermathèque vide), on parle alors de supersédure : les ouvrières vont étouffer leur reine et vont élever plusieurs larves royales simultanément. Une seule reine survivra après avoir tué l'ensemble de ses concurrentes (APIMONDIA, 2001).

Une fois pondus dans les cellules d'ouvrières, les œufs vont venir se coller au fond des alvéoles, s'incliner sur le côté jusqu'à se coucher. Trois jours après la ponte, les larves éclosent. Elles sont nourries continuellement grâce aux abeilles nourricières par de la gelée royale les trois premiers jours puis avec un mélange de pain d'abeille (pollen et nectar additionnés de salive) et de miel par la suite. La larve subit quatre mues successives et croît très rapidement : la prise de poids entre l'œuf et la nymphe est de l'ordre de mille fois plus. Si on appliquait ce coefficient de croissance à l'être humain, on obtiendrait un bébé de 6 jours qui pèserait plus de trois tonnes (SPURGIN, 2010). Puis six jours après l'éclosion, la larve remonte à la surface et produit un message phéromonal provoquant le scellement de l'alvéole grâce à un opercule de cire par l'abeille cicière. La larve tisse ensuite un cocon pour s'isoler : c'est la nymphose. Pendant douze jours, les organes internes vont alors se former. La nymphe va subir une dernière mue puis se métamorphoser progressivement pour aboutir au 21^{ème} jour à une abeille ouvrière.

Le développement complet dure ainsi 21 jours. Il est plus court chez la reine (16 jours) mais plus long chez le faux-bourdon (24 jours) (JEAN-PROST et LE CONTE, 2005).

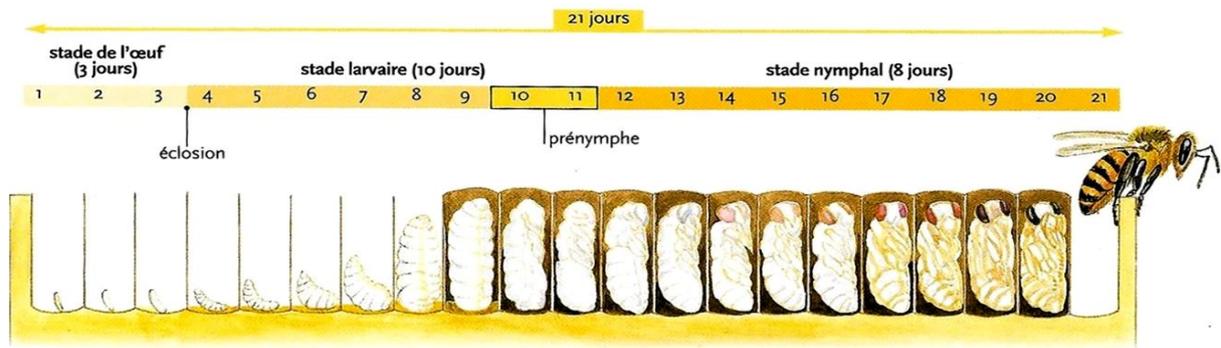


Figure 3: De l'œuf à l'abeille ouvrière (CLEMENT, 2011)

2.1.1.3 L'abeille ouvrière

Les ouvrières sont plus petites et plus légères que la reine ou les mâles, mais cependant beaucoup plus nombreuses. Elles vivent en moyenne 45 jours pendant la période estivale et jusqu'à plusieurs mois en hiver. Les ouvrières ne sont pas spécialisées dans une seule tâche spécifique : elles évoluent dans des rôles différents jour après jour et la répartition des postes s'effectue selon un calendrier biologique bien précis. C'est ce que l'on appelle le polyéthisme d'âge.

J 1 à 6 :

- Nettoyeuse : préparation des cellules pour le stockage de nourriture ou pour la ponte de la reine, évacuation des débris ou des cadavres.
- Couveuse : chauffage du couvain par vibration des muscles thoraciques.

J 6 à 12 :

- Nourrice : sécrétion de gelée royale par les glandes hypopharyngiennes et distribution de nourriture en fonction de l'âge et de la caste, afin de nourrir les larves d'ouvrières ou de faux-bourçons (gelée royale puis pain d'abeille) et les larves royales (uniquement gelée royale).

J 12 à 20 :

- Maçonne et architecte : production de cire par les glandes cirières afin de construire les différents rayons de la ruche, de colmater les failles ou d'operculer les alvéoles.
- Manutentionnaire : décharge du nectar dès le retour de la butineuse à la ruche par trophallaxie.
- Ventilieuse : ventilation de la ruche par battements d'ailes, afin de créer un courant d'air pour faire baisser la température du nid (32 à 36°C) ou faciliter l'évaporation du nectar.
- Gardienne : défense du nid contre les prédateurs ou contre d'éventuels pillages de réserves par d'autres colonies d'abeilles.

J 21 : Butineuse (CLEMENT, 2011).

Parallèlement, il existe une grande plasticité comportementale chez les abeilles. En effet selon les besoins de la ruche (pénurie de nourriture par exemple), une nourrice peut devenir butineuse ou inversement et cela de manière beaucoup plus rapide. Cet équilibre est fondamental au sein d'une colonie. L'hormone juvénile est la principale substance activatrice de cette régularisation puisqu'elle stimule le comportement de butinage. A l'inverse, les phéromones royales ou les phéromones du couvain ralentissent le développement des nourrices afin qu'elles puissent rester plus longtemps dans le nid (CLEMENT, 2011).

2.1.2 Récolte du miel

Au 21^{ème} jour de leur vie, les ouvrières deviennent donc exclusivement butineuses. Elles vont y consacrer tout leur temps et leur énergie et mourront à la tâche. Le butinage est le travail le plus épuisant d'une colonie. Il permet aux abeilles de récolter les éléments nécessaires à leur survie comme le nectar, le pollen, l'eau ou la propolis.

Les plus jeunes butineuses jouent le rôle d'éclaireuses. Elles effectuent des vols de repérage par groupe d'une vingtaine d'abeilles afin de mémoriser l'environnement de la ruche : c'est le « soleil d'artifice » (DARRIGOL, 2007). Elles sont pourvues d'un sens de l'orientation aussi redoutable que fascinant, impliquant à la fois des signaux visuels (soleil, couleur, forme) et olfactifs (odeur florale). Les butineuses essayent toujours de choisir des aires de butinage le plus proche possible de leur colonie car à partir d'une certaine distance, elles vont malheureusement consommer plus de miel qu'elles ne vont récolter de nectar. Ainsi pour une rentabilité optimale, les abeilles exécutent une danse destinée à transmettre aux butineuses certaines informations concernant la nature, la distance et la position des fleurs par rapport à la ruche (SPURGIN, 2010). Si la source de nourriture est proche (moins de 100 mètres), elles effectuent une danse en rond pendant plusieurs minutes en changeant fréquemment de sens. Peu précise, cette danse ne fournit aucune information sur la direction mais elle permet néanmoins de recruter un nombre important d'abeilles qui pourront aisément retrouver le butin notamment grâce aux odeurs des plantes transmises par les antennes des butineuses. En outre, l'intensité de cette danse est proportionnelle à la richesse du nectar. La danse frétillante ou danse en huit, beaucoup plus complexe, indique des sources mellifères pouvant aller jusqu'à une dizaine de kilomètres. Lorsqu'elle se trouve dans l'axe du huit, l'abeille émet des oscillations provenant de son abdomen qui renseignent sur la distance : plus le rythme des vibrations est rapide, plus le butin est proche. La direction quant à elle est indiquée grâce à la position du soleil par rapport à la ruche : l'angle de la barre du huit présente avec la verticale le même angle que la source de nourriture fait avec le soleil. Ainsi si le butin se trouve exactement dans la direction du soleil, l'abeille dansera à la verticale et vers le haut (SPURGIN, 2010) (FRONTY, 1996).

La découverte de ce fabuleux « langage » est due au professeur Karl Von Frisch, qui a d'ailleurs obtenu le prix Nobel de physiologie et de médecine pour son travail en 1973 (DELECROIX, 2008).

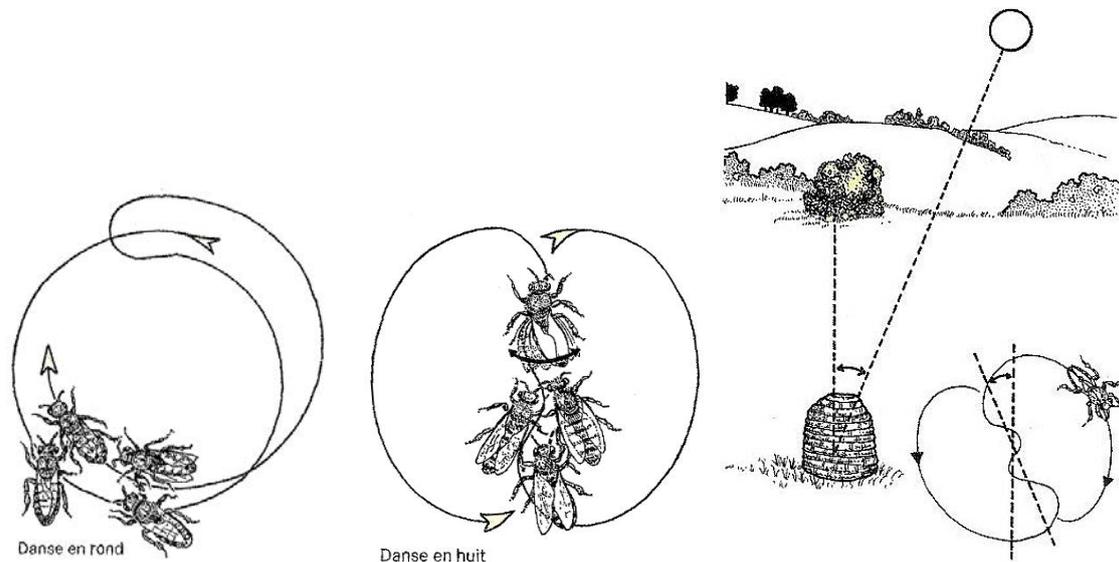


Figure 4: La danse des abeilles (SPURGIN, 2010)

Les butineuses possèdent des pièces buccales de type broyeur-lécheur adaptées à la récolte du nectar. Elles disposent de maxilles, de palpes labiaux et d'un labium transformé en « langue », le tout formant un ensemble mobile replié au repos mais étendu en action. En outre, leurs mandibules puissantes permettent de manier la cire, de récolter le pollen ou des fragments de propolis (APIMONDIA, 2001).

Le butinage est tributaire de conditions climatiques bien précises : température adéquate, soleil, temps calme, absence de pluie ou de vent. Une fois atterrie près d'une fleur, la butineuse plonge sa tête à l'intérieur. Elle utilise ses palpes pour apprécier la qualité et la quantité du nectar. S'il lui convient, elle déplie sa langue qui se transforme en « gouttière » et aspire une très petite quantité de liquide par des mouvements de pompage et de capillarité. Le nectar sera ensuite directement emmagasiné dans son jabot. En effet la bouche de l'abeille aboutit à une poche à nectar fermée en amont par une sorte de clapet : elle pourra à sa guise « court-circuiter » le passage de ce liquide vers l'estomac afin de le stocker pour ensuite le régurgiter. Une fois le jabot plein (environ 40 à 70 milligrammes de nectar), elle rentre à la ruche et transfère ses réserves aux abeilles manutentionnaires, puis repart aussitôt butiner (GARDENAL, 2013).

Mais le butinage peut parfois se révéler très fastidieux. Chez certaines espèces de plantes (par exemple chez la vesce), le calice est trop profond pour que l'abeille puisse pomper le nectar. Elle profite alors des trous effectués par les mandibules des bourdons sauvages en aspirant le nectar par l'extérieur (ALPHANDERY, 2002).

La production d'un kilogramme de miel demande aux abeilles de butiner plusieurs millions de fleurs : en estimant la distance moyenne de la ruche aux fleurs à environ un kilomètre, les butineuses devront ainsi parcourir 40 000 kilomètres soit le tour de la terre (DELPREE et PROST, 2007).

2.2 Du nectar au miel

Maeterlinck a dit : « Aucun être vivant, pas même l'homme n'a réalisé au centre de sa sphère ce que l'abeille a réalisé dans la sienne ; et si une intelligence étrangère à notre globe venait demander à la terre le plus parfait de la logique de la vie, il faudrait lui présenter l'humble rayon de miel ».

Le miel est le fruit d'un processus de fabrication complexe dont les hommes ont su percer le secret. Les abeilles ne servent pas uniquement à transporter le nectar, elles le transforment également en miel. Cette lente conversion va commencer directement dans le jabot de la butineuse lors de son voyage de retour à la ruche. Au niveau de son tube digestif, des ferments et des enzymes hydrolysantes vont entrer en action : sous l'influence de l'invertase, le saccharose va ainsi se transformer en glucose, fructose et autres sucres simples directement assimilables par l'organisme, contrairement au sucre de canne ou de betterave (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

2.2.1 Trophallaxie

A son retour à la ruche, la butineuse exténuée transfère son butin aux abeilles ouvrières. La « donneuse » refoule le contenu de son jabot sous forme d'une petite gouttelette. La « receveuse » l'aspire puis la régurgite à son tour à une troisième. La goutte va ainsi circuler d'abeilles en abeilles pendant près d'un quart d'heure, ce qui va permettre de compléter et d'achever la transformation préalablement commencée. Ces régurgitations successives formant une véritable chaîne alimentaire correspondent à un échange de nourriture particulier appelé trophallaxie (JOUVE et STAROSTA, 1998).



Figure 5: Echange de nourriture par trophallaxie (TOURNERET, 2015)

2.2.2 Enrichissement

Au cours de la trophallaxie, la précieuse goutte de nectar va voyager de jabot en jabot et sera ainsi prédigérée. En effet, les abeilles ouvrières vont progressivement l'enrichir en diverses substances et notamment en sécrétions salivaires, en sucres gastriques et en enzymes (invertase, diastase et glucose oxydase). C'est à ce moment précis que le miel acquiert toute sa richesse enzymatique et son haut pouvoir antiseptique (BALLOT-FLURIN, 2009). Par ce biais, la composition initiale de la goutte va se modifier : certains sucres vont pouvoir se diviser puis se recombinaison. C'est de ce processus que découle la synthèse de sucres plus complexes tels que l'érlose ou le raffinose (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

2.2.3 Evaporation

La conservation du miel implique une forte déshydratation. La goutte, qui n'est plus du nectar mais pas encore du miel, va ainsi subir un processus de concentration par évaporation. Au fur et à mesure des échanges trophallaxiques, la solution va être régurgitée puis étalée sur la langue des abeilles à plusieurs reprises en couche mince de façon à ce que la surface de la goutte se dessèche au contact de l'air naturellement sec de la ruche (UNAF, 2013). Quand la teneur en eau tombe à 50%, parfois en moins d'une heure, l'abeille dépose la goutte maintenant épaisse dans une cellule qu'elle va remplir au quart ou au tiers (MARCHENAY et BERARD, 2007). Parallèlement, les ventileuses vont venir créer un courant d'air au-dessus des alvéoles grâce aux battements rapides de leurs ailes : elles refoulent l'air chauffé à plus de 30°C et saturé d'humidité vers l'extérieur de la ruche qu'elles remplacent par un air plus frais. Ainsi au bout de trois à quatre jours, la concentration

originelle s'inverse : elle passe à 20% d'eau et 80% de sucres, au lieu du contraire (DARRIGOL, 2007). Les ouvrières transportent à ce moment bien précis le futur miel dans des alvéoles prévues à cet effet qu'elles remplissent cette fois aux trois quarts. Il va y reposer jusqu'à ce que sa concentration en eau passe la barre des 17 à 18%, pourcentage optimum, où le miel sera dit « mûr ». La cellule sera ensuite cachetée par un opercule de cire (DONADIEU, 1978). Le miel ainsi stocké à l'abri de l'humidité constitue une réserve hautement énergétique pour la saison froide et peut servir d'isolant thermique. Stable, il peut se garder pendant des mois (JOUVE et STAROSTA, 1998).

2.3 La pollinisation

Un apocryphe faussement attribué à Albert Einstein prétend: « Si les abeilles devaient disparaître, l'humanité n'aurait plus que quatre années à vivre ». En tant qu'agent pollinisateur, l'abeille joue un rôle stratégique essentiel dans l'écologie de notre planète et dans la diversification végétale. Elle assure à elle seule la fécondation et donc la reproduction de plus de 80% des plantes à fleurs : c'est une véritable sentinelle de l'environnement (BECKER, 1999) (CLEMENT, 2011).

On appelle pollinisation le transport des grains de pollen nécessaire à la fécondation, des anthères vers le stigmate. Elle peut être directe si le pollen est amené sur l'organe femelle de la même fleur (autofécondation), ou bien croisée si la fleur d'où provient le pollen est génétiquement différente de la fleur fécondée : ce phénomène favorise ainsi le brassage génétique et donc l'évolution inter-espèces. Cependant une fois que le pollen a atterri sur le stigmate, il doit germer. Il émet alors un tube pollinique qui va s'enfoncer dans le style jusqu'à l'ovaire puis jusqu'au sac embryonnaire pour que s'accomplisse l'union des gamètes. L'ovule fécondé donnera naissance à une graine et l'ovaire à un fruit (JEAN-PROST et LE CONTE, 2005).

Pour être pollinisée, la plupart des plantes nécessitent l'intervention d'agents intermédiaires. Chez les conifères ou les graminées, c'est le vent qui emporte les pollens petits et légers : la pollinisation est dite anémophile. Mais dans 90% des plantes à fleurs, ce sont les insectes et notamment les abeilles qui véhiculent les grains plus gros et plus lourds : la pollinisation est dite entomophile (SPURGIN, 2010). En outre, d'autres vecteurs existent tels que les animaux, les oiseaux, l'eau ou encore la gravité (CLEMENT, 2011). Avec les abeilles, on parle de « mutualisme biologique ». Lors des vols de butinage, des milliers de fleurs sont visitées par ces insectes à la recherche de nectar. La pollinisation n'en est qu'une conséquence fortuite. De ce fait, les abeilles tout comme les fleurs ont su s'adapter de manière extraordinaire dans l'optique d'améliorer toujours plus les bénéfices de chacun. La

disposition des fleurs est telle que, pour arriver au butin tant convoité, les abeilles visitant un type floral seulement par vol doivent se « frotter » aux étamines et à la surface stigmatique (CLEMENT, 2011). Par ce biais, à chaque « incursion », elles déposent involontairement quelques grains de pollen de la fleur précédente sur les stigmates de la suivante. Parfaitement équipées, les abeilles ont un corps recouvert de poils ainsi que des pattes munies de brosses sophistiquées qui piègeront les grains de pollen. Ces derniers sont fréquemment hérissés d'épines destinées à faciliter leur fixation. En plus du nectar sucré, les fleurs disposent de tout un arsenal réservé à attirer les insectes pollinisateurs : pétales colorés, morphologie florale, odeurs attractives etc. Les orchidées sont même de puissants leurres visuels ou sexuels pour tromper les butineuses qui vont venir les visiter par erreur. Par ailleurs, certaines fleurs ultra-spécialisées comme la sauge des prés sont de véritables pièges à polliniser : elles utilisent des mécanismes de levier ou de pompage qui obligent l'abeille à se couvrir de pollen pour accéder au précieux nectar (SPURGIN, 2010).

3. Composition du miel

Le miel est un produit très complexe issu de multiples étapes de synthèse pouvant influencer sa composition. Parallèlement, certains facteurs vus précédemment peuvent entrer en jeu (espèce végétale, source mellifère, nature du sol, conditions climatique etc.). Chaque fleur butinée va donner au miel un « caractère » unique : il est ainsi impossible d'en trouver deux parfaitement identiques. Rémy Chauvin a parfaitement illustré ce propos : « Il y a autant de variétés de miels que de fromages » (DARRIGOL, 2007). En extrapolant, on arrive néanmoins à une composition moyenne : eau (17%), hydrates de carbone (79,5%) et éléments divers (3,5%). Mais en réalité, elle se révèle bien plus compliquée.

3.1 Eau

La teneur en eau du miel est l'une des caractéristiques majeures puisqu'elle permet d'estimer presque à elle seule sa qualité et sa conservation. En effet si le miel est trop liquide (humidité supérieure à 20%), il risquera de fermenter. Au contraire s'il ne l'est pas assez (humidité inférieure à 14%), il sera plus visqueux et donc difficile à extraire et à conditionner. Cette teneur en eau varie en général entre 14 et 20%, notamment selon l'espèce florale ou la saison. Le pourcentage optimum se trouve autour de 17 à 18%.

En outre, l'eau du miel contient à une concentration plus élevée que dans l'eau ordinaire du deutérium, isotope de l'élément hydrogène. Cette eau « lourde » est extraite par les abeilles par l'intermédiaire des racines des arbres butinés : les radicelles réalisent alors une séparation isotopique de l'eau par effet membranaire. Cependant, étant donné que la concentration de deutérium existant à l'état naturel est inversement proportionnelle au degré de latitude, la latitude du lieu d'origine du miel pourra être déterminée sur la base du rapport isotopique global D/H. Le cycle de l'eau permet d'expliquer cette disparité car en sachant que le deutérium a une préférence pour l'état liquide, les nuages constitués de vapeur d'eau et se déplaçant vers les pôles, s'appauvrissent progressivement en isotope lourd.

3.2 Hydrates de carbone

Ils représentent près de 95 à 99% de la matière sèche. Difficiles à analyser par chromatographie, quinze sucres différents ainsi que des énantiomères ont tout de même pu être identifiés. D'un miel à l'autre, on peut ainsi trouver :

- Des monosaccharides : le fructose, sucre dominant (teneur pondérale de 38%), et le glucose (31%) proviennent tous deux de l'hydrolyse du saccharose par l'invertase.
- Des disaccharides : le maltose (7,3%) et le saccharose (1,3%).
- Des sucres supérieurs (à l'état de traces): mélézitose, erlose, raffinose, kojibiose, dextrantriose etc. (APIMONDIA, 2001) (SCHWEITZER, 2003).

3.3 Acides organiques

Ces acides proviennent soit directement du nectar, soit des multiples transformations effectuées par les abeilles sur le miel. L'acide gluconique, composé majoritaire, est formé à partir du glucose grâce à une enzyme sécrétée par l'abeille : la glucose oxydase. Cette réaction s'accompagne également d'un dégagement de peroxyde d'hydrogène à haut pouvoir antiseptique, à raison de 1 ml/kg/24h à 25°C. Cet acide peut « auto-réagir » pour aboutir à une lactone (gluconolactone).

Par ailleurs, une vingtaine d'autres acides sont également présents, comme l'acide acétique, benzoïque, citrique, malique, lactique ou encore succinique. Tous ces composés vont conférer au miel un pH acide. A noter que dans certains miels de miellat ou dans le miel de bourdaine, des sels d'acides organiques peuvent former avec leurs acides des solutions « tampons » responsables d'un pH plus élevé donc moins acide (SCHWEITZER, 2005).

3.4 Protides

Ils sont présents en très petites quantités dans le miel, excepté dans celui de callune qui présente une viscosité anormale due à une protéine présente à une concentration plus importante (jusqu'à 2%) et responsable du phénomène de thixotropie. Ces substances azotées peuvent provenir soit de la fleur (nectar, pollen) soit des sécrétions des abeilles. On y retrouve essentiellement des peptones, des albumines, des globulines, des nucléoprotéines ainsi que des acides aminés libres comme la proline, l'histidine, la leucine, ou encore la méthionine (APIMONDIA, 2001).

3.5 Lipides

Très faiblement présents, il s'agit majoritairement des stérols (cholestérol libre ou estérifié notamment dans le miel de tournesol), des triglycérides ou des acides gras. Leur présence pourrait être expliquée par les besoins importants du métabolisme des abeilles en lipides (APIMONDIA, 2001).

3.6 Sels minéraux

Leur teneur dépend beaucoup du type de fleurs butinées ainsi que du type de sol sur lequel elles vont pousser, ce qui permet ainsi d'identifier plus facilement l'origine géographique du miel. Les matières minérales ou « cendres » sont classiquement plus nombreuses et abondantes dans les miels polyfloraux foncés comme le miel de forêt. Le potassium en représente à lui seul près de 50%. De plus, de nombreux composés sont également présents comme le calcium, le phosphore, le sodium, le magnésium, le cuivre, le manganèse ou le chlore, ainsi que beaucoup d'autres oligo-éléments (APIMONDIA, 2001).

3.7 Enzymes

Le miel présente une activité enzymatique importante. Ces substances sont issues notamment des sécrétions salivaires des abeilles et comprennent :

- L'invertase ou gluco-invertase : elle provoque l'hydrolyse du saccharose en un mélange équimolaire de glucose (ou dextrose) et de fructose (ou lévulose). Le pouvoir rotatoire lévogyre du fructose étant supérieur au pouvoir rotatoire dextrogyre du glucose, la solution obtenue est lévogyre et porte le nom de sucre inverti.

- Les α et β -amylases : ces enzymes sont responsables de la dégradation de l'amidon en molécules de glucose.
- La glucose oxydase : elle forme de l'acide gluconique et du peroxyde d'hydrogène à partir du glucose.
- Une catalase : elle est responsable de l'inhibition du peroxyde d'hydrogène.
- Une phosphatase (APIMONDIA, 2001).

Toutes ces enzymes sont thermolabiles, leur activité décroît donc en fonction de la température mais aussi du temps et des conditions de stockage. L'indice diastasique (ou activité de l'amylase) est beaucoup utilisé pour évaluer la qualité des miels. Il doit être supérieur à 8 unités « Schade » (CETAM, 2010).

3.8 Micro-organismes

Le miel peut être sujet à des contaminations qui sont la plupart du temps inoffensives. Certaines levures responsables de la fermentation, des moisissures (*Aspergillus*, *Penicillium*), des algues, des bactéries ou encore des spores de champignons peuvent faire partie de la flore mésophile naturelle. Dans de très rares cas cependant, des spores de *Clostridium botulinum* peuvent être identifiées (BECKER, 2003). Après ingestion chez l'enfant, qui a un tube digestif immature, ou après application locale sur une plaie, ces spores peuvent se multiplier et produire une neurotoxine capable de provoquer le botulisme (AFA, 2012). Pour les miels à usage médical, la stérilisation peut être obtenue par une irradiation aux rayons gamma à partir du cobalt-60 à 10 kGy. Ce processus permet d'éliminer tous les agents pathogènes du miel sans pour autant diminuer son activité antibactérienne (BERA, ALMEIDA-MURADIAN et SABATO, 2009). De plus afin d'écartier tout risque de botulisme infantile, on évitera par précaution de donner du miel aux enfants de moins de un an (CDC, 2014).

3.9 Autres composés

➤ Facteurs antibiotiques :

Les propriétés antibactériennes du miel proviennent principalement des « inhibines », dont le peroxyde d'hydrogène produit par la glucose oxydase est la plus connue. Les inhibines dites « non peroxydes » telles que certains facteurs phytochimiques (flavonoïdes, lysozymes, dérivés phénoliques) inhibent également la reproduction des bactéries. La défensine-1, qui joue plutôt un rôle dans le système immunitaire, et le méthylglyoxal (MGO) à dose élevée de

certains miels sont par ailleurs d'autres facteurs antibiotiques importants (KWAKMAN et ZAAT, 2012).

➤ Pigments :

Ces composés vont donner une couleur caractéristique à chaque miel. On trouve parmi eux les caroténoïdes ou les flavonoïdes. Les flavonoïdes (pinocembrine, galangine, quercétine, lutéoline ou kaempférol) font partie du groupe des polyphénols et vont également jouer un rôle d'antioxydant et d'anti-radicalaire (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

➤ Substances aromatiques :

Ces molécules odorantes confèrent au miel tout son arôme et son parfum. Leur composition peut varier au fil du temps : ce sont des mélanges d'alcools, de cétones, d'aldéhydes, de quinones ou encore d'acides (APIMONDIA, 2001).

➤ Grains de pollen :

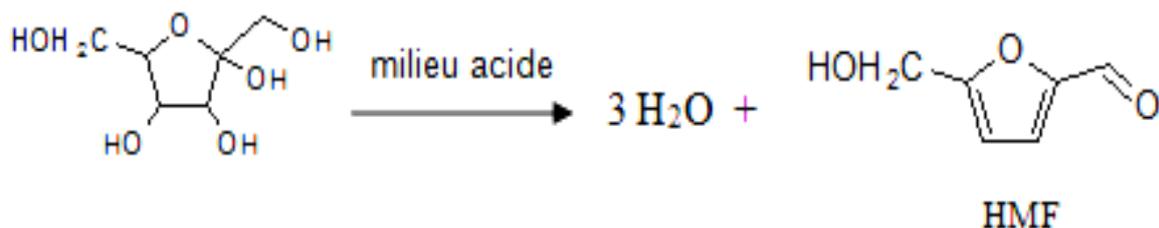
La méliissopalynologie (étude du pollen des miels) permet de renseigner sur l'origine botanique et géographique. Mais un miel n'est jamais monofloral à 100% : il est en effet particulièrement difficile de vérifier que les abeilles ne butinent qu'une seule espèce de fleurs. Ainsi son appellation sera donnée par le type de pollen majoritaire (DOMEREGO, IMBERT et BLANCHARD, 2010) (SCHWEITZER, 2008).

➤ Vitamines :

Le miel en contient très peu. Solubles dans l'eau, elles appartiennent presque exclusivement au groupe B : la thiamine (B1), la riboflavine (B2), la pyridoxine (B6), l'acide pantothénique (B5), l'acide nicotinique (B3), la biotine (B8) et l'acide folique (B9) sont généralement issus du pollen. Il est également possible d'y trouver de la vitamine C (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

➤ Hydroxyméthylfurfural :

Egalement appelé « HMF », ce composé est issu de la transformation du fructose en milieu acide selon la réaction détaillée ci-après. Il se forme lentement au fur et à mesure que le miel vieillit : c'est un « indicateur d'âge ». Une teneur anormalement élevée en HMF peut trahir un stockage prolongé ou un chauffage excessif, tous deux synonymes de dégradation. La teneur en « HMF » doit être en général inférieure à 40 mg/kg (CETAM, 2010).



➤ Polluants :

Même pur, le miel peut contenir des quantités infimes de polluants comme du plomb ou du cadmium. Leur dosage se révèle être un bon indicateur de pollution de l'environnement proche de la ruche. Par ailleurs, il est possible de retrouver des résidus d'antibiotiques utilisés dans le traitement curatif ou préventif des colonies d'abeilles (APIMONDIA, 2001).

Le miel est donc un produit sauvage d'origine à la fois végétale et animale. Impossible à recréer artificiellement, il est composé de plus de 200 substances grâce auxquelles le miel possède de très nombreuses propriétés thérapeutiques, notamment antibactériennes et cicatrisantes, que nous allons étudier par la suite.

4. Propriétés physico-chimiques

4.1 Caractères organoleptiques

La palette de couleur du miel est très large : elle peut aller du blanc ivoire (miel de lavande, de rhododendron), à noire pour les miels les plus minéralisés (miellat de metcalfa) ; en passant par jaune intense (miel de pissenlit), ocre ou brun (miellat, miel de bruyère), parfois teintée de reflets verts (miel de sapin). Sa saveur est sucrée, plus ou moins aromatique et acide. Son odeur est très variable et dépend de l'origine botanique des essences aromatiques (DONADIEU, 1978).

4.2 Viscosité

Tantôt fluides, tantôt solides, les miels ont une viscosité qui dépend de leur teneur en eau, de leur composition chimique ainsi que de la température extérieure (la viscosité diminue au fur et à mesure que la température augmente).

Certains miels possèdent des propriétés particulières. Celui de bruyère callune est par exemple thixotrope : il a le pouvoir de se liquéfier par agitation et de se gélifier au repos. Le

miel d'eucalyptus quant à lui contient une dextrine qui le rend au contraire « dilatant » : il est très liquide au repos mais devient très visqueux par agitation (APIMONDIA, 2001).

4.3 pH

Le miel est acide : son pH varie de 3,2 à 5,5. Il est généralement inférieur à 4 dans le cas des miels de nectar, et supérieur à 5 pour ceux de miellats. Cette propriété est due à la présence d'acides organiques dans le miel tels que l'acide gluconique (JEAN-PROST et LE CONTE, 2005).

4.4 Hygroscopie

Le miel est hygroscopique : il a la capacité d'absorber l'humidité de l'air. En général, la teneur en eau du miel en surface se stabilise à 18% dans une pièce où l'humidité relative est de 60% (CLEMENT, 2011).

4.5 Autres propriétés

Le miel est par ailleurs soluble dans l'eau et l'alcool dilué mais insoluble dans l'éther, le chloroforme ou le benzène. A une température moyenne de 20°C, sa densité est proche de 1,42. Sa conductibilité électrique peut varier de manière importante en fonction de sa teneur en eau ou en matières minérales (les miellats conduisent donc mieux le courant). Le miel est cependant un mauvais conducteur thermique. Enfin en ce qui concerne leur pouvoir rotatoire, les miels sont en majorité lévogyres (DONADIEU, 1978).

5. Vieillessement et conservation

Le miel n'est malheureusement pas éternel. Il vieillit et au contraire du vin, il ne se bonifie pas avec l'âge. C'est un produit périssable qui peut subir au fil du temps de nombreuses dégradations.

5.1 Fermentation

Sous l'influence d'une température favorable (supérieure à 20°C), lorsque sa teneur en eau dépasse la valeur des 18% ou bien s'il est récolté trop tôt, le miel peut fermenter sous

l'action des levures. La pasteurisation, qui consiste en un chauffage puissant suivi d'un refroidissement brutal, empêche ce phénomène. Mais ce traitement est à éviter au maximum puisqu'il dénature les composants du miel et notamment les enzymes qui sont thermolabiles (CLEMENT, 2011).

5.2 Cristallisation

Le miel est un produit naturel vivant saturé en sucres et donc instable. La cristallisation est un phénomène naturel qui repose sur la tendance des sucres (en particulier le glucose) à se transformer en petits cristaux solides sous l'influence d'agents déclencheurs (grains de pollen, poussières ou cristaux de glucose). La vitesse de cristallisation dépend de la composition en sucres (elle augmente avec le rapport glucose/fructose), de la teneur en eau, de la température et de la viscosité. Plus elle est rapide, plus les cristaux seront fins et meilleure sera la structure du miel. Pour obtenir un produit de qualité, les apiculteurs ont mis au point la technique « d'ensemencement » : ils utilisent un miel à très fine cristallisation qui servira alors d'amorce. Un chauffage doux permet par ailleurs de faire refondre les cristaux (CLEMENT, 2011) (APIMONDIA, 2001).

D'autres altérations peuvent avoir lieu au cours du vieillissement du miel telle qu'une accentuation de sa coloration, une acidification, un accroissement de sa concentration d'HMF ou encore une diminution de celle en enzymes.

5.3 Conservation

Pour une conservation optimale du miel, son conditionnement doit répondre à des exigences particulières qui découlent des propriétés vues précédemment : il doit donc être de préférence en verre ou en matière plastique neutre, parfaitement hermétique et bien rempli. Le miel se conserve dans un endroit sec puisqu'il est hygroscopique, à température ambiante stable (température optimale de 14°C) et à l'abri de la lumière. Dans ces conditions, il pourra se garder pendant de nombreux mois. Cependant pour bénéficier de toutes ses propriétés thérapeutiques et gustatives, il est recommandé de le consommer dans l'année (DONADIEU, 1978).

PARTIE II :

INTÉRÊTS DU MIEL DANS LA

CICATRISATION DES PLAIES

Outre ses propriétés nutritionnelles, énergisantes, laxatives douces, émollientes ou encore adoucissantes, l'usage du miel dans le traitement des plaies infectées est reconnu depuis l'Antiquité. Néanmoins ce n'est seulement qu'à partir du 20^{ème} siècle que les recherches sur le miel se sont développées : en Allemagne dans les années 1930, les professeurs Zaïss et Krunitz ont soigné des milliers de plaies au miel sans aucune désinfection préalable. Pourtant à la fin de la seconde guerre mondiale, ce noble produit tombe peu à peu dans l'oubli avec l'avènement de molécules innovantes telles que les antibiotiques, et cela malgré son abondante bibliographie répertoriant l'ensemble de ses propriétés thérapeutiques. Plus tard en 1970, le professeur Cavanagh rapporte la cicatrisation rapide de vulvectomies en chirurgie gynécologique grâce au miel.

Mais à l'aube du 21^{ème} siècle, l'antibiothérapie excessive commence à trouver ses limites suite à l'émergence de souches bactériennes résistantes. La médecine stagne. Cependant des études *in vitro* ainsi que des études cliniques de plus en plus nombreuses prouvant les remarquables pouvoirs antibactériens, cicatrisants et anti-inflammatoires du miel sur tous types de plaies commencent à redonner à cette précieuse denrée la place que nos ancêtres lui avaient autrefois attribuée.

1. Propriétés antibactériennes

L'activité antimicrobienne du miel a déjà été démontrée par l'intermédiaire des multiples recherches réalisées au cours de ces dernières décennies : le peroxyde d'hydrogène ou encore l'osmolarité sont ainsi des éléments bien caractérisés à ce jour. Cependant quelques modalités restent à éclaircir. Les composés du miel n'ont pas été tous identifiés et certains tardent encore à être connus.

Après la découverte en 2006 du méthylglyoxal (MGO) présent notamment dans le miel de manuka par le professeur HENLE, c'est plus récemment en 2010 qu'une étude néerlandaise a enfin réussi à élucider les mystères de son action bactéricide et bactériostatique. Ces chercheurs ont testé *in vitro* un miel de qualité médicale (REVAMIL[®]) à l'aide de toute une panoplie de bactéries : *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamases à large spectre, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ciprofloxacine et *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine. Ces dernières ont toutes été tuées par 10 à 20% de miel v/v (soit 1 à 2 millilitres de miel pour 10 millilitres de bactéries), contre 40% dans le cas d'une solution sucrée de miel équivalente. Les chercheurs ont ensuite mis au point une nouvelle technique de neutralisation successive des composants individuels du miel, dans l'optique d'identifier le ou les facteurs

responsables de son effet contre les bactéries. Ainsi après neutralisation enzymatique du peroxyde d'hydrogène et du MGO déjà connus, le miel a su garder une activité antimicrobienne substantielle contre *Bacillus subtilis*, ce qui laisse supposer l'implication d'une molécule supplémentaire : la défensine-1. La neutralisation combinée cette fois du peroxyde d'hydrogène, du MGO et de la défensine-1 diminue presque totalement la capacité du miel à tuer les bactéries. La défensine serait donc à l'origine de la majorité des propriétés antibactériennes du miel. Enfin pour terminer, l'ajustement du pH de 3,3 à 7 a permis de réduire l'activité du miel à celle d'une solution de sucre simple (KWAKMAN, TE VELDE, DE BOER et al., 2010).

Cette étude prouve que le pouvoir antibactérien du miel provient essentiellement de cinq facteurs : les sucres et leur pouvoir osmotique, le peroxyde d'hydrogène, le méthylglyoxal, la défensine-1 et le pH. A cela s'ajoute des composants moins connus à ce jour : les inhibines dites « non peroxydes ».

1.1 Propriétés physiques

1.1.1 Osmolarité et viscosité

Le miel est une solution hypertonique saturée en monosaccharides tels que le glucose et le fructose. Par effet osmotique, les molécules de sucres vont donc interagir avec les molécules d'eau, laissant ainsi très peu d'eau disponible pour la survie des bactéries. Cette « eau libre » est mesurée selon l'activité hydrique « aw », valeur comprise dans le miel entre 0,56 et 0,62. Plus l'activité de l'eau est élevée, plus la quantité d'eau libre disponible est importante. Or, la plupart des souches bactériennes voient leur croissance stoppée pour une « aw » comprise entre 0,94 et 0,99 : elles ne peuvent donc pas se développer dans un miel mûr. Néanmoins, les champignons sont plus tolérants (MOLAN, 1992). Cette déshydratation provoque également la lyse de la membrane des bactéries, aboutissant à l'inhibition de leur croissance puis à leur mort. Cependant à osmolarité équivalente, les miels classiques conservent une bien meilleure efficacité par rapport aux simples solutions sucrées : leur action bactéricide par exemple sur des staphylocoques à coagulase négative est huit fois plus puissante (FRENCH, COOPER, et MOLAN, 2005). Ceci prouve donc l'implication d'autres facteurs pouvant provenir de l'abeille elle-même, ou encore de la source florale.

Par ailleurs, la viscosité du miel lui permet parallèlement de former une barrière protectrice au niveau de la plaie, prévenant ainsi la formation de biofilms fréquemment à l'origine d'infections diverses (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

1.1.2 pH acide

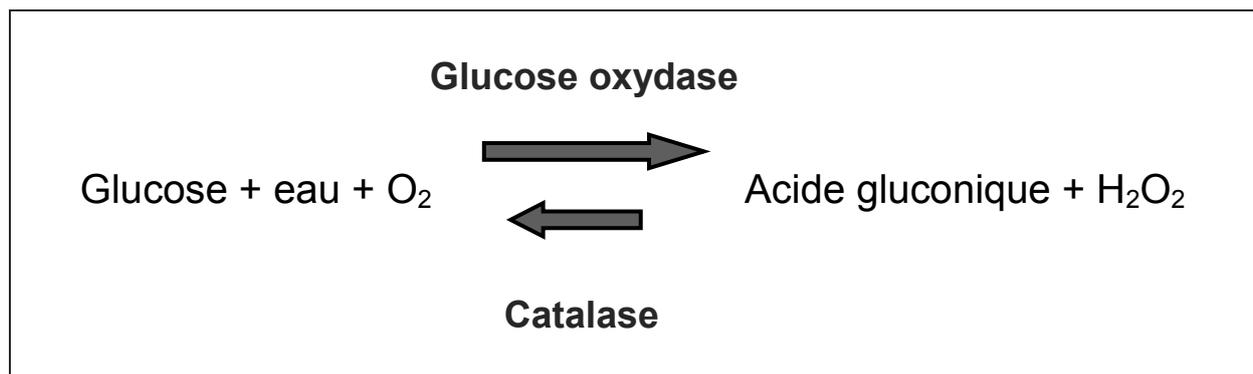
L'acide gluconique est produit à partir du glucose grâce à l'enzyme glucose oxydase. C'est ce composé en équilibre avec sa forme cyclique (gluconolactone) qui va être majoritairement responsable du pH acide du miel, généralement compris entre 3,2 et 4,5. Ce milieu acide est défavorable au développement de certaines bactéries pathogènes telles que *Escherichia coli* (qui ne croît qu'à partir d'un pH supérieur à 4,3), *Salmonella* (pH supérieur à 4), *Pseudomonas aeruginosa* (pH supérieur à 4,4), *Streptococcus pyogenes* (pH supérieur à 4,5), *Corynebacterium diphtheriae* ou encore *Bacillus cereus* (APIMONDIA, 2001) (MOLAN, 1992).

1.2 Propriétés chimiques

1.2.1 Le peroxyde d'hydrogène : inhibine dite « peroxyde »

C'est en 1962 que J.W. WHITE a réussi à identifier le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), encore appelé eau oxygénée. Cette substance était considérée à cette époque comme la principale « inhibine » du miel et on lui attribuait toutes ses propriétés antibactériennes. Elle est produite à partir de la glucose oxydase, enzyme qui catalyse l'oxydation du glucose pour former du peroxyde d'hydrogène et de l'acide gluconique (WHITE, SUBERS, et SCHEPARTZ, 1963).

La réaction est la suivante :



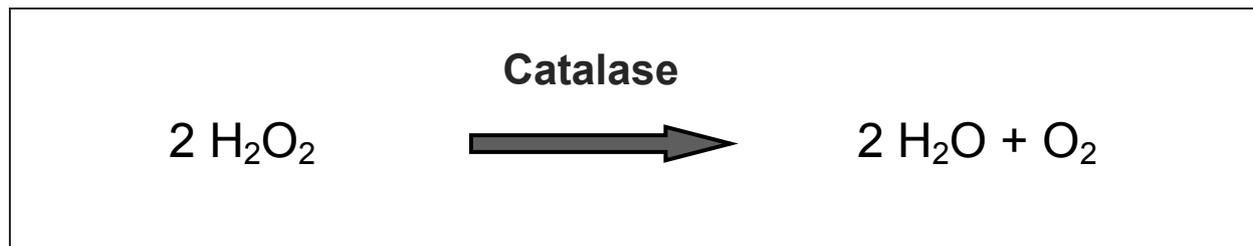
L'eau oxygénée ainsi synthétisée a une double origine : végétale, puisque le glucose provient du nectar butiné, et animale car la glucose oxydase est sécrétée par l'intermédiaire des glandes hypopharyngiennes de l'abeille lors de la transformation du nectar en miel (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

En 2006, K. BRUDZYNSKI a prouvé que la production de peroxyde était directement corrélée à l'activité antibactérienne du miel, et qu'elle en représentait de ce fait un important facteur prédictif (BRUDZYNSKI, 2006). Mais ce n'est que récemment que ce mécanisme a été entièrement élucidé. Le peroxyde d'hydrogène étant faiblement oxydant, il nécessiterait par conséquent une teneur élevée pour exercer son action antiseptique. Pourtant même à de faibles concentrations, le miel arrive à inhiber efficacement la croissance des bactéries. Une étude a prouvé que les propriétés antibactériennes vis-à-vis des souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline et d'*Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine résultent en fait de la génération de radicaux hydroxyles grâce aux ions ferreux qui réagissent avec l'eau oxygénée lors de la réaction de Fenton. Les radicaux ainsi formés sont de très puissants oxydants cytotoxiques capables de dégrader les brins d'ADN bactériens (BRUDZYNSKI et LANNIGAN, 2012).

Par ailleurs, la réaction d'oxydation menée par la glucose oxydase n'est active qu'en présence d'eau. La synthèse de peroxyde d'hydrogène est donc intensifiée dans un miel dilué, comme c'est le cas notamment au contact des exsudats d'une plaie. Au contraire, elle sera bloquée dans un miel « mûr » mais pourra être toutefois réactivée par dilution (BOGDANOV et BLUMER, 2001). En effet après dilution, la production d' H_2O_2 pourrait augmenter d'un facteur 2500 à 50000 en une heure (WHITE, SUBERS et SCHEPARTZ, 1963). Néanmoins cette concentration demeure faible, environ 1000 fois inférieure à celle d'une solution d'eau oxygénée à 3% (MOLAN, 1999). Cependant, lors de l'application locale de miel sur les plaies, la libération de peroxyde s'effectue de manière lente, prolongée et régulière pendant au moins 24 heures. La teneur en eau oxygénée est donc suffisamment haute pour exercer son action antiseptique, mais suffisamment faible pour ne pas provoquer de dommages cellulaires ou d'altérations tissulaires. Ainsi son pouvoir désinfectant à l'intérieur du miel sera bien meilleur par rapport à une utilisation seule dans une solution antiseptique (ASSIE, 2004). Au sein de la ruche, cette transformation complexe permettrait de protéger le miel immature encore trop liquide et de le stériliser jusqu'à ce que sa maturation soit achevée.

A l'inverse de la glucose oxydase qui produit du peroxyde d'hydrogène, la catalase est une enzyme qui va l'éliminer par une réaction de dismutation aboutissant à la synthèse de molécules d'eau et à un dégagement de dioxygène. La catalase n'est cependant active qu'à de hautes concentrations en eau oxygénée. La teneur en peroxyde dépendra donc directement de l'activité de ces deux enzymes (ASSIE, 2004).

Par ailleurs, la production d' H_2O_2 peut être ralentie par d'autres facteurs tels que la chaleur ou la lumière, puisque rappelons-nous, la glucose oxydase est thermolabile et photosensible.



1.2.2 Facteurs dits « non peroxydes »

Le peroxyde d'hydrogène a été longtemps considéré comme principal agent antiseptique du miel et souvent associé à tort au terme général d'« inhibine ». De plus, rappelons qu'il n'est présent qu'à de faibles concentrations et cela uniquement dans les miels dilués. Des chercheurs ont démontré plus tard que l'activité bactéricide du miel n'était pas imputable à ce seul composé, puisqu'elle persistait dans des miels « mûrs » malgré une exposition à la lumière, à la chaleur ou malgré la neutralisation du peroxyde par une catalase. Ces résultats prouvent donc l'implication d'autres substances bactéricides. Ainsi, les concepts d'activités antibactériennes « non peroxydiques » puis de facteurs « non peroxydes » ont été créés.

1.2.2.1 Défensine-1

Comme nous l'avons vu précédemment, la neutralisation successive des différents composés bactéricides déjà connus du miel a permis à des chercheurs de conclure que la défensine-1 était responsable de la grande majorité des propriétés antibactériennes du miel (KWAKMAN, TE VELDE, DE BOER et al., 2010).

Également appelée « royalisine », la défensine-1 est une protéine qui a été en premier lieu découverte dans la gelée royale et dans l'hémolymphe des abeilles. Semblable aux défensines humaines, petits peptides antimicrobiens naturels à large spectre, elle est sécrétée chez les abeilles par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires pour ensuite être directement rajoutée au miel. Avec d'autres peptides antibiotiques (hymenoptaecin, apidaecine et abaecine), la défensine-1 contribue aux défenses immunitaires et notamment à l'immunité innée des insectes. Chez l'abeille domestique, elle participe à la résistance des colonies et à la protection du couvain face aux agressions de la plupart des micro-organismes présents dans l'environnement de la ruche. En effet, elle exerce une action bactéricide sur de nombreux germes Gram positif tels que *Bacillus subtilis* ou *Staphylococcus aureus* mais également sur *Paenibacillus larvae*, agent pathogène responsable d'une maladie très contagieuse touchant le couvain de la colonie d'abeilles : la loque américaine (KWAKMAN et ZAAT, 2012) (BACHANOVA, KLAUDINY, KOPERNICKY et al., 2002).

1.2.2.2 Inhibines dites « non peroxydes »

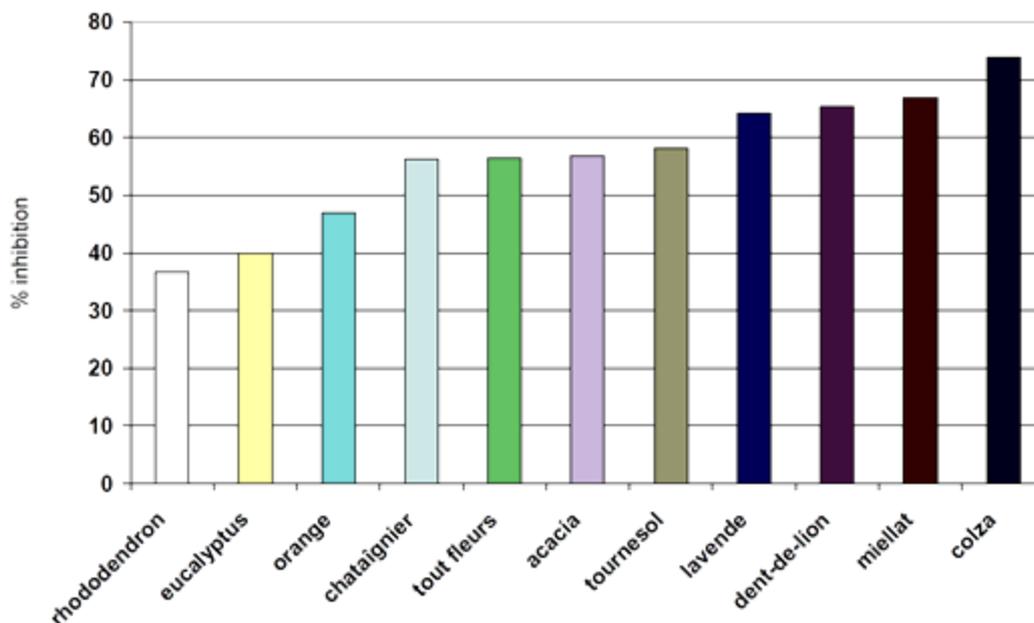
Ces inhibines ne sont pas produites par l'enzyme glucose oxydase à l'inverse du peroxyde d'hydrogène, mais elles exercent la même fonction qui est de ralentir ou inhiber la croissance des bactéries. Des chercheurs ont réussi à séparer ces substances chimiques antibiotiques en quatre groupes : d'abord les substances volatiles (10%) ont été retirées par distillation sous vide, puis les neutres (21%) grâce à une chromatographie sur colonne spécifique. Les acides (45%), qui ont le pouvoir antimicrobien le plus marqué, ont enfin été séparés des bases (24%). La diminution de l'activité antibactérienne non peroxyde suite au retrait de chaque composé a été révélatrice de leur pouvoir antibiotique (BOGDANOV et BLUMER, 2001). Parmi ces inhibines, on compte des lysozymes, des flavonoïdes, des dérivés phénoliques ou encore des acides aromatiques, tous encore mal caractérisés (UNAF, 2012). Malgré leur faible sensibilité à la lumière, à la chaleur ou à la durée de stockage, ces molécules sont encore malheureusement sous-estimées.

Mais d'où proviennent ces inhibines « non peroxydes » ? En fait, ce sont majoritairement des substances phytochimiques issues de la source mellifère. L'origine botanique et géographique influence grandement leur composition et permet donc de déterminer en partie les propriétés antibactériennes de chaque miel. Ainsi le miel de bruyère contient de la myricétine et celui de callune de l'acide ellagique. Le miel de tournesol est quant à lui plutôt riche en flavonoïdes tels que la quercétine et la pinocembrine. Toutes ces substances sont bactéricides, anti-inflammatoires ou encore antioxydantes. Concernant les propriétés antiseptiques du miel de thym, elles sont dues à la présence de thymol, carvacrol, linalol, thuyanol, alpha terpinéol, géraniol ou paracymène. Les miels à dominance carvacrol ou thymol seront plutôt bactéricides, antifongiques mais très caustiques, tandis que ceux à dominance linalol, géraniol ou thuyanol auront une meilleure tolérance cutanée mais seront moins actifs (UNAF, 2012). Par ailleurs, un facteur « non peroxyde » très important a été identifié dans le miel particulier de manuka : le méthylglyoxal.

Une étude a permis de mesurer et de comparer l'activité antibactérienne sur *Staphylococcus aureus* de onze miels d'origine botanique différente (voir tableau 1). Les résultats démontrent bien que l'intensité de l'effet est variable d'un miel à l'autre : la meilleure efficacité revient ici au miel de colza (BOGDANOV et BLUMER, 2001).

Parallèlement, la contribution des abeilles aux propriétés antibactériennes non peroxydiques du miel a été prouvée : en effet le miel issu d'un nourrissage au sirop de sucre présente une activité proche de celle d'un miel de nectar (BOGDANOV et BLUMER, 2001).

Tableau 1: Activité antibactérienne de différents miels sur *Staphylococcus aureus* (BOGDANOV et BLUMER, 2001)



1.2.2.3 Méthylglyoxal (MGO)

C'est au professeur HENLE que l'on doit en 2006 la mise en évidence d'une molécule contenue dans le miel de manuka à des niveaux exceptionnellement élevés, mais également dans tous les aliments très riches en sucres : le méthylglyoxal. Le MGO y est en effet présent à une concentration pouvant dépasser les 800 mg/kg alors que dans les miels dits « classiques » elle atteint difficilement les 10 mg/kg. Le manuka ou *Leptospermum scoparium* est un petit arbuste de la famille des myrtacées très répandu en Nouvelle-Zélande. Il fait l'objet à lui seul de multiples recherches menées par le professeur Molan à l'université de Waikato. Le MGO est synthétisé lors du stockage du miel par conversion du dihydroxyacétone, composé naturellement présent dans le nectar des fleurs de manuka (GARDENAL, 2013).

Le miel de manuka est réputé pour sa puissante propriété antibactérienne « non peroxyde », fortement corrélée avec sa teneur en méthylglyoxal. En effet il a été observé qu'après ajout de catalase, le miel a su conserver une activité microbienne conséquente (ALLEN, MOLAN et REID, 1991). Mais la connaissance d'autres éventuels facteurs ainsi que leur contribution à l'action bactéricide du miel de manuka reste encore incomplète. Néanmoins une étude a prouvé que la neutralisation du MGO abolissait l'activité contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, réduisait plus ou moins fortement celle contre *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas aeruginosa* mais n'avait aucun impact sur l'inhibition d'*Escherichia Coli*.

Comme l'illustre ce résultat, et malgré le fait que le SARM soit totalement inhibé par le MGO, nous pouvons en conclure que ce composé n'est pas entièrement responsable du pouvoir antibactérien non peroxyde du miel de manuka (KWAKMAN, TE VELDE, ZAAT et al., 2011). Il contiendrait également certains facteurs phytochimiques tels que du pinene, du caryophyllene, du linalol, de l'humulene, de la leptospermone ou encore du géraniol (UNAF, 2012). Pour permettre d'évaluer et de quantifier ce potentiel non peroxydasique à des fins commerciales, un indice a été créé : l'UMF (Unique Manuka Factor). L'échelle établie correspond à la concentration de phénol d'activité équivalente au miel sur *Staphylococcus aureus*. A partir d'un UMF supérieur à 15, c'est-à-dire à partir d'une activité antibactérienne sur *Staphylococcus* équivalente à une solution de phénol à 15%, le miel est considéré comme hautement bactéricide (HOYET, 2005). En France, on parle d'Indice d'Activité Antibactérienne (IAA).

1.2.3 Rôle des bactéries lactiques

Les chercheurs de l'université de Lund et de l'université Sophiahemmet en Suède ont récemment émis une autre hypothèse quant aux propriétés antiseptiques du miel : ils ont pu identifier un groupe unique de 13 souches de bactéries lactiques (LAB) appartenant au genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Vivant en parfaite symbiose dans le jabot des abeilles, ces bactéries assurent leur bonne santé gastro-intestinale. Ces LAB se révèlent par ailleurs être de puissantes substances antibactériennes puisqu'elles sont destinées à protéger leurs hôtes des agents pathogènes extérieurs et à empêcher leur intrusion dans la ruche. *In vitro* en laboratoire, elles inhibent la croissance de nombreux germes résistants aux antibiotiques fréquemment rencontrés dans les plaies infectées tels que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, *Pseudomonas aeruginosa* ou encore *Enterococcus* résistant à la vancomycine (ERV). En effet, ces LAB sont capables de produire une importante quantité de métabolites bioactifs bactéricides : elles synthétisent toutes à des concentrations plus ou moins variables des acides organiques (acide lactique, acide formique et acide acétique) et des substances volatiles (benzène, éthylbenzène, xylène, toluène, octane ou nonane), mais seulement cinq d'entre elles parviennent à former du peroxyde d'hydrogène (voir tableau 2). En outre, certaines LAB seraient à l'origine de divers acides gras libres, de protéines et du 2-heptanone, analgésique naturel.

Cette étude a également démontré que les bactéries lactiques étaient capables de conserver leur capacité à former des biofilms, permettant alors de créer au niveau des plaies une barrière contre l'introduction d'agents pathogènes. Ainsi l'activité antiseptique de l'ensemble de ces substances, d'autant plus efficace si les 13 souches sont utilisées conjointement, se révèle équivalente voire supérieure aux antibiotiques classiques constitués d'une seule

molécule active. Malheureusement, ces LAB ne sont présentes uniquement dans le miel frais pendant quelques semaines. On ne peut donc pas les trouver dans les miels de commerce (OLOFSSON, BUTLER, MARKOWICZ et al., 2014).

Tableau 2: Substances bioactives produites par les bactéries lactiques (OLOFSSON, BUTLER, MARKOWICZ et al., 2014)

Genus	Strain	Acetic acid	Formic acid	Lactic	H ₂ O ₂	Benzene	Toluene	Octane	Ethylbenzene	Xylene	Nonane
<i>Lactobacillus</i>	Fhon2	>263	>17	680		0.0045	0.004	0.0	0.0022	0.39	0.0
<i>Lactobacillus</i>	Fhon13	>327	>28	600		0.0018	0.008	0.0	0.031	0.29	0.0068
<i>Lactobacillus</i>	Hma11	>306	>16	500	+	0.0005	0.036	0.027	0.0	0.23	0.0127
<i>Lactobacillus</i>	Hon2	>290	>16	770		0.001	0.045	0.049	0.0004	0.28	0.02
<i>Lactobacillus</i>	Bin4	161.8	9.3	600		0.074	0.0	0.0	0.017	0.01	0.0
<i>Lactobacillus</i>	Hma2	>271	>16	710	+	0.0003	0.057	0.049	0.0	0.25	0.0127
<i>Lactobacillus</i>	Bma5	>267	>16	900	+	0.0004	0.046	0.059	0.004	0.28	0.0163
<i>Lactobacillus</i>	Hma8	206.4	12.7	1060	+	0.0008	0.07	0.049	0.0005	0.24	0.02
<i>Lactobacillus</i>	Biut2	>258	>14	950	+	0.0006	0.036	0.039	0.0004	0.26	0.0159
<i>Bifidobacterium</i>	Bin2	>302	>20	260		0.0002	0.040	0.369	0.003	0.27	0.0147
<i>Bifidobacterium</i>	Bin7	>297	>25	420		0.009	0.045	0.579	0.004	0.25	0.02
<i>Bifidobacterium</i>	Hma3	>294	>20	220		0.0014	0.040	0.559	0.004	0.26	0.02
<i>Bifidobacterium</i>	Bma6	208.2	13.0	260		0.0005	0.0	0.419	0.003	0.01	0.0
Summation	All 13 LAB	>3451	>223	7930		0.094	0.427	2.198	0.0695	3.011	0.1594

*The table depicts organic acids (lactic-, acetic- and formic acids), hydrogen peroxide (H₂O₂) and volatiles (benzene, toluene, *n*-octane, ethylbenzene, xylene and *n*-nonane). The depicted amounts refer to microgram per sample and '+' refers to a positive reaction.

1.2.4 Rôle des glycoprotéines (GPs)

Très récemment, K. BRUDZYNSKI et C. SJAARDA ont réussi à identifier la paroi cellulaire des bactéries comme étant la cible de certains composés antimicrobiens présents dans le miel. Leur hypothèse était basée au départ sur le fait que le miel, produit issu d'un mélange unique de composés chimiques d'origine à la fois animale et végétale, pouvait vraisemblablement acquérir les éléments d'un système immunitaire inné opérant chez les abeilles et les plantes. Sachant que la plupart des substances antibactériennes responsables de la résistance aux maladies sont des protéines glycosylées, leur recherche s'est donc orientée dans ce sens.

Pour l'identification de ces glycoprotéines, ces chercheurs ont utilisé une chromatographie sur concanavaline A. La concanavaline est une lectine qui se lie spécifiquement aux N-glycanes à haute teneur en mannose. Ce procédé a ainsi permis de séparer les GPs portant des structures complexes de mannose des autres protéines contenues dans le miel. Il a ensuite été prouvé que ces GPs capturées possédaient une puissante action à la fois bactéricide et inhibitrice sur la croissance cellulaire. Ces GPs avaient en effet la capacité de se lier spécifiquement et de s'agglutiner aux cellules microbiennes, perturbant de ce fait leur

paroi cellulaire. Les glycoprotéines ont augmenté de surcroît la perméabilité de la membrane externe des bactéries et détruit la couche de lipopolysaccharides, altérant de ce fait la paroi cellulaire. L'analyse de ces GPs par spectrométrie de masse a enfin révélé une identité de séquence avec la protéine majeure de la gelée royale 1 (MRJP-1), précurseur qui abrite 3 peptides antimicrobiens : la jellein 1, 2 et 4. La MRJP-1 est une protéine omniprésente dans tous les types de miels. Elle est impliquée dans plusieurs fonctions cellulaires mais elle n'avait jusque-là jamais été liée à une quelconque activité antibactérienne. Ces résultats indiquent par conséquent que les GPs isolées du miel agissent selon deux fonctionnalités bien distinctes. La présence de structures à haute teneur en mannose ciblant spécifiquement et agglutinant les cellules bactériennes explique d'abord l'activité « like-lectine » de la MRJP-1, tandis que les peptides antimicrobiens qu'elle contient (jelleins) sont quant à eux responsables de l'augmentation de la perméabilité membranaire et des altérations de la paroi bactérienne. L'activité bactéricide et bactériostatique de la glycoprotéine MRJP-1 est de plus directement corrélée à l'activité antimicrobienne globale du miel, ce qui suggère que cette substance y possède un rôle primordial (BRUDZYNSKI et SJAARDA, 2015).

1.3 Spectre antibactérien

Les miels, de par leurs compositions inconstantes, possèdent des activités antibactériennes qui leur sont propres. Au laboratoire départemental d'analyses et de recherche de la Haute-Vienne, des antibiogrammes sont réalisés afin d'étudier la sensibilité de plusieurs souches bactériennes telles que *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, vis à vis de miels d'origine botanique différente. Pour cela, les miels ciblés sont déposés dans des boîtes de Pétri en présence des cultures de bactéries dans le but d'examiner leurs impacts directs sur le développement ou la survie des colonies microbiennes. Si le test fonctionne bien, des zones d'inhibition de croissance se forment sur la gélose. On peut ainsi en déduire que la bactérie est « sensible » au(x) miel(s) testé(s) si le diamètre de la zone est supérieur à 12 millimètres, « modérément sensible » si le diamètre est compris entre 6 et 11 millimètres, ou bien « résistante » s'il est inférieur à 5 millimètres.

Dans cet antibiogramme (voir tableau 3), les résultats prouvent que les miels de colza, de lavande et de thym sont tous modérément sensibles ou sensibles aux bactéries testées. Au vu des différents diamètres d'inhibition, c'est le miel de thym qui présente ici la meilleure efficacité antimicrobienne (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

Tableau 3: Détermination de l'activité antibactérienne de différents miels (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013)

Types de miels	pH	Moyennes des diamètres de destruction des germes en mm			
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Colza	3,4	7,77	8,91	7,52	9,17
Lavande	3,2	9,92	10,72	9,29	12,08
Thym	3,6	11,66	12,20	12,22	12,71

Dans l'optique de garantir l'innocuité de l'application locale de miel directement sur des plaies et d'obtenir une efficacité optimale vis à vis des différentes souches bactériennes, de multiples travaux ont été réalisés afin d'établir un spectre antibactérien de référence. Ainsi, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* sont les espèces les plus sensibles, tandis que *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, ou encore *Pseudomonas aeruginosa* le sont moins (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

Dans cette partie, nous avons donc prouvé que l'activité antibactérienne du miel était plurifactorielle : l'osmolarité, le pH, le système peroxyde, le méthylglyoxal, la défensine-1, les composés phytochimiques, les bactéries lactiques ou encore la MRJP-1 sont autant de facteurs qui peuvent être mutuellement dépendants ou qui peuvent agir ensemble de manière additive ou synergique. De ce fait, le miel est ainsi capable d'inhiber le développement d'un large spectre de bactéries pathogènes, sans que ces dernières ne puissent y acquérir de résistance. Là réside tout l'intérêt du traitement des plaies infectées par le miel. Malgré tout, certains secrets quant au mécanisme biochimique exact de cet incroyable pouvoir antibiotique restent encore à élucider.

2. Propriétés cicatrisantes

La cicatrisation est un phénomène très complexe faisant intervenir une multitude de cellules, de composants inflammatoires et de médiateurs solubles (cytokines) qui communiquent et interagissent ensemble pour aboutir à la reconstitution d'un tissu lésé. Il s'agit d'un processus dynamique continu qui s'articule généralement en plusieurs étapes successives pouvant se chevaucher à la fois dans le temps et l'espace.

Encore trop méconnu du corps médical, le miel est pourtant réputé et utilisé depuis des millénaires dans la prise en charge d'un grand nombre de types de plaies. Actif sur toutes les phases de la cicatrisation, ce produit noble représente aujourd'hui une véritable opportunité dans le traitement des plaies compliquées ou réfractaires aux autres thérapeutiques. Après un bref rappel sur la dynamique de la réparation tissulaire, nous nous pencherons sur le rôle et l'intérêt du miel dans la cicatrisation.

2.1 Rappel sur la dynamique de la cicatrisation

2.1.1 Phase de détersion

Cette phase vasculaire et inflammatoire a pour but de stopper le saignement, d'éliminer les divers débris tissulaires et d'assurer une défense locale contre les infections. Elle dure en général entre 2 et 4 jours.

➤ Phase vasculaire :

Cette phase est caractérisée par une hémostase immédiate et constitue la première étape du processus de cicatrisation. La rupture de la paroi vasculaire entraîne une vasoconstriction transitoire et l'extravasation de divers éléments sanguins, comme les plaquettes. Leur adhésion et leur agrégation aboutit à la synthèse d'un caillot fibrino-plaquettaire qui forme une sorte de « croûte » éphémère protectrice. Ce thrombus exerce d'une part une action hémostatique et constitue d'autre part une matrice provisoire pour la migration des cellules pro-inflammatoires, des cellules endothéliales mais aussi des fibroblastes.

De surcroît, les plaquettes vont s'activer. Leur dégranulation permet le relargage d'une multitude de médiateurs chimiques tels que des facteurs de croissance (le *platelet derived growth factor* (PDGF), le *transforming growth factor* (TGF) et le *fibroblast growth factor* (FGF)) ou des facteurs chimiotactiques qui vont assurer le recrutement de substances inflammatoires.

➤ Phase inflammatoire :

Cette étape est caractérisée par une vasodilatation, succédant ainsi à la vasoconstriction immédiate nécessaire à l'hémostase de la phase vasculaire. Avec l'aide des facteurs plaquettaires sécrétés précédemment, elle permet l'afflux de cellules inflammatoires telles que les polynucléaires neutrophiles et les monocytes qui vont ainsi être attirés dans la zone cicatricielle. Les polynucléaires arrivent en premier sur les lieux : ils y assurent non seulement une détergence non spécifique en libérant des enzymes protéolytiques (élastases, collagénases) et de l'oxyde nitrique, mais également une action anti-infectieuse locale spécifique. Les monocytes eux, se différencient en macrophages au niveau de la plaie où ils exercent leur rôle anti-infectieux grâce à leur capacité de phagocytose sur les polynucléaires neutrophiles. En outre, ils sont responsables de la synthèse de nombreuses cytokines (l'*epidermal growth factor* (EGF), le TGF, le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), le *tumor necrosis factor* (TNF), le *fibroblast growth factor* (FGF), l'*interleukine-1* (IL-1) ou l'*insulin growth factor-1* (IGF-1)) qui permettent d'amplifier la réponse inflammatoire et de stimuler la production du tissu de granulation. A la fin de cette phase la plaie est propre, exempte de toute bactérie ou débris cellulaire.

2.1.2 Phase de prolifération

➤ Formation du tissu de granulation :

C'est lors de cette phase de « bourgeonnement » que se forme le nouveau tissu de granulation. Cette étape est orchestrée par les différents facteurs de croissance présents dans la zone cicatricielle et s'opère classiquement en 3 stades. Dans un premier temps on observe la prolifération des fibroblastes qui migrent des bords de la plaie vers l'intérieur en se servant de la matrice provisoire conçue lors de la phase vasculaire comme support, tout en créant un réseau tridimensionnel. Dans un second temps, ces fibroblastes synthétisent et remodelent une nouvelle matrice extracellulaire (MEC) composée essentiellement de fibres de collagène de type III. Enfin pour terminer une néoangiogenèse se met en place, déclenchée par la migration et la réorganisation des cellules endothéliales à partir des vaisseaux sains les plus proches : ce processus donne alors naissance à un nouveau réseau vasculaire indifférencié. C'est à ce moment précis que les bourgeons charnus constitués à la fois de fibroblastes, d'un infiltrat inflammatoire, de fibrine et des néo-vaisseaux se forment et permettent le comblement progressif de la perte de substance. En outre en fin de phase, l'évolution de certains fibroblastes en myofibroblastes assure la contraction de la plaie permettant dès lors le rapprochement progressif de ses berges.

➤ Epithélialisation :

L'épithélialisation – ou épidermisation – est l'étape finale du processus de cicatrisation durant laquelle le tissu de granulation (ou tissu de bourgeonnement) se transforme progressivement en tissu cicatriciel sous l'action des myofibroblastes afin de conduire à la fermeture de la plaie. Sous l'influence des facteurs de croissance synthétisés par les cellules endothéliales ou les fibroblastes (TGF, FGF, EGF, KGF ou le *keratinocyte growth factor* (KGF)), les kératinocytes vont se multiplier et migrer en s'orientant sur les fibres de collagène de manière centripète, c'est-à-dire des berges vers le centre de la zone cicatricielle. Une fois que la plaie est recouverte par une monocouche de kératinocytes, les cellules arrêtent leur migration et vont se différencier pour donner naissance à un nouvel épithélium stratifié. L'apparition des autres cellules de l'épiderme (mélanocytes) est plus tardive.

Tableau 4: Types de cytokines impliquées dans la cicatrisation et leurs actions (SOOD, OMAR, PAI et al., 2012)

Name	Abbreviation	Class	Produced by	Action
Interleukins 1, 6, 8	IL1, IL6, IL8	Cytokines	Macrophages, keratinocytes	Proinflammatory; recruit fibroblasts and keratinocytes
Tumor necrosis factor alpha	TNF- α	Cytokine	Macrophages	Proinflammatory; helps collagen synthesis
Epidermal growth factor	EGF	Growth factor	Platelets, macrophages, keratinocytes	Promotes keratinocyte and fibroblast proliferation, keratinocyte migration, and granulation tissue formation
Fibroblast growth factors acidic and basic	FGF-a and b	Growth factors	Endothelial cells, fibroblasts, macrophages, T lymphocytes	Cause angiogenesis, fibroblast chemotaxis and proliferation
Keratinocyte growth factors 1 and 2	KGF	Growth factors	Fibroblasts	Stimulate keratinocyte division and differentiation
Platelet derived growth factors (PDGF exists in several forms: AA, BB, AB, others)	PDGF	Growth factor	Platelets, macrophages; also fibroblasts, endothelial cells	Cause neutrophil and fibroblast chemotaxis; fibroblast proliferation, and synthesis of matrix proteins, metalloproteinases, stimulates angiogenesis
Transforming growth factors (alpha and beta)	TGF- α, β	Growth factors	Platelets, macrophages, fibroblasts, keratinocytes, T lymphocytes	Cause fibroblast and keratinocyte chemotaxis, angiogenesis; and keratinocyte proliferation, induces TGF β production
Vascular endothelial growth factors (a family of peptides)	VEGF	Growth factors	Endothelial cells, keratinocytes, platelets, macrophages, fibroblasts	Cause angiogenesis (mitogenic for endothelial cells). Expression increased in the presence of hypoxia

2.1.3 Phase de maturation

Cette phase est la plus longue puisqu'elle peut durer jusqu'à 2 ans. Elle doit permettre l'obtention d'un tissu ayant une structure et une fonction aussi proche que possible du tissu originel. Pour cela, la matrice extracellulaire est progressivement remodelée : ce processus résulte d'un équilibre permanent dans la zone cicatricielle entre la synthèse de ses constituants et leur dégradation par des enzymes spécialisées parmi lesquelles on peut citer les métalloprotéases matricielles (MMP) ou les sérine-protéases. Par ailleurs, le réseau vasculaire se modifie tandis que le tissu de granulation disparaît peu à peu via la mort de ses cellules (myofibroblastes, fibroblastes, cellules endothéliales) par apoptose. Ainsi cette restructuration aboutit à la formation d'une cicatrice plus ou moins fibreuse qui peut toutefois

devenir hypertrophique si le tissu de granulation continue à se développer. Au contraire si la phase inflammatoire persiste, la plaie peut évoluer vers la chronicité (RIGAL, 2012) (FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE, 2000).

2.2 Le miel : son rôle dans la cicatrisation

2.2.1 Données scientifiques

Dans un récent travail, le professeur P.C. MOLAN a recensé différentes études publiées portant sur l'utilisation clinique du miel en comparaison avec certains traitements conventionnels dans le cas de diverses plaies multiples. Plus de 2000 patients ont été impliqués dans pas moins de 22 essais randomisés contrôlés. Les résultats positifs ont été rapportés dans un tableau. En voici quelques-uns :

Tableau 5: Efficacité du miel dans la cicatrisation des plaies comparée aux traitements classiques

Type de plaies	Etat des plaies avant l'utilisation de miel	Comparaison	Résultats
Multiples ulcères chroniques sur les deux jambes	Ulcères multiples sur les jambes et les pieds depuis 20 ans résultant d'une hypertension veineuse chronique avec lymphœdème secondaire	Les ulcères sur une jambe étaient traités par du miel, ceux sur l'autre jambe avec AQUACEL ^{®1}	Au bout de 10 j, l'ulcère traité par le miel était plus propre, les signes d'infection avaient disparu et l'écoulement vert avait cessé tandis qu'il persistait avec AQUACEL [®] (ALCAZAR et KELLY, 2002)
Multiples ulcères chroniques sur les deux jambes	Ulcères présents depuis plus de 5 ans, avec caractéristiques de dermatite de stase - aucune maladie artérielle connue	Les ulcères sur une jambe étaient traités par du miel, ceux de l'autre jambe étaient débridés avec de la fibrinolyse (ELASE [®]) puis traités par SORBOSAN ^{®2}	La cicatrisation était plus rapide avec le miel. Après 1 mois les deux plaies ont été bien cicatrisées (HARRIS, 1994)
Plaies abdominales post-chirurgicales déhiscents	Zones de déhiscence à chaque extrémité de la plaie d'apparence semblable	Une extrémité de la plaie a été traitée par du miel, l'autre par DEBRISAN ^{®3}	La cicatrisation était complète au bout de 24 j avec le miel contre 32 j avec DEBRISAN [®] (DANY-MAZEAU et PAUTARD, 1992)
Brûlures de 3 ^{ème} degré aux deux bras		Les brûlures sur un bras étaient traitées par du miel, l'autre bras par EUSOL ^{®4}	La granulation était « plus belle » avec le miel, réduisant le délai de greffe de peau (TAKS, 2000)

¹ Hydrofibre

² Alginate

³ Polymère (dextranomère) absorbant

⁴ Edinburgh University Solution

En 2011, une étude rétrospective a comparé cette fois l'efficacité de l'utilisation de pansements au miel dans la cicatrisation de brûlures de premier et de second degré atteignant moins de 50% de la surface corporelle totale, par rapport à des pansements classiques à base de sulfadiazine d'argent (SSD). Pour cela, 108 patients soignés pendant 5 ans ont été revus. Parmi eux, 51 patients étaient traités par le miel et 57 patients par la sulfadiazine d'argent (GUPTA, SINGH, BHAGEL et al., 2011).

Tableau 6: Comparaison de l'efficacité du miel dans la cicatrisation des brûlures par rapport au sulfadiazine d'argent (GUPTA, SINGH, BHAGEL et al., 2011)

Groupe	Durée moyenne de cicatrisation (jours)	Plaies stériles au bout de 7 jours (%)	Rétablissement complet (%)
Miel	18,16	60	80
SSD	32,68	0	47

Au travers de ces rapports, l'efficacité du miel face aux traitements traditionnels a donc été clairement établie, et ce dans le traitement d'un large éventail de types de plaies (brûlures, ulcères, plaies abdominales). En effet, les pansements au miel permettent non seulement d'accélérer nettement la cicatrisation et la stérilisation des plaies, mais limitent également les problèmes esthétiques (cicatrices hypertrophiques) ou fonctionnels (contractures post-brûlures) associés.

2.2.2 Facteurs pertinents dans la cicatrisation

Le miel est de plus en plus employé dans le traitement d'un grand nombre de plaies du fait de sa capacité à stimuler toutes les étapes de la cicatrisation. Il libère d'une part de manière progressive et inoffensive du peroxyde d'hydrogène et permet d'autre part d'accélérer la réparation tissulaire et de réduire dès lors la durée de ce processus. Le miel assurera par conséquent un puissant impact sur l'angiogenèse, la granulation et l'épithélialisation de la plaie, tout en respectant son écosystème bactérien.

2.2.2.1 Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Outre son action antiseptique, le peroxyde d'hydrogène possède également un rôle essentiel dans le phénomène de cicatrisation. Sa libération progressive par l'enzyme glucose oxydase permet en premier lieu d'obtenir une déterction efficace. Il paraît en effet indispensable de nettoyer et de décapoter une plaie car lors de la phase vasculaire et inflammatoire, les tissus nécrotiques et les exsudats forment non seulement un bon milieu de culture mais peuvent

également synthétiser des radicaux libres et des protéases qui empêchent la réparation tissulaire. Ainsi, des petites quantités d'eau oxygénée semblent activer des enzymes plasmatiques de type métalloprotéase et sérine-protéase qui seraient à l'origine de ce débridement autolytique (MOLAN, 1999) (DE BODT, 2004). De plus au contact des fluides et des exsudats au niveau des tissus lésés, la dégradation du peroxyde d'hydrogène par l'enzyme catalase en eau et en oxygène crée une « microeffervescence ». Dès lors, un phénomène de nettoyage mécanique est engendré à l'intérieur de la plaie et vient renforcer la détersion. Ce processus pourrait permettre dans certains cas de contourner l'usage du bistouri qui altère très souvent la néoangiogenèse (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013). En second lieu, le peroxyde d'hydrogène constitue un véritable stimulus de la multiplication tissulaire. Il favorise non seulement la prolifération des fibroblastes et des cellules épithéliales, mais également le développement d'une néovascularisation (angiogenèse) (DESCOTTES, 2009). Une étude sur des rats démontre qu'il augmenterait même la synthèse de collagène en activant le TGF (SUGUNA, CHANDRAKASAN et JOSEPH, 1992). Cette stimulation de la croissance tissulaire permet à la peau de récupérer plus rapidement des propriétés biomécaniques très proches de celles de la peau saine, tout en limitant le temps de cicatrisation et les risques d'infections.

Par ces nombreux mécanismes, l'eau oxygénée du miel renforce ainsi la détersion mécanique manuelle et facilite la formation du tissu de granulation au niveau de la zone cicatricielle, en esquivant parallèlement les effets toxiques dus aux radicaux libres présents à de trop hautes concentrations (LECHAUX, 2013a).

2.2.2.2 Pression osmotique

L'action du miel est également imputable à son osmolarité élevée qui entraîne d'une part l'afflux de fluides dans le lit de la plaie, créant ainsi un milieu humide riche en protéases favorable à la détersion autolytique et à la cicatrisation. D'autre part, les mouvements de fluides permanents viennent renforcer cette détersion en détachant les débris tissulaires dévitalisés et les tissus nécrotiques qui sont alors éliminés lors des changements de pansements. Les soins deviennent donc moins douloureux, ce qui représente un point de confort indispensable pour le patient mais aussi pour les soignants. Outre ces deux processus, le flux de liquide engendré permet :

- D'empêcher la macération de la plaie en attirant et en absorbant parallèlement les liquides en excès et les cellules mortes (DE BODT, 2004),
- De favoriser l'exsudation et donc la résorption des œdèmes péri-lésionnels, d'où une réduction de la douleur qui y est associée (DESCOTTES, 2009),
- De protéger le liseré de granulation et l'épidermisation,

- D'empêcher l'adhérence des pansements (LECHAUX, 2013a),
- D'apporter des nutriments, des macrophages et d'améliorer l'oxygénation des tissus.

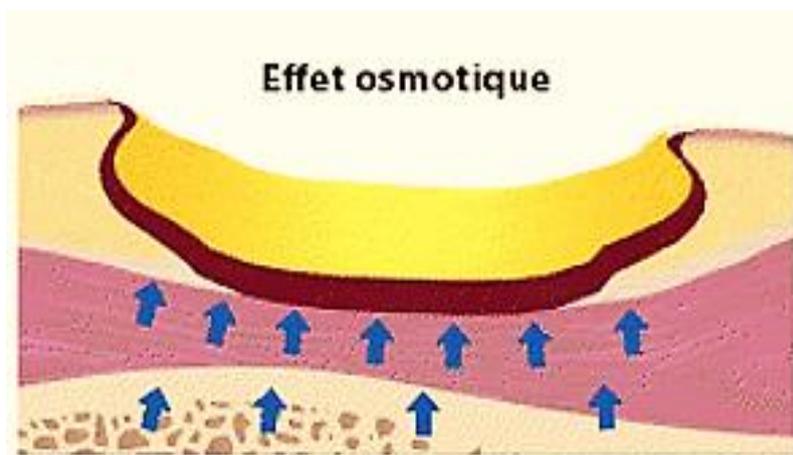


Figure 6: Pouvoir osmotique du miel (MELIBIOTECH, 2014)

2.2.2.3 pH acide

L'acidification de la plaie par le miel semble accélérer la cicatrisation. En effet cette acidité générerait une libération accrue d'oxygène par l'hémoglobine. De surcroit, elle inhiberait l'activité d'une protéase (dont le pH optimum est de 7) à l'origine de la destruction des facteurs de croissance nécessaires à la prolifération fibroblastique lors de la phase de granulation (IRLANDE, 2010).

2.2.3 Propriétés spécifiques

2.2.3.1 Action désodorisante

Les plaies infectées peuvent libérer des odeurs désagréables que les pansements classiques humides n'arrivent malheureusement pas à masquer. Ces émanations ne sont pas à négliger puisqu'elles sont fréquemment source de perturbations sociales ou psychologiques, mais aussi d'inconfort pour le patient ainsi que pour le personnel soignant. Or, l'utilisation du miel s'est révélée particulièrement efficace quant à l'atténuation voire la neutralisation complète de ces substances malodorantes. En effet de par ses propriétés antimicrobiennes, le miel inhibe la flore anaérobie qui est non seulement responsable des odeurs putrides mais qui perturbe également la phagocytose des autres bactéries présentes dans la plaie. En outre, le glucose apporté par le miel représente une alternative aux substrats préférentiels des bactéries. Elles délaissent ainsi les acides aminés provenant du sébum et des débris cellulaires dont les produits de dégradation (ammoniac, amines et dérivés soufrés) sont à l'origine des émanations nauséabondes. Les bactéries détournent

ainsi leur métabolisme vers la fermentation lactique et l'acidification du milieu (MOLAN, 1992) (DE BODT, 2004). Par conséquent le miel peut tout à fait être appliqué sur des plaies infectées puisqu'il permet de les désodoriser, en empêchant parallèlement la prolifération d'éventuels agents pathogènes (MAGALON et VANWIJCK, 2003).

2.2.3.2 Action antalgique

Le miel exerce par ailleurs une action analgésique. D'une part lors du processus d'inflammation, il permet de réduire la douleur par effet mécanique et chimique en diminuant respectivement le volume des exsudats (et donc la pression tissulaire) ainsi que la libération de prostaglandines, tous deux responsables d'une excitation des terminaisons nerveuses (UNAF, 2012).

D'autre part grâce à son osmolarité, le miel entraîne un afflux important de fluides. Ce phénomène empêche non seulement l'adhérence des pansements à la plaie permettant par ce biais leur retrait sans douleur, mais évite également d'abîmer les tissus néoformés sous-jacents (LECHAUX, 2013a).

2.2.3.3 Action nutritive

Le miel dispose d'une large gamme de sucres, de vitamines, d'acides aminés et d'oligo-éléments directement assimilables par l'organisme. Ces divers composés vont jouer un rôle nutritif essentiel dans la cicatrisation en favorisant notamment la réparation cellulaire. En effet certaines études ont mis en évidence l'existence d'un lien entre l'application locale de substances nutritives sur la plaie et la formation accrue du tissu de granulation (MOLAN, 1999). Ainsi, les sucres améliorent la nutrition des cellules réparatrices de la plaie avec augmentation du métabolisme des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Quant aux vitamines du groupe B, elles favorisent plutôt la régénération cellulaire et participent à l'hydratation de la peau. La vitamine C, le fer ou le cuivre stimulent en outre la production de collagène (DE BODT, 2004) (TOMCZAK, 2010).

2.2.3.4 Action sur l'inflammation

En plus de ses propriétés antibactériennes, le miel est capable d'enrayer l'infection par une activité à la fois anti-inflammatoire et antioxydante. En effet des chercheurs ont réussi à élucider le mécanisme d'action du miel sur les cellules pro-inflammatoires impliquées dans la cicatrisation : à une concentration de 0,1% le miel stimule la prolifération des lymphocytes et favorise l'activation des phagocytes *in vitro* (ABUHARFEIL, AL-ORAN et ABO-SHEHADA, 1999). Puis en 2001, TONKS et *al* ont démontré qu'à une concentration de 1% le miel

pousse les monocytes à libérer *in vitro* des cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) qui amplifient la réponse immunitaire à l'infection (TONKS, COOPER, PRICE et al., 2001).

Par ailleurs, l'inflammation au sein d'une plaie peut générer des radicaux libres hautement réactifs, et ce en grande quantité. Ces radicaux donnent parfois lieu à des réactions en chaîne susceptibles d'engendrer des altérations au niveau de l'ADN, des protéines, des lipides ou des membranes cellulaires. Selon son origine botanique, le miel peut cependant contenir divers polyphénols qui joueront le rôle d'antioxydants. Parmi eux on trouve notamment des acides phénoliques (acide caféique, ellagique, gallique, cinnamique ou encore benzoïque) mais surtout des flavonoïdes (quercétine, pinocembrine, hespérétine, myricétine, kaempférole, apigénine ou encore galangine) qui outre leurs propriétés anti-inflammatoires, présentent une forte activité anti-radicalaire. A de faibles concentrations ces molécules sont ainsi capables de neutraliser les radicaux libres et de limiter dès lors les processus d'oxydation et leurs conséquences (MASSAUX, 2012). Généralement, les miels plus foncés, caractérisés par une absorbance plus importante, sont associés à des teneurs en polyphénols et donc à des activités antioxydantes plus élevées (voir tableau 7). L'indice ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) permet d'évaluer cette capacité antioxydante : ce test est basé sur la diminution de fluorescence d'une sonde provoquée par son oxydation par des radicaux libres.

Tableau 7: Teneur en polyphénols, valeur ORAC et absorbance de différents miels (MASSAUX, 2012)

Type de miel	Teneur en polyphénols (mg acide gallique/kg)	Valeur ORAC μ mole TE/g	Absorbance (mAU)
arbousier	789,6 \pm 13,8	21,07 \pm 0,34	3413
sarrasin	482,2 \pm 2,4	11,60 \pm 0,03	2245
miellat	255,6 \pm 7,5	6,30 \pm 0,22	466
châtaignier	211,2 \pm 5,5	8,90 \pm 0,45	610
toutes fleurs de montagne	170,4 \pm 1,7	8,22 \pm 0,42	415
pissenlit	102,1 \pm 10,0	7,59 \pm 0,60	225
trèfle	67,1 \pm 5,6	2,15 \pm 0,02	107
acacia	55,2 \pm 2,8	2,12 \pm 0,01	25

Les résultats de ce tableau confirment de toute évidence cette hypothèse. Parmi les 8 miels testés, le miel d'arbousier est d'une part le miel le plus antioxydant : il possède en effet la valeur ORAC (environ 21 μ mole TE/g) ainsi que la teneur en polyphénols (environ 790 mg/kg) les plus élevées. D'autre part, il est ici le miel le plus foncé puisque son absorbance est la plus importante (3413 mAU). A titre de comparaison, la fraise a un indice ORAC de 15 μ mole TE/g, le brocoli de 9, le kiwi de 6 et l'oignon de 4,5. Celui du pollen de châtaignier

dépasse en revanche les 530 $\mu\text{mole TE/g}$. Par conséquent, les miels les plus riches en flavonoïdes présentent des valeurs avoisinant celles des fruits et légumes. Outre son activité anti-radicalaire avérée sur les plaies, le miel représente donc une véritable source d'antioxydants naturels non négligeable (MASSAUX, 2012).

2.2.3.5 Action sur l'aspect cicatriciel

Le miel participe également à une réparation tissulaire de bonne qualité. Par des mécanismes encore mal connus, il limite les séquelles esthétiques telles que la formation de cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes.

2.2.3.6 Adhésion au traitement

Le traitement des plaies par le miel peut paraître aux premiers abords quelque peu orthodoxe. Toutefois, il permet non seulement de faciliter les soins infirmiers mais également d'améliorer la qualité de vie du patient ainsi que celle de son entourage (réduction des douleurs, des odeurs désagréables, des exsudats et des changements de pansements). Cette thérapie peut par ailleurs jouer un rôle palliatif en apportant du confort aux patients en fin de vie.

Grâce à l'application d'un produit « naturel », le malade apprend aussi à dédramatiser et à relativiser son problème de cicatrisation. Cet effet psychogène a une action non négligeable dans la guérison des plaies que ce soit d'un point de vue physique ou psychique.

En définitive, le miel est capable d'assurer une réparation tissulaire harmonieuse de par ses propriétés à la fois antibactériennes, cicatrisantes, anti-inflammatoires et antioxydantes. Véritable pansement humide bioactif, il est d'une efficacité remarquable quant à l'éradication des bactéries et la cicatrisation de toutes sortes de plaies. Récemment, des chercheurs ont également constaté au travers de plusieurs études expérimentales menées chez le rat que le miel pouvait réduire la formation des adhérences intra-abdominales (SABER, 2010).

PARTIE III :
APITHÉRAPIE - USAGE DU
MIEL EN MEDECINE MODERNE

1. Naissance au CHU de Limoges

Cible de nombreux préjugés et idées reçues, le miel est pourtant parvenu à s'implanter dans l'arsenal thérapeutique de certains praticiens hospitaliers, grâce notamment à la détermination et au combat de véritables pionniers.

Le mérite en revient indéniablement au Professeur Bernard Descottes, chef du service de chirurgie viscérale et transplantations du CHU de Limoges. Il s'est dévoué pendant 25 ans à l'emploi du miel comme agent cicatrisant, et en particulier celui de thym réputé comme excellent antiseptique en raison de la présence d'un phénol spécifique, le thymol. Son expérimentation s'est malheureusement interrompue en 2009 par son décès. Au total, 3012 plaies complexes infectées ou non dites de « 2^{ème} intention » ont été traitées : il s'agissait principalement de désunions cicatricielles, de plaies après ablation de stomies, de kystes sacrococcygiens ou encore de lésions diverses (nécroses pariétales, escarres, ulcères, brûlures etc.). Présentes essentiellement au niveau de la paroi abdominale, ces plaies étaient donc exposées à des difficultés importantes et/ou à des risques infectieux sévères. Il aura fallu attendre 1988 pour que toute l'équipe infirmière du Professeur Descottes ne se lance dans une étude randomisée prospective à visée statistique comparant la vitesse de cicatrisation du miel à celle de dispositifs médicaux classiques : le BIOGAZE[®] (pansement gras) et le DEBRISAN[®] (polymère absorbant de type dextranomère). Pour ce faire, la surface et le volume de chaque plaie ont été enregistrés et les résultats furent sans appel. La vitesse de cicatrisation avec le miel a été quantifiée à 0,78 cm²/jour, soit le double de celle du BIOGAZE[®], et nettement supérieure à celle du DEBRISAN[®] (DESCOTTES, 2009) (PETIT, 2012). La durée de cicatrisation était variable, allant de 21 jours pour les plaies non infectées inférieures à 10 cm², à 75 jours pour les nécroses pariétales supérieures à 30 cm². La figure ci-dessous (voir figure 7) expose l'évolution classique d'une plaie traitée par du miel : au bout de 3 semaines, celle-ci est complètement refermée.

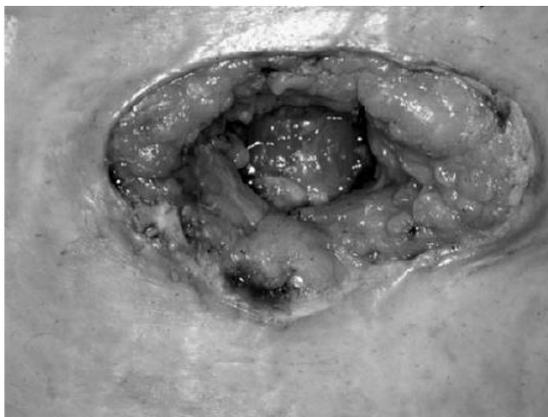


Fig. 1. Fin d'intervention

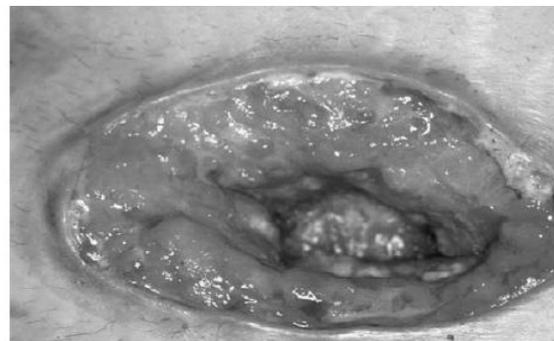


Fig. 2. Après six jours de miel

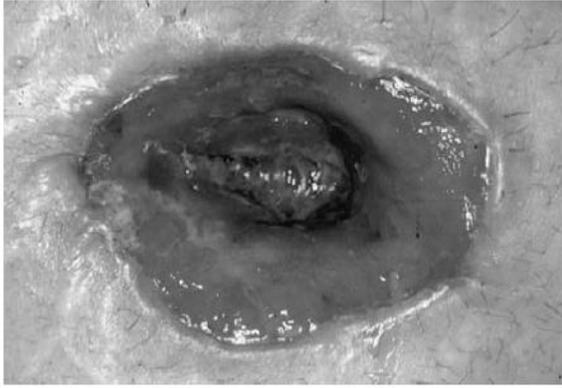


Fig. 3. Après neuf jours de miel



Fig. 4. Après 12 jours de miel

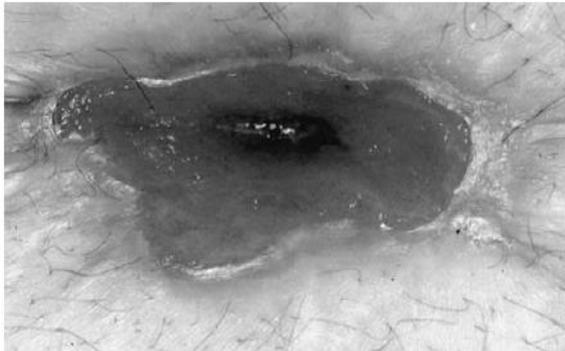


Fig. 5. Après 15 jours de miel



Fig. 6. Après 21 jours de miel

Figure 7: Evolution d'une plaie traitée par du miel au CHU de Limoges après ablation d'une colostomie latérale gauche (DESCOTTES, 2009)

L'aspect esthétique de la cicatrice s'est toujours révélé satisfaisant dans cette étude. Après application locale sur des plaies traumatiques ou des brûlures, le miel a par ailleurs permis de soulager partiellement la douleur malgré la survenue de légers picotements passagers. Des échecs ont toutefois été observés, mais cela uniquement dans la prise en charge de lésions secondaires à de la radiothérapie (DESCOTTES, 2009). Ces résultats encourageants démontrent l'efficacité et l'innocuité incontestables de l'utilisation du miel dans la cicatrisation. Ce pansement atypique a ainsi su gagner la confiance des médecins qui au départ y étaient réticents : il est depuis couramment employé par différents services du CHU de Limoges.

Plus tard, la chance a permis à Antoine Bonfils, jeune journaliste, coureur cycliste et alpiniste, d'avoir vent des incroyables pouvoirs réparateurs du miel. En effet lors d'une expédition dans l'Everest en 2008, Antoine est pris dans une avalanche et est porté disparu

pendant 4 jours (BONFILS, 2008). Véritable miraculé, il revient en France où il est malheureusement amputé de tous ses orteils du pied droit un mois plus tard. Les médecins lui prédisent alors un an de cicatrisation, avec tous les risques d'infection associés. Pour ce grand sportif, cette perspective est cauchemardesque.

Peu de temps après, Antoine découvre par hasard les travaux exceptionnels du Professeur Bernard Descottes et retrouve peu à peu espoir. Après avoir pris contact avec le CHU de Limoges, il reçoit donc un kilogramme de miel de thym accompagné d'un protocole d'application et commence le traitement le 1^{er} janvier 2009. Les effets ne se font pas attendre. Les antidouleurs tels que la morphine sont arrêtés du jour au lendemain. La cicatrisation est spectaculaire puisque la plaie est totalement refermée en seulement deux mois. Lors d'un témoignage, Antoine déclare: « En 35 ans de métier, l'infirmière n'avait jamais vu ça de sa vie. Elle ne savait même pas quoi faire parce que le miel avait travaillé à sa place. C'était miraculeux. » (CHABAS, 2014). D'après le Professeur Descottes, l'amputation d'Antoine Bonfils aurait probablement pu être évitée par la simple application de miel sur les nécroses afin de favoriser la revascularisation de ses orteils (LEWINO, 2009) (MICHAUD, 2009).

2. Indications des pansements au miel

Il existe une grande variété de lésions pouvant faire l'objet d'une cicatrisation par le miel. Ces dernières peuvent différer entre elles par leurs étiologies, leurs localisations mais également par leurs caractères divers et variés (dimension, infection, exsudation, profondeur, couleur, etc.). Aussi, il se révèle indispensable de savoir préalablement les analyser afin d'adapter de manière optimale le traitement à chaque type de plaies. Les lésions aiguës sont classiquement séparées des lésions chroniques, caractérisées par une absence de cicatrisation après un délai de 6 semaines d'évolution.

2.1 Lésions aiguës

2.1.1 Les plaies

2.1.1.1 **Plaies franches**

Elles peuvent être accidentelles (coupures, morsures, écorchures) ou chirurgicales (incisions, désunions post-opératoires, cicatrices après mise à plat). Dans ce cas, elles ne présentent aucun risque infectieux et peuvent être directement prises en charge par un pansement au miel.

2.1.1.2 Plaies infectées, souillées

Un prélèvement bactériologique est nécessaire au préalable afin d'identifier le ou les germes en cause, dans l'optique de sélectionner le type de miel le plus adapté.

2.1.1.3 Plaies traumatiques par contusion tissulaire

Ces lésions s'accompagnent bien souvent d'une perte de substance conséquente. Le miel pourra également y être appliqué sans problème (CHU LIMOGES, 2013).

2.1.2 Les lésions cutanées

2.1.2.1 Gerçures, crevasses et ampoules

Ces lésions sont caractérisées par différentes altérations du revêtement cutané. Elles sont essentiellement présentes au niveau des mains ou des pieds, notamment au talon. Souvent douloureuses et gênantes, elles peuvent être favorisées par le froid, l'humidité, la sécheresse cutanée, la chimiothérapie, ou bien par certains produits.

2.1.2.2 Engelures et gelures

Les engelures sont des lésions cutanées de type inflammatoire causées par le froid : il s'agit d'œdèmes, de colorations violacées, de démangeaisons ou encore d'érythèmes localisés principalement au niveau des extrémités (nez, doigts, orteils).

Les gelures sont quant à elles plutôt dues à un froid extrême (température < 0°C) et touchent en particulier les alpinistes. Elles guérissent heureusement la plupart du temps en une à deux semaines mais peuvent entraîner dans les cas les plus sévères des nécroses tissulaires aboutissant à des amputations (CHU LIMOGES, 2013).

2.1.3 Les brûlures

Quelle que soit leur étendue ou leur origine (thermique, chimique, électrique ou radio-induite), pratiquement toutes les brûlures peuvent être traitées par le miel. L'application immédiate et directe sur des brûlures de 1^{er} et de 2^{ème} degré permet non seulement de soulager de façon conséquente la douleur et d'éviter la formation de phlyctènes, mais favorise également une réparation tissulaire quasi-invisible sans séquelle cicatricielle. Ces résultats ont été confirmés lors d'un essai clinique qui a comparé l'efficacité du miel par rapport à celle d'une crème de sulfadiazine d'argent à 1%. Les brûlures traitées par le miel ont toutes guéri au bout de 4 semaines, contre 60% pour celles traitées par la crème antiseptique (MASHHOOD, KHAN et SAMI, 2006).

Les brûlures de 2^{ème} degré profond ou de 3^{ème} degré nécessitent quant à elles l'intervention de techniques plus spécialisées, comme la greffe cutanée (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

2.2 Lésions chroniques

2.2.1 Les escarres

Les escarres sont des lésions cutanées d'origine ischémique liées à une compression des tissus mous entre un plan dur et des saillies osseuses, causant de ce fait une diminution de l'irrigation sanguine. Elles résultent d'une immobilisation prolongée voire définitive le plus souvent chez des patients âgés, pouvant être liée à des lésions dégénératives, des accidents vasculaires cérébraux, des fractures du col du fémur ou encore à des chutes. Les zones de prédilection pour la survenue d'escarres sont des zones d'appui telles que le talon, la région sacrée ou les malléoles (CHU LIMOGES, 2013) (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).



Figure 8: Escarre sacrée (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013)

2.2.2 Les ulcères veineux

Ces ulcères d'origine vasculaire sont liés à une insuffisance veineuse. En effet, la dysfonction des valvules, la défaillance de la pompe du mollet et/ou l'obstruction veineuse sont autant d'éléments qui peuvent agir ensemble ou séparément, et aboutir à une hyperpression siégeant aux chevilles ou aux veines du mollet génératrice d'altérations au niveau de la microcirculation. L'âge, le sexe ou le surpoids en sont des facteurs de risque (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013). Une étude en 2004 a démontré que l'usage de pansements au miel (MEDIHONEY®) sur des ulcères de jambe pendant 12 semaines en complément d'une compression veineuse permettait de réduire non seulement

la taille de la lésion et l'émission d'odeurs désagréables, mais soulageait également les douleurs (DUNFORD et HANANO, 2004). Plus tard, une étude prospective a permis de traiter dix patients souffrant depuis 3,3 ans en moyenne d'ulcères de jambe chroniques non améliorés par les traitements classiques par du miel médical en application directe sur leurs lésions deux fois par semaine. Au bout d'une durée moyenne de 101 jours, une réduction de la taille de la plaie a été observée chez tous les patients et sept d'entre eux ont montré une guérison complète. Une personne a néanmoins dû quitter l'essai en raison de la survenue de douleurs. Malgré cela, cette étude prouve que le miel apporte de bons résultats et représente ainsi une solution utile dans le traitement des ulcères veineux réfractaires aux autres thérapeutiques telles que les pansements traditionnels ou encore la compression veineuse (TELLECHEA, 2013).

2.2.3 Le mal perforant plantaire

Il s'agit d'une ulcération indolore fréquente chez les diabétiques atteints de neuropathie périphérique sensitive et motrice. Cette lésion résulte donc à la fois d'une diminution de la sensibilité, mais aussi d'une déformation du pied aboutissant à des zones d'hyperpression et d'hyperkératose. S'il est mal pris en charge, le mal perforant plantaire peut engendrer des ostéites voire des amputations (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).



Figure 9: Mal perforant plantaire chez un patient diabétique (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013)

2.3 Autres indications

2.3.1 Greffes de peau

Dans une étude réalisée en 2007, 11 patients ont été testés dans le but d'évaluer l'incidence de l'application d'un miel médical sur la fixation de greffe de peau demi-épaisse. Le miel

s'est révélé être un excellent agent adhésif et fixateur, puisque les greffes ont toutes pris sans qu'aucun effet indésirable (rejet de greffon, infection) n'ait été relevé (EMSEN, 2007).

2.3.2 Plaies d'origine cancéreuse

Le miel semble également efficace dans la prévention de certaines lésions induites par la radiothérapie ou la chimiothérapie telles que les mucites, dont le risque serait réduit à 80% (SONQ, TWUMASI-ANKRAH et SALCIDO, 2012), les radiodermites ou encore les syndromes main-pied (BARDY, SLEVIN, MAIS et al., 2008). Par ailleurs en association avec la pentoxifylline, le miel permettrait de soigner les brûlures radio-induites (SHOMA, ELDARS, NOMAN et al., 2010).

2.3.3 Ulcères gastriques

Par son action antiseptique et protectrice sur l'estomac, le miel n'agit pas seulement sur les plaies externes. Ingéré, il stimule la cicatrisation des parois irritées notamment en cas d'ulcère gastrique et favorise parallèlement l'éradication d'*Helicobacter pylori*. En effet, des chercheurs ont prouvé déjà en 1994 que cette bactérie était sensible *in vitro* à une solution de miel de manuka concentrée à 5% v/v (AL SOMAL, COLEY, MOLAN et al., 1994).

2.3.4 Chirurgie

L'utilisation de miel est possible notamment en chirurgie cardiaque, thoracique et vasculaire où les plaies sont souvent jugées à haut risque d'infections, d'hémorragies ou de désunions. En pré-opératoire, le miel aide à préparer les plaies à une reconstruction et permet l'utilisation d'un plus petit lambeau. Ceci peut contribuer à raccourcir le temps opératoire et à réduire le risque de complications. En post-opératoire, le miel stimule en revanche la cicatrisation de lésions souvent complexes telles que des plaies inflammatoires, nécrotiques, cavitaires, profondes ou exsudatives (LECHAUX, 2013a).

Remarquable pansement « quasi-universel » (RIGAL, 2012), le miel se révèle être ainsi actif sur toute une panoplie de plaies qu'elles soient aiguës, chroniques, récalcitrantes aux thérapeutiques traditionnelles ou bien infectées. Il représente un traitement simple, efficace et surtout sans risque qui améliore de surcroît le confort et l'environnement de vie des patients mais aussi du personnel soignant.

3. Protocoles de soins

Ces protocoles d'application du miel sont destinés à optimiser les soins par la mise en place de pratiques faisant l'objet de consensus en milieu hospitalier (LECHAUX, 2013a).

Dans leur utilisation empirique du miel au CHU de Limoges, les infirmières se sont aperçues que les résultats en matière de cicatrisation étaient bien meilleurs si la plaie était préalablement nettoyée. Pour garantir une efficacité constante et reproductible, elles ont donc établi un protocole de soin standardisé.

3.1 Accord du patient

Cet accord est indispensable. Le patient doit en effet être informé de manière orale et écrite sur l'utilisation du miel : s'il accepte les conditions, il doit signer une feuille d'autorisation de traitement.

3.2 Type de miel

Le miel sélectionné par le CHU de Limoges est le miel de thym mais si besoin est, il pourra être remplacé par le miel de lavande. Il est livré dans des bocaux en verre d'un litre en provenance directe d'un apiculteur signataire de la charte « produits préservés » détaillée plus tard. Des prélèvements bactériologiques et fongiques sont ensuite immédiatement effectués par la pharmacie centrale. Une fois les résultats validés, le miel sera ensuite reconditionné en pots stériles d'environ 60 grammes, étiquetés (numéro de lot, appellation du miel, date de péremption) puis conservés à une température comprise entre 2°C et 8°C (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013). Il ne devra ni être chauffé ni être exposé à la lumière. Lors de son utilisation le pot sera identifié par la date d'ouverture ainsi que par le nom du patient, notés tous deux sur le couvercle.



Figure 10: Miel de thym utilisé au CHU de Limoges (TOURNERET, 2015)

3.3 Hygiène

En milieu hospitalier, la préparation des soins au miel nécessite des précautions extrêmement rigoureuses et strictes afin d'éviter tout risque infectieux.

- L'infirmière doit veiller à ce que la toilette du patient soit faite, en particulier au niveau des zones péri-lésionnelles ;
- Le lit doit être fait et la tenue de base propre, voire protégée dans le cas de plaies infectées ou de pansements complexes ;
- Les mains du soignant doivent être frictionnées avec deux doses de solution hydro-alcoolique avant et après chaque soin, et après chaque acte à risque de contamination ;
- Le port de gant est obligatoire en cas de contact avec des liquides biologiques ou du sang ;
- Le port de masque et de lunettes est également recommandé notamment en présence de germes résistants (LECHAUX, 2013a).

3.4 Procédure

Le protocole de soin varie en fonction de la plaie traitée. Il doit favoriser tous les stades de la cicatrisation c'est-à-dire la phase de détersion, de bourgeonnement et d'épithélialisation. Avant toute chose, rappelons qu'il est nécessaire d'effectuer un prélèvement bactériologique si la plaie est infectée afin d'identifier le germe incriminé.

3.4.1 Plaie chronique

3.4.1.1 Phase de détersion

Lors de cette phase, la plaie est couverte de dépôts de fibrine et peut présenter des zones de nécrose. Elle doit donc impérativement être lavée et rincée au sérum physiologique. Ce nettoyage peut être renforcé d'une part par une détersion mécanique effectuée à l'aide d'un bistouri et d'une pince ou d'une brosse à dent chirurgicale souple et stérile, et d'autre part par le miel lui-même qui agit très bien seul. Une irrigation au sérum physiologique permettra d'évaluer par la suite l'efficacité du soin et de juger le stade d'évolution de la plaie.

Le miel est enfin appliqué en couche de 2 à 3 mm d'épaisseur. Pour cela, il peut être soit déversé directement dans la plaie soit y être placé par l'intermédiaire d'une compresse préalablement imbibée. Le miel sera ensuite recouvert par une compresse sèche elle-même fixée par une bande extensible ou bien par un pansement absorbant (à base d'alginates) en cas d'exsudats importants. A ce stade, le soin sera refait tous les 2 jours voire tous les jours si la plaie est très exsudative.

Une détersion chimique était auparavant réalisée par de la BETADINE SCRUB® et de l'eau oxygénée en bain mais cette technique est aujourd'hui devenue caduque. En effet, l'action mécanique engendrée par le miel seul est largement suffisante pour assurer le nettoyage de la plaie. De plus, les effets de ces produits peuvent s'annuler entre eux s'ils sont utilisés conjointement avec du miel.

3.4.1.2 Phase de bourgeonnement

Cette phase étant fragile, le miel est appliqué sur la plaie seulement après irrigation douce au sérum physiologique.

Par ailleurs, le miel peut dans certains cas provoquer un hyperbourgeonnement. Il faut alors stopper son application et utiliser une crème corticoïde jusqu'à épidermisation et fermeture de la plaie (DIOURON, 2014).

3.4.1.3 Phase d'épithélialisation

L'épidermisation se développe de façon concentrique à partir des berges de la plaie. Le miel sera appliqué sur la lésion seulement après rinçage au sérum physiologique puis séchage. Dès l'approche de la fin de cicatrisation, la peau pourra être ensuite laissée sans protection à l'air libre (LECHAUX, 2013a) (APIMONDIA, 2001).

3.4.2 Plaie aiguë

Le miel est appliqué directement sur la plaie après lavage par du sérum physiologique. Le soin sera réalisé toutes les 48 heures.



Figure 11: Réalisation d'un pansement au miel au CHU de Limoges (TOURNERET, 2015)

4. « Cahier des charges » du miel médical

Le miel utilisé à l'hôpital pour la cicatrisation des plaies ne peut de toute évidence pas être celui de notre cuisine : le miel de consommation contient en effet une multitude de germes et parfois des polluants, tous deux susceptibles d'être pathogène pour les patients traités. Des études *in vitro* ont par ailleurs mis en évidence le fait que l'activité antibactérienne se montrait plus puissante avec un miel élaboré selon un cahier des charges bien précis qu'avec un miel ordinaire ne répondant à aucune précaution hygiénique particulière. Un miel prétendant à un usage thérapeutique devra par conséquent se plier à des spécifications rigoureuses afin d'être reconnu par le milieu médical (APIMONDIA, 2001).

4.1 Standards de qualité

Un miel récolté et préparé dans de mauvaises conditions peut être contaminé par des produits toxiques potentiellement dangereux et source d'effets indésirables chez l'homme. En revanche, un miel mal conservé peut subir des altérations au cours du temps aboutissant à une perte partielle de ses propriétés curatives. C'est pourquoi un miel destiné à l'usage médical doit pouvoir répondre à des normes de qualité bien précises.

➤ Garantir une parfaite innocuité :

Les apiculteurs doivent être très vigilants quant à la production des produits de la ruche et en particulier celle de miel, afin de ne pas engendrer de contamination par des composés toxiques. Ainsi, le miel devra être exempt :

- De métaux lourds comme le plomb, le mercure ou le cadmium ;
- De résidus de pesticides tels que les composants organochlorés, les organophosphorés, l'arsenic, le para-chlorobenzène ou le n-hexane ;
- De résidus antibiotiques à une teneur supérieure à 10 ppb ;
- De produits ayant subi une contamination radioactive.

La présence de tels composés est généralement le reflet d'une pollution environnementale aux alentours des ruches (APIMONDIA, 2001) (LECHAUX, 2013a).

➤ Garantir une bonne conservation :

La teneur en eau doit être comprise entre 17 et 18% afin d'écartier toute fermentation. La conservation du miel à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité permet également de préserver l'intégrité et la stabilité de ses substances actives (LECHAUX, 2013a).

➤ Evaluer la qualité bactériologique :

Etant d'origine animale, le miel possède de ce fait une flore microbienne qui lui est propre. Cette flore fait partie intégrante du produit et dépend de ses origines et de ses propriétés physico-chimiques. Lors de l'analyse bactériologique des miels, quatre classes de micro-organismes sont ainsi recherchées :

- La flore mésophile totale : elle est composée de bactéries qui croissent à des températures comprises entre 25°C et 40°C. Généralement inoffensive pour l'homme (sauf en cas d'effondrement des défenses immunitaires) et sans action néfaste sur le miel bien conservé, cette flore peut en revanche devenir nuisible pour l'abeille et être responsable de maladies transmissibles telles que la loque américaine ou européenne, de mycoses diverses et de pathologies virales. La flore mésophile totale se constitue presque exclusivement du germe *Bacillus*, fréquemment retrouvé sous forme de spores.
- Les levures banales : il s'agit de champignons filamenteux du genre *Aspergillus*. Le miel étant pauvre en protéides, leur activité métabolique n'est pas favorisée. Ces micro-organismes y sont retrouvés en très faible quantité, souvent à l'état de spores. Par ailleurs dans certaines conditions (teneur en eau supérieure à 20%), ces champignons peuvent dégrader le miel en intervenant dans le processus de fermentation.
- Les levures osmophiles : il s'agit de champignons capables de croître et de se développer dans des environnements très concentrés en sucre, c'est à dire à haute pression osmotique. Parmi ces levures, on compte les *Saccharomyces* qui sont des agents de la fermentation alcoolique responsables de l'altération du miel et de sa mauvaise conservation. Elles proviennent des pollens mais aussi de la langue, du jabot et des pattes des abeilles contaminés par les nectaires floraux et par certains fruits mûrs. Le seuil de tolérance accepté pour ces levures est de 100 germes par gramme. Au-delà, le miel risque de fermenter.
- Les germes témoins d'une contamination entérique : le miel peut également être contaminé au cours de certaines manipulations humaines (récolte, extraction) réalisées dans de mauvaises conditions hygiéniques, ou bien par l'air ou la poussière. Les germes incriminés sont principalement des cocci à Gram positif (*Enterococcus*) ou des bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Salmonella*). En outre dans de rares cas, des bactéries anaérobies telles que *Clostridium perfringens*, agent responsable de la gangrène gazeuse, ou encore *Clostridium botulinum*, agent responsable du botulisme, peuvent être identifiées. Tous ces germes sont retrouvés dans le miel dans une faible mesure mais du fait de leur pouvoir pathogène, leur absence est impérative.

Le miel n'est donc pas un produit stérile puisqu'il renferme continuellement une multitude de micro-organismes. Pour un usage thérapeutique, il doit obligatoirement être rendu stérile afin d'écartier tout risque potentiel pour la santé. La stérilisation par irradiation aux rayons gamma à partir du cobalt-60 à 10 kGy permet de détruire l'ensemble des agents pathogènes présents dans le miel sans toutefois altérer ses propriétés thérapeutiques essentielles (BERA, ALMEIDA-MURADIAN et SABATO, 2009) (SNOWDON et CLIVER, 1996) (ROSSANT, 2011) (ASSIE, 2004).

5. Charte « produits préservés »

Un miel à vocation thérapeutique requière donc certaines qualités : il doit posséder un fort potentiel antimicrobien et cicatrisant, être stable et avoir une charge bactérienne la plus faible possible. Toutes ces caractéristiques lui confèrent une activité constante et reproductible.

Pour parvenir à respecter ces exigences, la mise en place d'un protocole de production apicole s'est révélée indispensable : c'est ainsi que la charte « produits préservés » a pu voir le jour, créée par l'Association Européenne d'Apithérapie en collaboration avec certains services du CHU de Limoges (FOURNIER, 2009).

Cette charte est l'équivalent du code de bonne pratique des médicaments. Les apiculteurs signataires devront ainsi élaborer un miel standardisé et répondant aux normes de qualité en vertu d'une méthode de production bien définie. Reconnu par les scientifiques, ce miel sera destiné à entrer dans le monde médical et paramédical. Un produit non conforme aux différentes dispositions de la charte sera retourné à l'apiculteur producteur à ses frais (DESMOULIERE, BONTE, COUQUET et al., 2013).

La charte « produits préservés » détaillée dans l'annexe, précise entre autres :

- Les conditions d'implantation et d'entretien des ruchers ;
- Les critères d'hygiène à respecter : hygiène des mains, des cheveux, des vêtements, du matériel utilisé, de la miellerie, de la ruche, etc. ;
- La prophylaxie et les soins vétérinaires ;
- Les techniques de récolte ;
- L'étiquetage du miel ;
- Les normes de qualités (APIMONDIA, 2001).

6. Thérapies adjuvantes

Afin d'accélérer le processus de cicatrisation de certaines plaies complexes, des traitements adjuvants peuvent être employés en complément de l'application locale de miel tels que la thérapie par pression négative (TPN) ou encore l'oxygénothérapie hyperbare (OHB).

6.1 La thérapie par pression négative (TPN)

6.1.1 Définition

La technique de traitement des plaies par pression négative est indiquée en première intention dans la cicatrisation de plaies aiguës à haut risque de complications (désunions de plaies opératoires, plaies traumatiques non suturables, exérèses chirurgicales) et en deuxième intention dans la cicatrisation de plaies chroniques (escarres, ulcères veineux, plaies diabétiques) (HAS, 2011).

Plus connue sous le nom de V.A.C.[®] Therapy (Vacuum Assisted Closure[®]), appellation brevetée par la société KCI, la TPN est une méthode mécanique non invasive consistant à placer la surface d'une plaie sous une pression inférieure à la pression atmosphérique ambiante. Pour cela, un pansement spécial de structure spongieuse (classiquement une mousse en polyuréthane ou en polyvinylalcool) est rendu étanche par l'application d'un film adhésif transparent. L'ensemble est ensuite raccordé à une source de dépression ainsi qu'à un système de recueil des exsudats (BAKIR-KHODJA-CHORFA, SCHMITT et BLAISE, 2010).

6.1.2 Mécanisme d'action

Le vide ainsi créé par la dépression va non seulement engendrer une macrodéformation mais également une microdéformation. Ces deux phénomènes seront tous deux bénéfiques pour la plaie par l'intermédiaire de différents mécanismes (KCI, 2014).

➤ Macrodéformation :

La macrodéformation est la réponse physique à la pression négative. Elle correspond à l'étirement visible qui apparaît suite à la contraction de la mousse due à la dépression contrôlée du système. Cette déformation va entraîner :

- Le rapprochement des berges de la plaie ;
- Le drainage des exsudats ;
- La réduction de la colonisation bactérienne et des éléments inflammatoires ;

- La création d'un milieu humide propice à la cicatrisation ;
- La répartition uniforme de la pression négative (KCI, 2014).

➤ Microdéformation :

La microdéformation représente la réponse biologique à la pression négative. Au niveau cellulaire, elle se traduit par la formation de zones d'étirement à la surface des cellules qui permettent ainsi de :

- Réduire les œdèmes par élimination du liquide interstitiel ;
- Stimuler la prolifération et la division cellulaire ;
- Stimuler la formation du tissu de granulation ;
- Améliorer la circulation sanguine locale (KCI, 2014).

La finalité de la thérapie par dépression contrôlée est donc l'évolution favorable vers la cicatrisation, avec le rapprochement des berges et la réduction de la taille de la plaie. Cette technique limite par ailleurs les risques d'infection, de par la création d'un environnement parfaitement clos et hermétique.

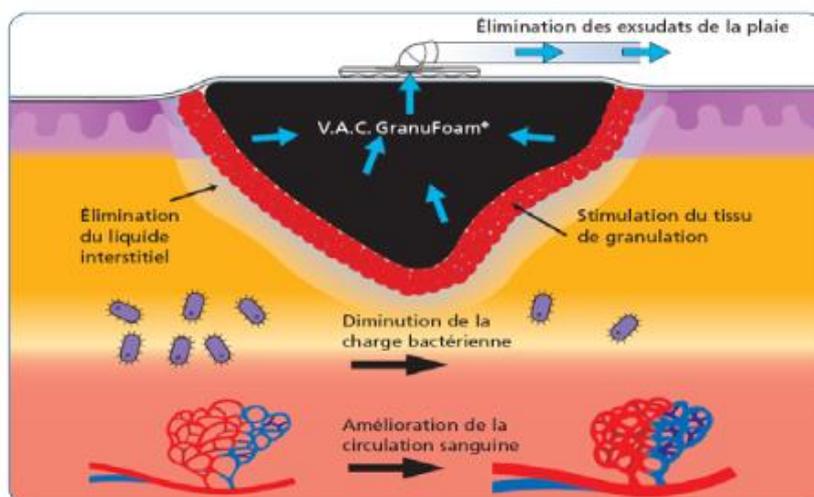


Figure 12: Mécanisme d'action de la TPN (SFFPC, 2014)

6.1.3 Données scientifiques

Au centre hospitalier de Saint-Brieuc, des dermolipectomies abdominales avec transposition de l'ombilic sont régulièrement pratiquées chez des patients ayant subi un amaigrissement majeur suite à une chirurgie bariatrique. Ces interventions à haut risque de complications peuvent être sujettes à des infections mais surtout à des retards de

cicatrisation, notamment dus à la dissection majeure et à la mise en tension des tissus (LECHAUX, 2013a). Une étude prospective menée par le Docteur Lechaux a été réalisée sur 44 patients opérés d'une abdominoplastie entre 2011 et 2013 dans le but de démontrer la supériorité de la thérapie par pression négative associée au miel par rapport aux pansements classiques combinés à une contention élastique simple. Pour cela, deux groupes ont été comparés. Le groupe M + V (groupe miel + V.A.C.[®] Therapy) était constitué de 22 patients traités par des pansements au miel en association à une TPN. Quant au groupe C (groupe contrôle), il était composé des 22 autres patients pris en charge cette fois-ci par des pansements classiques (LECHAUX, 2013b).

➤ Protocole de soins (groupe M+V) :

- J1 à J4 : Première pose du pansement dès la fin de l'intervention sous anesthésie générale. Le chirurgien positionne sur la plaie des compresses au miel, la mousse en polyuréthane préalablement découpée aux bonnes dimensions et recouvre ensuite l'ensemble d'un film adhésif. Il effectue enfin le branchement au système de dépression.
- J4 : Ablation de la TPN.
- J4 à J 8 : Réalisation de pansements au miel seul.
- Réfection du pansement effectuée toutes les 48 heures.
- Evaluation du traitement antalgique de sortie (LECHAUX, 2013b).

➤ Résultats :

Groupe	Suites simples	Cicatrices inflammatoires	Reprise chirurgicale pour infection	Prise d'antalgiques majeurs à la sortie
M + V	68,2 %	22,7 %	9 %	13,6 %
C	45,4 %	45,4 %	31,8 %	31,8 %

Les pansements au miel associés à une thérapie par pression négative ont donc non seulement réduit le risque de complications mais ont également permis d'améliorer le confort post-opératoire et donc la satisfaction des patients. En effet outre les mécanismes bénéfiques apportés par la pression négative seule, le miel vient renforcer ici l'efficacité de la V.A.C.[®] Therapy d'une part grâce à sa puissante action antimicrobienne et cicatrisante permettant d'accélérer le processus de réparation tissulaire, et d'autre part grâce à son

pouvoir de non-adhérence de la mousse à la plaie favorisant de ce fait une réfection des pansements moins douloureuse. A noter que dans cette étude la perte de poids, la durée d'hospitalisation ainsi que la survenue de désunions, de déhiscences ou de séromes ont été identiques entre les deux groupes (LECHAUX, 2013b).

En conclusion, les résultats positifs de cette étude démontrent l'intérêt de l'utilisation d'une interface de miel médical associée au système V.A.C.® dans l'obtention d'une cicatrisation de qualité (voir figure 13), grâce à l'action synergique de la pression négative et du miel (BECKER et TEXIER, 2013). Cette technique novatrice a donc réussi à faire ses preuves puisqu'elle est depuis utilisée au centre hospitalier de Saint-Brieuc avec succès.



Figure 13: Cicatrice à J4 de la chirurgie (ABCD CHIRURGIE, 2013)

6.2 L'oxygénothérapie hyperbare et le miel (OHB)

6.2.1 Définition

L'oxygénothérapie hyperbare se définit comme l'administration à visée thérapeutique d'oxygène par voie respiratoire à une pression supérieure à la pression atmosphérique standard qui est de une atmosphère absolue (ATA). Lors d'une séance d'OHB, le sujet est placé dans un caisson étanche pressurisé dit hyperbare et inhale de l'oxygène pur (O₂ à 100%) à des pressions supra-atmosphériques de 1,5 à 3 ATA permettant ainsi l'augmentation de la pression partielle en oxygène (HAS, 2007).

L'OHB est essentiellement connue en médecine pour être une thérapie d'urgence dans la prise en charge de pathologies spécifiques telles que les accidents de décompression, les intoxications au monoxyde de carbone ou encore les embolies gazeuses. Néanmoins en complément d'une chirurgie ou d'une antibiothérapie, l'oxygénothérapie hyperbare se révèle

être un outil thérapeutique adjuvant efficace dans d'autres affections particulières. En 2007, un groupe de travail constitué par la HAS a validé les indications de l'OHB suivantes :

➤ Pathologies aiguës :

- Intoxication au monoxyde de carbone chez les patients à haut risque de complications à court ou à long terme (perte de conscience ; signes neurologiques, cardiaques, respiratoires ou psychologiques ; femmes enceintes) ;
- Accident de décompression ;
- Embolie gazeuse ;
- Infections bactériennes à germes anaérobies ou mixtes, nécrosantes des tissus mous ;
- Abscesses intracrâniens, pleuro-pulmonaires, hépatiques ;
- Ecrasement de membre ;
- Surdités brusques ;
- Greffes de peau et lambeaux musculo-cutanés à vitalité compromise ;

➤ Pathologies chroniques :

- Ostéomyélite chronique réfractaire ;
- Lésions radio-induites ;
- Ulcères ou gangrènes ischémiques chez les patients diabétiques en ischémie critique chronique, sans possibilité de revascularisation ou persistant après vascularisation optimale ;
- Ulcères ou gangrènes ischémiques chez les patients non diabétiques en ischémie critique chronique, sans possibilité de revascularisation ou lésions persistant après revascularisation optimale ;
- Neuroblastome de stade IV ;
- Pneumatose kystique de l'intestin (HAS, 2007).

6.2.2 Mécanisme d'action

Les effets thérapeutiques de l'OHB résultent de deux mécanismes, d'une part de l'élévation de la pression barométrique, et d'autre part de l'augmentation de la pression partielle en oxygène (PO_2).

Le premier mécanisme découle de la loi de Boyle-Mariotte qui décrit la relation entre la pression et le volume d'un gaz comme étant inversement proportionnelle. Ainsi toute augmentation de pression d'un gaz se traduit aussitôt par une réduction de son volume. Cet

effet mécanique est mis à profit dans le cas des accidents de décompression ou des embolies gazeuses puisqu'il permet de comprimer les bulles de gaz pathogènes.

Le second mécanisme repose sur la loi de Dalton qui définit la pression partielle d'un gaz comme étant le produit de la pression totale du mélange par la fraction de ce gaz dans le mélange. Par conséquent, toute augmentation de pression atmosphérique s'accompagne automatiquement d'une élévation de la pression partielle en oxygène. Cette hausse impactera directement la cicatrisation des plaies par l'intermédiaire d'une multitude d'effets bénéfiques expliqués ci-dessous (DELAFOSSÉ et MOTIN, 1996).

6.2.2.1 Effet de suppléance

L'oxygène est véhiculé dans le sang sous deux formes : une forme liée à l'hémoglobine (oxyhémoglobine) et une forme dissoute dans le plasma. En situation normoxique normobare, la forme combinée prédomine considérablement. Un sang normal contenant 15 g d'hémoglobine par 100 ml peut en effet transporter à saturation complète 20,1 ml d'oxygène. La forme dissoute est quant à elle infime, de l'ordre de 0,3 ml pour 100 ml de sang, mais elle possède en revanche un rôle physiologique essentiel en assurant les échanges gazeux pulmonaires et tissulaires.

Selon la loi de Henry, la quantité d'un gaz dissous dans un liquide est proportionnelle à la pression partielle qu'exerce ce gaz sur le liquide. En situation hyperbare (3 ATA) et sous oxygène pur, l'élévation de la PO_2 permet donc d'aboutir à une quantité d' O_2 dissous dans le sang vingt fois supérieure (6 ml pour 100 ml) suffisante pour couvrir à elle seule les besoins tissulaires en oxygène de l'organisme (BORNE, FORSANS, DE RUDNICKI et al., 2010).

A cette pression, l' O_2 dissous dans le sang diffuse de manière passive des capillaires vers les tissus selon un gradient de concentration ce qui aboutit directement à l'augmentation de sa pression partielle tissulaire.

6.2.2.2 Effet vasculaire

L'augmentation de la pression partielle en oxygène engendre une vasoconstriction réflexe au niveau des territoires sains normalement vascularisés afin de restreindre la toxicité cellulaire de l'oxygène. Ce phénomène permet non seulement de limiter l'apparition d'œdèmes interstitiels par réduction de l'extravasation plasmatisque, mais également de redistribuer l'oxygène en faveur des tissus hypoxiques mal perfusés (BORNE, FORSANS, DE RUDNICKI et al., 2010).

6.2.2.3 Effet rhéologique

L'OHB augmente la déformabilité et l'élasticité érythrocytaire de manière immédiate et prolongée, entraînant de ce fait une meilleure circulation des hématies dans les petits vaisseaux lésés. Avec l'élévation de la concentration en oxygène dissous dans le sang, ce mécanisme permet d'améliorer l'oxygénation des tissus et de lutter par ailleurs contre l'ischémie (BORNE, FORSANS, DE RUDNICKI et al., 2010).

6.2.2.4 Effet anti-infectieux

➤ Action toxique directe :

A des pressions partielles d'oxygène supérieures à 1,5 ATA, l'oxygénothérapie hyperbare est bactériostatique *in vitro* sur certains germes aérobies tels que *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Proteus vulgaris*. L'inhibition de la synthèse protéique des bactéries, un déséquilibre de la balance anabolisme/catabolisme de l'ADN et de l'ARN ou encore une interaction avec les cofacteurs de leur métabolisme sont autant de mécanismes qui peuvent expliquer cette action.

En revanche, l'OHB se révèle être bactéricide *in vitro* sur certains germes anaérobies ne possédant aucun système de défense antioxydant tels que *Clostridium perfringens*. L'augmentation de la pression partielle en oxygène provoque en effet la lyse de ces agents microbiens via la formation de radicaux libres toxiques qui ne peuvent être neutralisés par les enzymes de type catalase ou superoxyde dismutase (DELAFOSSÉ et MOTIN, 1996).

➤ Action toxique indirecte :

L'augmentation de la PO_2 renforce d'une part l'action de phagocytose des polynucléaires neutrophiles sur les tissus infectés et potentialise d'autre part les effets de certains antibiotiques tels que les aminosides, les fluoroquinolones ou la vancomycine (DELAFOSSÉ et MOTIN, 1996).

6.2.2.5 Effet sur la cicatrisation

D'une manière générale, l'hypoxie freine considérablement l'ensemble du processus de cicatrisation des tissus. L'existence d'un gradient de pression partielle d'oxygène ainsi que l'alternance des périodes d'hypoxie/hyperoxie induite par des séances répétées d'OHB y joueront en revanche un rôle bénéfique via divers mécanismes :

- Augmentation de la prolifération des fibroblastes ;
- Accroissement de la synthèse de collagène ;

- Stimulation de la néoangiogénèse ;
- Stimulation de l'épithélialisation des zones nécrosées (ROUQUETTE-VINCENTI et BRINQUIN, 2001).

6.2.3 Oxymétrie transcutanée

La mesure transcutanée de la pression d'oxygène ou P_{TCO_2} est une méthode non invasive simple qui permet notamment d'évaluer la perfusion et l'oxygénation des zones tissulaires lésées hypoxiques.

Cette technique est une valeur prédictive de l'efficacité ou de l'échec de l'oxygénothérapie hyperbare ; elle aide par ce biais à poser les indications de l'OHB dans la prise en charge de certaines plaies chroniques. En effet, les patients souffrant d'ulcères ischémiques ou de lésions du pied diabétique ne peuvent pas tous tirer profit de l'OHB. Des valeurs critiques de P_{TCO_2} en atmosphère hyperbare à 2,5 ATA ont ainsi été établies afin de déterminer les sujets « répondeurs » qui pourront réellement bénéficier de la thérapie hyperbare et les sujets « non répondeurs » pour qui l'OHB sera inefficace (BAUER et LARCAN, 1997). Ainsi chez le patient non diabétique présentant des ulcères ischémiques chroniques, des valeurs de P_{TCO_2} supérieures à 50 mmHg laissent supposer une évolution favorable sous OHB (voir tableau 8). Chez le patient diabétique, ces limites sont en revanche plus élevées. Une valeur supérieure à 100 mmHg est prédictive d'une guérison alors qu'à une valeur inférieure l'amputation est quasi-inéluctable (HAS, 2007).

Tableau 8: Indications et modalités d'exécution de l'OHB (HAS, 2007)

Pathologies	Pression	Durée de la séance	Nombre habituel de séances	Espacement des séances	Mesures de la P_{TCO_2} sous OHB
Pied diabétique	2,5 ATA	90 min	20-40 sur 3 à 4 semaines	1 à 2 séances/j	Oui, mise en route de l'OHB si $P_{TCO_2} > 100$ mmHg
Plaie chronique ischémique non diabétique	2,5 ATA	90 min	10 séances/semaine	2 séances/j	Oui, mise en route de l'OHB si $P_{TCO_2} > 50$ mmHg

6.2.4 Données scientifiques

Le traitement des plaies cicatrisant difficilement constitue une des principales indications de l'oxygénothérapie hyperbare. En effet, certaines lésions peuvent être problématiques en raison de leur absence possible de réponse aux moyens médicaux ou chirurgicaux

classiques mis en œuvre. Ce phénomène peut s'expliquer par la présence d'une infection ou encore par un défaut d'oxygénation tissulaire. Aussi, il existe un réel effet synergique entre l'OHB et l'application de miel dans le traitement de certaines plaies chroniques ou fortement infectées. D'après des travaux récents, des preuves fiables affirment que l'utilisation conjointe d'oxygène et de miel est efficace pour réduire les amputations secondaires à des lésions vasculaires diabétiques et les amputations majeures chez des patients artéritiques infectés. Par ailleurs, d'autres études ont permis de mettre en évidence cette synergie dans la gangrène de Fournier. La gangrène de Fournier est une affection génito-urinaire potentiellement létale caractérisée par une fasciite nécrosante rapidement progressive du périnée et des organes génitaux externes. Elle résulte d'une infection polymicrobienne par des bactéries aérobies et anaérobies dont la source peut être cutanée, urogénitale, colorectale ou idiopathique. Le traitement associe en premier lieu une antibiothérapie et un débridement chirurgical, réalisés tous deux en urgence.

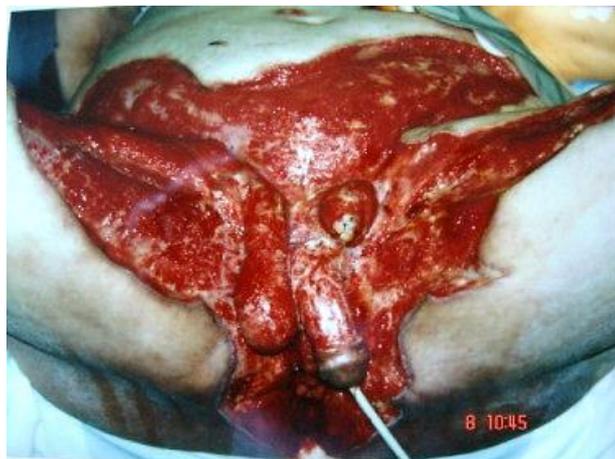


Figure 14: Gangrène de Fournier en bourgeonnement après plusieurs débridements (SARKIS, FARRAN, KHOURY et al., 2009)

Parallèlement, cette pathologie est éligible à la thérapie hyperbare. Bien que sa place soit encore discutée, l'OHB possède plusieurs intérêts théoriques dans la gangrène de Fournier. En plus d'améliorer l'oxygénation tissulaire, de réduire les éventuels œdèmes et de potentialiser les effets des antibiotiques, cette technique présente également une action à la fois bactéricide, bactériostatique et cicatrisante. En dehors de cette prise en charge « classique », des chercheurs ont constaté d'une part que l'utilisation de miel pouvait réduire les douleurs et donc les anesthésies lors du débridement chirurgical (SARKIS, FARRAN, KHOURY et al., 2009). D'autre part, une deuxième étude a démontré que le miel pouvait améliorer et accélérer le processus de cicatrisation. Pour cela, 30 patients atteints de gangrène de Fournier ont été répartis en 2 groupes. Le premier groupe a été traité par des pansements de miel stérile et le deuxième groupe par des pansements imprégnés par une

solution antiseptique (EUSOL®). Le miel utilisé était un miel monofloral provenant du jamelonier, ou *Jamun*, arbre tropical appartenant à la famille des myrtacées très répandu en Inde, au Népal ou encore au Pakistan. L'ensemble des patients a également reçu une antibiothérapie à large spectre et subi un débridement chirurgical ainsi qu'une fermeture retardée. Une greffe de peau a par ailleurs été nécessaire pour 9 patients de chaque groupe. Les résultats obtenus ont été recensés dans le tableau ci-dessous.

	Granulation saine à J 7 (%)	Durée d'hospitalisation (jours)	Réduction des œdèmes	Réduction des mauvaises odeurs à J 2	Décès (%)
Groupe 1	28,6	28	Oui	Oui	7,2
Groupe 2	18,7	32	-	Oui	12,5

L'utilisation de miel comme traitement adjuvant dans la gangrène de Fournier a été par conséquent bénéfique puisqu'elle a non seulement permis de réduire la durée d'hospitalisation, mais également de former un tissu de granulation sain et de diminuer les œdèmes, les douleurs et les odeurs nauséabondes. En association avec l'oxygénothérapie hyperbare, ces effets sont décuplés (SUBRAHMANYAM et UGANE, 2004).

La thérapie hyperbare semble ainsi tenir une place de choix comme traitement adjuvant des plaies avec retard de cicatrisation en particulier chez la personne diabétique, artéritique, traumatisée, brûlée ou encore gelée, grâce notamment à ses nombreuses vertus thérapeutiques bénéfiques générées par l'augmentation de la pression partielle en oxygène et combinées à l'activité synergique de cicatrisation du miel. En association avec les traitements classiques (antibiothérapie, chirurgie, réanimation), l'OHB possède de manière générale un rôle préventif et curatif de l'infection. Chez le patient diabétique, cette thérapie permet également d'éviter ou de limiter les amputations (FREXINOS, 2010).

PARTIE IV :
LE MIEL MÉDICAL À L'OFFICINE

Depuis quelques années, les produits à base de miel tendent à se populariser et à se multiplier sur le marché pharmaceutique français. Aujourd'hui considérés comme de véritables dispositifs médicaux (DM), certains d'entre eux sont d'ailleurs disponibles dans nos officines. Spécifiquement créés selon une méthode de production standardisée pour un usage médical, ces produits garantissent ainsi une sécurité d'utilisation optimale. Ce procédé constitue alors un net progrès par rapport à l'application d'un miel « classique ».

1. Spécialités à base de miel médical disponibles

1.1 En France

Tous les produits que nous allons citer sont disponibles sur le marché français, en officine, sur internet ou via les laboratoires. A ce jour, ils ne sont malheureusement pas remboursés par l'Assurance Maladie. La méthode de stérilisation employée est celle aux rayons gamma.

1.1.1 REVAMIL®

Développés à l'origine aux Pays-Bas par la société Bfactory Health Products B.V., les produits REVAMIL® sont aujourd'hui exploités en France par le laboratoire Melibiotech. Ce sont des dispositifs médicaux de catégorie IIb ayant obtenu le marquage CE. Le miel utilisé est extrait de ruches totalement saines provenant de serres, ce qui permet ainsi de sélectionner et de contrôler les plantes qui seront butinées par les abeilles. Cette méthode de production normalisée assure ainsi l'obtention d'un produit offrant une activité antibactérienne constante et reproductible (MELIBIOTECH, 2014).

1.1.1.1 Présentations

- REVAMIL Wound dressing® : Compresses stériles en polyacétate imprégnées de miel médical pur 100%.



Compresses de 5 x 5 cm - Boîte de 10 unités
Compresses de 8 x 8 cm - Boîte de 7 unités
Compresses de 10 x 20 cm - Boîte de 5 unités

Figure 15: REVAMIL Wound dressing® (MELIBIOTECH, 2014)

- REVAMIL Wound gel[®] : Miel médical pur 100% stérile conditionné en tube de 18 g.
- REVAMIL Single dose[®] : Miel médical pur 100% stérile conditionné en monodose de 5 g (usage unique en milieu hospitalier) ou en dose seringue de 2 g.
- REVAMIL Balm[®] : Onguent dermoprotecteur E/H contenant 25% de miel pur conditionné en tube de 15 g. Cette forme est non stérile.



Figure 16 : REVAMIL Wound gel[®], Single dose[®] et Balm[®] (MELIBIOTECH, 2014)

1.1.1.2 Indications

Les indications sont nombreuses et varient en fonction du produit REVAMIL[®] utilisé. Ainsi selon le type de plaie traitée, il est préférable d'utiliser telle ou telle présentation (voir tableau 9). Les pansements sont par exemple parfaitement adaptés aux brûlures ou aux plaies superficielles, la dose seringue aux plaies profondes et cavitaires, tandis que le baume est plutôt employé sur des lésions cutanées bénignes.

Tableau 9: Les produits REVAMIL[®] et leurs indications (REVAMIL, 2013)

	REVAMIL Wound dressing [®]	REVAMIL Single dose [®]	REVAMIL Wound gel [®]	REVAMIL Balm [®]
Plaies chroniques	•••	•••	•••	•
Plaies infectées	•••	•••	•••	•
Plaies profondes et cavitaires	•	•••	•	•
Plaies superficielles	•••	•	•	••
Brûlures	••• 1 ^{er} et 2 ^{ème} degré, radio-induites	-	-	•• 1 ^{er} degré

Peaux abimées : irritations, prurit, gerçures, crevasses du sein, atténuation des cicatrices...	-	-	-	...
Interface des TPN	...	-	-	-
Quel produit et pourquoi ?	Libération lente du miel pour un effet longue durée	Dosage seringue pour les plaies profondes	Plusieurs soins possibles avec un tube	Protège et adoucit la peau

1.1.2 MELECTIS®

Les produits MELECTIS® sont des dispositifs médicaux de classe IIb conformes au marquage CE. Développés par les laboratoires Mélipharm basés à Limoges, ils résultent d'un assemblage de miels monofloraux sélectionnés selon leurs propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et pro-cicatrisantes. Leur composition n'est cependant pas communiquée (MELIPHARM, 2015).

1.1.2.1 Présentations

- MELECTIS Gel cicatrisant antibactérien® : Miel stérile conditionné en tube de 30 g ou en monodose de 5 g.
- MELECTIS D® : Miel stérile conditionné en tube de 30 g.
- MELECTIS G® : Miel stérile conditionné en tube de 30 g.
- MELECTIS Baume protecteur® : Baume nutri-protecteur conditionné en tube de 30 g.



Figure 17: MELECTIS® et ses différentes présentations (MELIPHARM, 2015)

1.1.2.2 Indications

Le gel cicatrisant antibactérien MELECTIS[®] est recommandé dans le traitement des plaies aiguës et chroniques, telles que :

- Les brûlures du 1^{er} et du 2^{ème} degré ;
- Les désunions de cicatrices post-opératoires ;
- Les cavités résiduelles des sinus pilonidaux en post-opératoire (kystes sacro-coccygiens) ;
- Les cicatrices chirurgicales infectées après mise à plat ;
- Les ulcères et les escarres ;
- Les plaies traumatiques et les crevasses.

MELECTIS D[®] est un dispositif médical spécifiquement conçu pour favoriser l'apparition d'un tissu de bourgeonnement. Son application est par conséquent recommandée sur des plaies en phase de détersion. MELECTIS G[®] permet en revanche de relancer le processus de cicatrisation. Il est de ce fait indiqué pour les plaies qui sont déjà au stade de granulation. Quant au baume protecteur MELECTIS[®], son but est de nourrir, de protéger et d'apaiser les mamelons. Il est ainsi préconisé en période d'allaitement pour prévenir la formation de gerçures et de crevasses (MELIPHARM, 2015).

1.1.3 MEDIHONEY[®]

Les produits MEDIHONEY[®] sont composés de miel de *Leptospermum scoparium* (ou manuka) provenant de Nouvelle-Zélande. Cette plante a été sélectionnée pour ses teneurs exceptionnellement élevées en MGO, substance qui confère au miel de puissantes propriétés antibactériennes. Fabriqués par la société américaine Derma Sciences en collaboration avec la société néo-zélandaise Comvita, ces produits ont été mis sur le marché pharmaceutique à partir de 2007 après accord de la FDA (FDA, 2015). Ces DM de classe IIb ont reçu la certification CE et sont commercialisés en France par Apotecnia (APOTECNIA, 2009).

1.1.3.1 Présentations

- Pansements antibactériens MEDIHONEY[®] :

Les différents pansements MEDIHONEY[®] varient selon leur taille mais également selon leur composition. Ainsi, les soins peuvent être adaptés à un grand nombre de plaies.

- Pansement Apinate MEDIHONEY[®] : 95% de miel + 5% d'alginate de calcium sous forme de mèche (1,9 x 30 cm) ou de plaque (5 x 5 cm et 10 x 10 cm).

- Pansement Tulle MEDIHONEY® : 85% de miel + 15% de tulle en plaque (10 x 10 cm).
- Pansement Feuillet (Gel Sheet) MEDIHONEY® : 80% de miel + 20% d'alginate de sodium sous forme de plaque (5 x 5 cm et 10 x 10 cm).



Figure 18: Gamme de pansements MEDIHONEY® (APOTECNIA, 2009)

- Miels MEDIHONEY® :
 - Miel médical antibactérien : 100% miel stérile conditionné en tube de 20 ou 50 g.
 - Gel antibactérien pour plaies : 80% miel stérile + 20% de cire et d'huiles naturelles conditionné en tube de 10 ou 20 g.
- Barrier Cream MEDIHONEY® : Crème de protection à 30% de miel + 70% d'ingrédients naturels (huile de noix de coco, Aloe vera, extrait de fleur de camomille, vitamine E). Cette forme conditionnée en tube de 50 g ou en sachet de 2 g est non stérile (APOTECNIA, 2009).



Figure 19: Barrier Cream MEDIHONEY® (APOTECNIA, 2009)

1.1.3.2 Indications

L'étendue de la gamme MEDIHONEY® permet une utilisation optimale de ses produits quels que soient le type de plaie et le stade de cicatrisation. Les indications sont donc nombreuses, dont on retrouve principalement :

- Les escarres ;
- Les ulcères ;
- Les brûlures superficielles de 1^{er} et de 2^{ème} degré ;
- Les plaies de pression ;
- Les plaies infectées ;
- Les plaies malodorantes ;
- Les plaies nécrotiques ;
- Les plaies chirurgicales ;
- Les sites donneurs de greffe (APOTECNIA, 2009).

Les pansements Apinate MEDIHONEY® et Gel Sheet MEDIHONEY® renferment tous deux de l'alginate de calcium ou de sodium, composés à hautes propriétés d'absorption. Leur utilisation est donc préconisée sur des plaies fortement exsudatives (plaies infectées) ou moyennement exsudatives (plaies en phase de détersion ou de bourgeonnement). Les pansements Tulle MEDIHONEY® sont quant à eux idéaux pour des plaies légèrement exsudatives (phase de bourgeonnement).

De par ses propriétés antibactériennes et sa présentation particulière en tube, le miel antibactérien MEDIHONEY® est parfaitement indiqué dans les plaies profondes, cavitaires, sinueuses, infectées, malodorantes ou encore chirurgicales. Le gel antibactérien MEDIHONEY® est en revanche plus spécifiquement recommandé dans les ulcères veineux, les escarres, les brûlures ou les zones de prise de greffe. En effet la présence de cire confère à ce produit une importante viscosité, permettant dès lors une application sur la plaie ainsi qu'un nettoyage plus facile.

Enfin, la Barrier Cream MEDIHONEY® non stérile est plutôt préconisée comme protecteur cutané. Elle peut de ce fait être utilisée pour protéger les bordures des plaies contre les irritations générées par les exsudats, mais également pour préserver la peau des lésions qui peuvent être dues aux frottements ou aux lavages trop fréquents. En outre, une étude a mis en évidence en 2008 l'efficacité de cette crème pour empêcher les excoriations et les macérations liées à l'incontinence. Dans ce cas précis, la crème de protection est directement appliquée sous les protections (APOTECNIA, 2009).

1.1.4 ANTISCAR®

Fabriqué en France par les laboratoires Dimepol, ANTISCAR® est un DM de classe IIa ayant obtenu le marquage CE. Il est composé de miel (29%), de glycérol (68%), et d'extraits de plantes (airelles, thé vert).

1.1.4.1 **Présentation**

ANTISCAR® est conditionné en tube de 50 ml avec canule, afin de garantir une utilisation optimale du produit.

1.1.4.2 **Indications**

Le gel cicatrisant ANTISCAR® est recommandé dans le traitement des plaies cutanées chroniques de type escarres ou ulcères diabétiques, ainsi que dans le traitement des plaies chirurgicales (DIMEPOL, 2015).

1.1.5 Autres produits à base de miel

➤ PURCARE Gel SOS® :

Les laboratoires Dermatherm ont mis au point le gel PURCARE SOS® composé à la fois d'eau thermale (60%), de miel d'acacia (28%), d'hydrolat de camomille romaine et de glycérine. Ce produit est destiné à apaiser et à réparer toutes sortes de petites lésions cutanées (imperfections, brûlures légères, coupures de rasoir etc.) qui peuvent être présentes au niveau du corps mais également du visage. Son utilisation est possible sur les peaux sensibles, les peaux atopiques ou les muqueuses. PURCARE® est conditionné en flacon pompe de 50 ml (DERMATHERM, 2015).

➤ Miel cicatrisant ARISTÉE® :

Commercialisé par Pollenergie, ce produit est un dispositif médical dont la formule a été mise au point par l'équipe du Professeur Descottes. Il est composé de miels monofloraux sélectionnés selon des critères antimicrobiens et cicatrisants, tels que le miel de sarrasin, de thym et de sapin. Il est préconisé en cas de brûlures, de gerçures, de crevasses (en particulier au cours de l'allaitement), d'escarres, d'ulcères ou encore de plaies traumatiques. Le miel cicatrisant ARISTÉE® est un miel stérile présenté en tube de 30 g (POLLENERGIE, 2015).

➤ CAVILON Miel® :

Fabriquée en France par les laboratoires 3M, la crème CAVILON Miel® à base de miel de manuka de qualité médicale possède des propriétés à la fois hydratantes et protectrices. Elle est donc indiquée dans la protection des peaux qui peuvent être exposées à la macération ou à l'irritation due aux urines et aux selles (érythème fessier, rougeur du siège) ainsi que dans le soin des peaux sèches ou gercées. Ce DM de classe I homologué CE est disponible en tube non stérile de 28 ou de 92 g.

➤ ACTRYS® :

Retiré du marché en fin d'année 2011 par les laboratoires français Aguetant, ACTRYS® est un pansement sous forme de pâte conditionné en tube de 30 ml. Ce produit est un dispositif médical de classe IIb conforme au marquage CE et indiqué dans le recouvrement des plaies, des escarres, des ulcères mais également des incisions chirurgicales. Il est composé entre autres de miel, d'argile, de cire et d'huiles végétales (OCP, 2015).

1.2 En Europe

1.2.1 Au Royaume-Uni

➤ ACTIVON®, ALGIVON®, ACTILITE® :

La société Advancis Medical a développé au Royaume-Uni toute une gamme de produits à base de miel de manuka de qualité médicale en provenance de Nouvelle-Zélande. Ce miel a été filtré puis stérilisé afin d'assurer une sécurité d'utilisation maximale. A ce jour, huit produits sont commercialisés :

- ACTIVON Tube® : Miel médical de manuka à 100% conditionné en tube de 25 g.
- ACTIVON Tulle® : Pansement de gaze (tricot de viscose) imprégné de miel médical de manuka à 100% en plaque (5 x 5 cm et 10 x 10 cm).
- ALGIVON® : Pansement d'alginate imprégné de miel médical de manuka à 100% en plaque (5 x 5 cm et 10 x 10 cm).
- ALGIVON Plus® : Pansement d'alginate à fibres renforcées imprégné de miel médical de manuka à 100% en plaque (5 x 5 cm et 10 x 10 cm).
- ALGIVON Ruban Plus® : Pansement d'alginate à fibres renforcées imprégné de miel médical de manuka à 100% en ruban (2,5 x 20 cm).

- ACTILITE® : Pansement de gaze (tricot de viscose) imprégné de miel médical de manuka à 99% et d'huile de manuka à 1% en plaque (5 x 5 cm, 10 x 10 cm et 10 x 20 cm).
- ACTILITE Protect® : Pansement tri-couche composé de mousse absorbante, de miel médical de manuka ACTIVON Tube® et de silicone en plaque (10 x 10 cm, 10 x 15 cm, 10 x 25 cm et 10 x 35 cm).
- ACTIBALM® : Pommade à base de miel médical de manuka et de vaseline conditionnée en tube de 10 g (ADVANCIS, 2014).

Les produits de la gamme ACTIVON®, ALGIVON® et ACTILITE® sont classiquement indiqués en cas d'ulcères, d'escarres, de plaies chirurgicales, de brûlures, de greffes cutanées, de plaies infectées ou nécrosées et de plaies cavitaires. Cependant, il existe d'autres indications plus particulières. D'une part, ACTILITE® peut être utilisé comme interface dans le cadre d'une TPN. D'autre part grâce sa triple action, ACTILITE Protect® se révèle être la solution idéale pour prévenir les complications de plaies chirurgicales post-opératoires ou de plaies post-césariennes, mais également pour traiter les plaies traumatiques. Enfin, le baume ACTIBALM® est recommandé pour hydrater les lèvres sèches ou gercées, pour soulager les piqûres d'insectes et pour traiter les poussées d'herpès labial (ADVANCIS, 2014).

➤ L-MESITRAN® :

Développés à l'origine aux Pays-Bas par la compagnie Triticum, les produits L-MESITRAN® ont été lancés sur le marché européen après avoir obtenu la certification CE en 2002. Ils sont notamment distribués au Royaume-Uni par les laboratoires Aspen Medical Europe. La gamme L-MESITRAN® comprend :

- L-MESITRAN Ointment® : Pommade composée de 48% de miel médical, de lanoline, d'huile de tournesol, d'huile de foie de morue, d'Aloe vera, de *Calendula Officinalis* et de vitamine C et E.
- L-MESITRAN Soft® : Gel constitué de 40% de miel médical, de lanoline, de propylène glycol et de vitamine C et E.
- L-MESITRAN Hydro® : Pansement hydrogel semi-perméable imprégné de miel médical à 30%.
- L-MESITRAN Border® : Pansement identique au pansement Hydro® avec une bordure adhésive supplémentaire.

- L-MESITRAN Net[®] : Pansement hydrogel non adhérent en maille ouverte imprégné de miel médical à 30% (ASPEN MEDICAL, 2015).

Par ailleurs depuis leur approbation par la FDA en 2007, ces produits sont également disponibles dans les pays du monde entier tels que les Etats-Unis ou l'Australie (L-MESITRAN, 2015). Ils sont indiqués dans le traitement des plaies aiguës et chroniques.

1.2.2 Aux Pays-Bas

➤ MELMAX[®] :

MELMAX[®] est un pansement homologué CE disponible dans plusieurs pays européens. Il est notamment distribué par la société néerlandaise Principelle. Ce produit se compose d'un tissu maillé imprégné d'ionogènes polyhydratés (mélange synthétique de divers ions métalliques) et de miel de sarrasin stérilisé aux rayons gamma. Il peut être appliqué sur des plaies aiguës et chroniques (PINCIPELLE, 2015).

➤ HONEYSOFT[®] :

Développé par les laboratoires néerlandais Taureon, HONEYSOFT[®] est un pansement stérile constitué d'un support inerte en acétate imprégné d'un miel multifloral chilien sélectionné pour son taux particulièrement élevé en glucose-oxydase et pour son absence totale de contaminants (récolte à 1500 m d'altitude). Ce produit est indiqué dans le traitement des plaies aiguës et chroniques (TAUREON, 2015).

1.2.3 En Belgique

La société liégeoise Honeypatch commercialise depuis peu une gamme de produits à base de miel médical de châtaignier indiqués dans le soin des plaies aiguës et chroniques. Il s'agit de :

- HONEYPATCH Tube[®] : Onguent à base de miel médical en tube.
- HONEYPATCH Moist[®] : Pansement d'alginate de calcium imprégné de miel médical.
- HONEYPATCH Dry[®] : Pansement tulle non adhérent imprégné de miel médical.

Ces dispositifs médicaux (classe IIb) sont plutôt adaptés à un usage hospitalier et sont d'ailleurs employés dans certains hôpitaux de la région. La version HONEYPATCH Family Kit[®] disponible en pharmacie permet en revanche une utilisation plus familiale puisqu'elle est constituée d'un tube d'onguent et de 15 pansements stériles individuels (HONEYPATCH, 2015).

Toutes les spécialités que nous venons de citer ont obtenu la certification CE et peuvent donc circuler librement dans les pays de l'Union Européenne. Ces produits restent néanmoins encore difficilement accessibles dans nos officines françaises.

2. Miel médical en usage externe : contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi

➤ Contre-indications :

Les spécialités à base de miel destinées à une application locale sont contre-indiquées ou à manier avec précaution chez les personnes allergiques ou hypersensibles au miel ou aux autres produits de la ruche.

Hormis cette restriction, le miel médical peut être utilisé en toute sécurité chez les adultes, les enfants et les nourrissons sans limite d'âge aussi bien sur la peau que sur les muqueuses (MELIPHARM, 2015).

➤ Effets indésirables :

L'utilisation de miel médical sur des plaies peut entraîner dans de rares cas de légères sensations de brûlures, de douleurs, d'irritations ou encore de picotements. Ces effets sont temporaires et disparaissent généralement dans l'heure qui suit la réalisation des soins. Néanmoins dans certains cas, ces sensations désagréables peuvent s'avérer plus sévères et nécessiter la prise d'antalgiques une heure avant la réfection des pansements. Si les symptômes persistent, il faudra alors envisager le report voire l'arrêt définitif du traitement (TOMCZAK, 2010). Une trop grande quantité de miel appliquée sur les plaies peut également provoquer dans moins de 0,75% des cas une déshydratation des tissus associée à une hémorragie locale. Ces effets indésirables « anecdotiques » seraient en partie dus à la forte osmolarité et à l'acidité du miel (UNAF, 2012). Le miel peut par ailleurs générer des phénomènes d'hyperbourgeonnement. Il est de ce fait essentiel de stopper le traitement de façon temporaire et d'appliquer à la place une crème corticoïde pendant plusieurs jours jusqu'à épidermisation de la plaie (DIOURON, 2014).

Théoriquement, l'application topique de miel sur des plaies pourrait représenter un risque chez les personnes souffrant de diabète. Cependant, la quantité de glucose absorbée au niveau de la microcirculation est si infime qu'elle n'a pas la capacité d'impacter sur la glycémie. Les pansements au miel peuvent donc être utilisés sans problème chez les

patients diabétiques. Une surveillance médicale est toutefois recommandée si les lésions à traiter sont trop étendues (MELIPHARM, 2015).

➤ Précautions d'emploi :

Les spécialités à base de miel médical nécessitent des précautions d'emploi particulières en vue de garantir leur usage en parfaite sécurité. Ainsi, il est recommandé :

- De ne pas utiliser un produit après sa date de péremption ;
- De ne pas utiliser un pansement ou un tube endommagé ;
- De ne pas utiliser un tube non operculé de façon étanche ;
- De respecter la date limite d'utilisation des tubes après ouverture (3 mois ou 3 jours pour les tubes unidoses) ;
- De conserver les produits à température ambiante dans un endroit sec.

En règle générale, l'utilisation thérapeutique de miel par voie externe requiert toujours un avis médical afin de déterminer l'origine et les causes de la plaie. De plus dans le cas de certaines plaies difficiles, des mesures thérapeutiques complémentaires (compression veineuse, prévention des escarres, mise en décharge, antibiothérapie) restent souvent nécessaires.

3. Le miel en association

Outre ses propriétés bactéricides et cicatrisantes intrinsèques, le miel se révèle être également un excellent vecteur d'autres agents thérapeutiques. En effet grâce à sa pression osmotique favorable, il constitue un bon véhicule permettant de favoriser la pénétration et l'assimilation par l'organisme de certaines substances actives concentrées telles que les huiles essentielles ou la propolis. On parle alors d'aromiel lorsque le miel est mélangé avec des huiles essentielles, et de propomiel quand il est mélangé avec de la propolis.

3.1 Aromiel

Le terme aromiel désigne l'association bénéfique entre le miel et une ou plusieurs huiles essentielles. Les HE sont des substances volatiles odorantes non grasses extraites d'une plante aromatique sous forme liquide par distillation à la vapeur d'eau. Leur composition chimique résulte d'un assemblage complexe de diverses molécules aromatiques aux caractéristiques propres (phénols, terpènes, cétones, esters) conférant aux huiles

essentielles leurs multiples bienfaits. Cependant, un végétal de même espèce ou de même variété peut sécréter des HE de structures biochimiques distinctes selon le biotope dans lequel il se développe. En aromathérapie, il est donc fondamental de définir une huile essentielle par son composant majoritaire : c'est la notion de chémotype. L'espèce *Thymus vulgaris* peut ainsi produire des HE à chémotype thymol, géraniol, linalol ou encore thuyanol. Ces huiles auront non seulement des propriétés médicinales bien différentes mais également des toxicités très variables (DOMEREGO, 2001).

L'intérêt thérapeutique d'un aromiel réside dans plusieurs mécanismes. Véhicule idéal, le miel facilite d'une part l'assimilation des huiles essentielles dans l'organisme. Parallèlement, il diminue les éventuels effets indésirables (toxicité cutanée) qui pourraient être induits par l'emploi de certaines HE pures sur la peau. L'aromiel permet enfin d'obtenir des synergies d'action entre plusieurs HE en mélange aromatique, ou entre HE et miel, dans lesquelles les propriétés thérapeutiques de chaque constituant se renforcent et se dynamisent mutuellement. Les combinaisons ainsi créées sont infinies et permettent de constituer une « pharmacopée inépuisable » (DOMEREGO, 2001).

Les aromiels sont des médicaments à part entière et sont réservés de ce fait à un usage curatif. Ils peuvent être employés à la fois par voie interne et par voie externe. Dans ce dernier cas, la concentration totale en HE ne doit pas dépasser 1% soit 1 g d'HE (ou 25 gouttes) pour 100 g de miel. Pour l'usage interne, cette concentration pourra être augmentée à 5% (APIMONDIA, 2001).

Tableau 10: Quelques aromiels et leurs indications (DOMEREGO, 2001)

Indications	Miel	Huiles essentielles	Voie
Crevasses	Citron	<i>Citrus lemon</i> (Citronnier)	Externe
Eczémas, érythèmes	Lavande	<i>Lavandula augustifolia vera</i> (Lavande vraie)	Externe
Dermatoses	Lavande	<i>Lavandula augustifolia vera</i> (Lavande vraie) + <i>Thymus vulgaris</i> à linalol (Thym)	Externe
Furoncles	Thym	<i>Thymus vulgaris</i> à géraniol (Thym) + <i>Melaleuca alternifolia</i> (Arbre à thé)	Externe
Ulcère gastro-duodéal	Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> à verbénone (Romarin) + <i>Ocimum basilicum basilicum</i> (Basilic) + <i>Mentha piperita</i> (Menthe poivrée)	Interne

Les huiles essentielles choisies pour entrer dans la composition des aromiels doivent être issues de l'agriculture biologique et être chémotypées. Les aromiels sont généralement contre-indiqués chez les femmes enceintes ou qui allaitent. En cas de projection dans les yeux, il faudra alors rincer abondamment avec une huile végétale (huile d'olive, huile de tournesol) ou avec un miel liquide d'acacia (DOMEREGO, 2001).

3.2 Propomiel

A l'instar de l'aromiel, le terme propomiel désigne le mélange de miel et de propolis sous forme d'extrait hydro-alcoolique (teinture-mère). La propolis est une substance provenant de la fine couche de résine qui recouvre et protège les bourgeons et l'écorce des arbres contre certaines agressions (bactéries, virus, champignons, prédateurs). Les abeilles la récoltent grâce à leurs mandibules et la transportent vers la ruche dans les corbeilles situées au niveau de leurs pattes postérieures. Elles y ajoutent ensuite des proportions variables de sécrétions salivaires et de cire. Le « mastic » ainsi obtenu sera destiné à colmater les brèches des parois de l'habitat, à assurer son étanchéité et sa température mais surtout à aseptiser la ruche de manière permanente. Les abeilles pourront également se servir de la propolis comme d'un véritable bouclier antibactérien pour embaumer et empêcher la putréfaction des cadavres de prédateurs tués qu'elles ne peuvent pas évacuer (FOURNIER, 2009) (DOMEREGO, 2001). Selon les conditions climatiques, les abeilles peuvent de surcroît ajuster l'entrée de la ruche à l'aide de cette résine afin de protéger leur colonie. Ce passage constitue parallèlement un genre de « chambre de stérilisation ». Le nom *propolis* d'origine grecque signifiant « en avant de la cité » prend ici tout son sens (UNAF, 2012).



Figure 20: Une abeille portant deux pelotes de propolis (TOURNERET, 2015)

La propolis est un indéniable « antibiotique » naturel. Composée à la fois de baumes et de résines végétales (55%), de cire et acides gras (30%), d'huiles essentielles, de pollen, de flavonoïdes ou encore d'une multitude de vitamines et d'oligo-éléments, cette substance possède d'incroyables propriétés thérapeutiques dont certaines sont communes au miel mais à des degrés différents. Elle est ainsi antiseptique, antifongique, cicatrisante, anti-inflammatoire, anti-virale et antioxydante. S'il est appliqué directement pur sur une plaie, l'extrait hydro-alcoolique de propolis peut provoquer des douleurs ou des sensations de brûlures. En revanche, l'association synergique de propolis et de miel permet de démultiplier les effets cicatrisants et antibactériens de ces deux composés sans procurer d'effets indésirables. Pour un usage externe, la concentration appropriée de propolis est de 0,5%, soit 2 g de teinture-mère elle-même diluée à 25% ou encore 1 g de teinture-mère à 50% dans 100 g de miel (DOMEREGO, 2001).

Tableau 11: Quelques propomielles et leurs indications (DOMEREGO, 2001)

Indications	Propolis	Miel	Voie
Brûlures	Extrait à 0,5%	Toutes fleurs de montagne, lavande, châtaignier, thym	Externe
Engelures	Extrait à 0,5%	Lavande	Externe (cataplasme)
Erythèmes	Extrait à 0,5%	Lavande	Externe
Eczéma	Extrait à 0,5%	Lavande	Externe
Escarres	Extrait à 0,5%	Lavande, châtaignier, romarin, thym, toutes fleurs de montagne	Externe

CONCLUSION

Le principe majeur de l'apithérapie repose sur la prévention. Une alimentation équilibrée couplée avec la consommation régulière de miel, de pollen, de gelée royale ou encore de propolis procure une hygiène de vie saine, facteur réducteur de pathogénie.

Les produits de la ruche ne sont jamais purement identiques à eux-mêmes. Leur variabilité est leur force en même temps qu'elle est leur faiblesse. En effet, les fluctuations de leurs compositions ne permettent pas d'établir facilement des règles de standardisation comme c'est le cas des médicaments distribués en officine, ce qui ne joue pas en faveur de l'apithérapie traditionnelle. Cependant, les produits issus des abeilles parviennent progressivement à être de mieux en mieux décryptés. Des méthodes d'analyse rigoureuses permettent à ce jour d'identifier et de sélectionner les constituants actifs du miel mais également de produire des médicaments dérivés normatifs efficaces, gage de sécurité. Cette avancée s'accompagne en outre de la mise sur le marché pharmaceutique français d'une série de nouvelles formes galéniques. Parallèlement, il est possible par l'étude des effets biologiquement et cliniquement vérifiés d'associer tel constituant avec tel(s) autre(s) en vue d'applications thérapeutiques dans des pathologies ciblées.

L'apithérapie profite ensuite de l'utilisation de nouveaux procédés. Associés à des techniques fines de physique moléculaire expliquant par l'épigénomie les raisons de leur efficacité, les produits de la ruche voient s'élargir de façon grandissante leurs usages aussi bien en médecine humaine que vétérinaire. En sortant de la gangue de la tradition par les résultats des nombreuses études existantes et des recherches qui sont actuellement en cours, l'apithérapie entre de plein pied dans le cadre des médecines conventionnelles confirmant qu'elle constitue ainsi une technique médicale d'avenir. De l'apithérapie traditionnelle est donc née aujourd'hui l'apithérapie moderne.

Malgré les nombreuses recherches sur les produits de la ruche apportant les preuves scientifiques de leurs effets thérapeutiques, l'apithérapie est actuellement encore trop peu utilisée en France par des professionnels de santé insuffisamment informés, dans les hôpitaux comme en ville. A l'heure où les médecines naturelles et les traitements alternatifs séduisent toujours plus de patients, il serait intéressant pour les officines de se pencher sur les produits issus des abeilles. A la fois antibactérien, cicatrisant, globalement peu onéreux et sans risque, le miel possède ainsi toutes les vertus nécessaires pour rejoindre les

étagères de nos pharmacies. Grâce aux nouvelles formes pharmaceutiques normalisées, reproductibles et contrôlées, le pharmacien peut alors exercer pleinement son métier : conseiller les patients et encadrer la dispensation de ces médicaments, tout en respectant les limites que leur confèrent leurs fonctions.

ANNEXE

Charte du label "PRODUITS PRÉSERVÉS" pour le miel

-

Charte établie par l'Association Européenne d'Apithérapie (APIMONDIA, 2001)

Les apiculteurs signataires de la Charte produiront un miel qui sera réalisé en vertu d'une méthode de production définie. Ce miel, reconnu par les scientifiques, aura pour vocation d'entrer dans le monde médical et paramédical.

Chaque producteur de miel à vocation thérapeutique s'engagera à respecter la Charte. Il acceptera durant toutes les étapes de l'élevage, de la production et du conditionnement, la présence possible d'un vérificateur chargé de contrôler les différents points définis par celle-ci.

Le non-respect des présentes dispositions entraînera, pour l'apiculteur-récoltant, l'interdiction définitive de produire du miel à vocation thérapeutique.

L'apiculture définie pour accéder au label est une apiculture sédentaire, c'est-à-dire que les ruches, tout au long de l'année, devront être et rester à la même place, au sein du même rucher.

Tout signataire de la charte du label « produits préservés » devra obligatoirement être membre de l'Association Européenne d'Apithérapie.

Celle-ci s'engagera, chaque année, à définir le prix de vente du miel.

1. Zones de butinage - Nourriture des abeilles - Elevage

1.1 Zones de butinage

Absence de pollution et de culture intensive dans un rayon efficace de trois kilomètres autour du rucher. La végétation mellifère dominante devra être sauvage ou de culture non traitée aux insecticides, fongicides, pesticides, etc.

Seront interdits : les zones de pollution urbaine, industrielle et routière.

1.2 Le nourrissage

Le cycle biologique des abeilles impose que la conduite apicole permette l'accumulation de réserves suffisantes pour la survie en hivernage.

Le nourrissage au miel sera la règle. Le nourrissage se fera avec des cadres de miel et de pollen, du miel, du sirop de miel, ou du candi de miel de l'exploitation en nourrisseur.

1.3 L'élevage

Il se fera à partir de l'abeille noire locale. Le renouvellement des reines s'effectuera tous les deux ans avec le changement périodique des cires.

Les manipulations des abeilles se feront dans les règles d'hygiène les plus strictes. Pour chaque ruche visitée, il sera impératif d'utiliser une combinaison blanche et propre. Le lavage de mains, indispensable, sera soigneux. Les cheveux seront couverts d'un chapeau propre : les outils apicoles seront nettoyés à l'eau et désinfectés après la visite de chaque unité avec de l'eau de javel.

2. Ruchers - Identification - Entretien - Abreuvoirs

Les ruchers seront identifiés selon les règles en vigueur, par un numéro de la Direction des Services Vétérinaires du département (D.S.V. en France) dans les lieux où se trouvera implanté le rucher.

Tout rucher ne pourra dépasser dix ruches ou essaims et devra être distant d'au moins trois kilomètres du rayon de butinage d'un autre rucher.

L'entretien du rucher se fera uniquement par débroussaillage mécanique. Sont interdits : les herbicides, débroussaillants de synthèse ou tout autre produit de synthèse.

Chaque abreuvoir du rucher ne contiendra que de l'eau qui sera changée impérativement au plus tard chaque semaine, en nettoyant préalablement le contenant ou l'élément à l'eau de javel.

3. Ruchers – Hausses – Matériaux Constructifs – Protection des Cires – Cires

Les ruches seront constituées de bois. Les plateaux et les toits devront être en bois. Les toits pourront être recouverts d'un élément protecteur (tôle de fer zingué, inox ou plastique).

Les protections utilisées pour le bois ne pourront être appliquées qu'à l'extérieur de la ruche, du toit et du plancher. Ces protections devront être refaites au minimum tous les deux ans. Elles ne contiendront dans leur composition aucun des produits interdits par la législation sur l'alimentation.

Les hausses destinées à recevoir les récoltes ne pourront être protégées des rongeurs et des parasites (teignes) que par des moyens :

- a. Physiques : froid, lumière, courant d'air
- b. Chimiques : soufre

Tout produit issu de la chimie de synthèse sera interdit.

Les cadres utilisés proviendront en priorité de bâtisses construites à 100% par les abeilles ou d'amorces faites à partir de cire d'opercules.

Les rayons des hausses seront obligatoirement exempts de traces de pollen et/ou de couvain. Ils seront changés tous les deux ans. Avant leur emploi, la cire gaufrée ou les rayons et les cadres de hausses, seront systématiquement désinfectés.

4. Prophylaxie et soins vétérinaires

4.1 Prophylaxie

- Nettoyage et désinfection du matériel (grattage, décapage, flamme, eau de Javel) ;
- Destruction par le feu du matériel contaminé ;
- Renouvellement régulier et fréquent des cires (tous les 2 ans) ;
- Sélection de souches résistantes et renouvellement régulier des reines (tous les 2 ans).

4.2 Soins vétérinaires

- Tout essaim traité aux antibiotiques verra sa production retirée du label pendant un an. Il en sera de même pour chaque essaim subissant un tout autre traitement médicamenteux.
- L'essaim malade sera mis en quarantaine dans un lieu éloigné de plus de 3 kilomètres de tout rucher de production répondant à la charte.
- Toutes les désinfections systématiques préventives aux antibiotiques seront à proscrire. Par ailleurs, le seuil de développement des mycoses devra être contrôlé méticuleusement. Il sera fixé à une quantité 0 à 5 cellules atteintes par face de cadre.
- Afin de vérifier son état sanitaire, tout essaim capturé ne pourra être mis en exploitation qu'à partir de sa deuxième année de production.

4.3 Pour la lutte anti-varroa

L'utilisation de produits vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) sera conforme aux notices d'utilisation préconisées et ayant reçu l'agrément des services sanitaires autorisés.

5. Récolte – Extraction – Filtration – Ensemencement – Stockage du Miel

5.1 Récolte et retrait des hausses

- Les cadres seront convenablement operculés.
- La récolte pourra se faire à la brosse, au chasse – abeilles mécanique, par secouage, par air pulsé. L'emploi de l'enfumeur sera réservé uniquement à la préparation de la ruche. Celui-ci ne devra contenir que des végétaux naturels, non toxiques et secs.
- Pendant le transport du miel en hausses, il ne devra pas y avoir de contamination.
- Il sera impératif de protéger celles-ci par un linge propre pendant le transport.

5.2 Extraction – Transfert

- Pour extraire le miel, un extracteur en acier inoxydable à moins de 60 tours de rotation par minute devra être utilisé.

- Le miel pourra également être obtenu par égouttage.
- Pour désoperculer les cadres de miel, seuls les couteaux à froid en inox seront utilisés.
- La totalité du matériel de miellerie sera constituée de matériaux reconnus aptes au contact des denrées alimentaires.
- La maturation du miel se fera dans des maturateurs exclusivement en acier inoxydable non chauffés. Les filtres utilisés à tous les maillons de la chaîne devront être des filtres manuels en inox. Il n'existera aucune filtration mécanique. Les filtres rotatifs seront proscrits.
- Les pompes de transfert et la mise en pots ne pourront être assistées que par une chauffe de l'appareil ne pouvant dépasser les 35°C même pendant un court instant.
- Si l'extraction du miel ne peut s'effectuer en une seule fois, il faudra, préalablement à la reprise de cette opération, laver et désinfecter tous les appareils qui auront été en contact avec le miel.
- La cristallisation pourra être dirigée, mais l'ensemencement ne pourra se faire qu'avec un miel de même provenance, de même nature et de même label.
- Afin de prolonger la phase liquide du miel, il sera possible de le congeler à une température comprise entre -18°C et -30°C, et ce pendant une année maximum.

5.3 Extraction – Transfert

Le stockage de la récolte de miel se fera dans un endroit sec, tempéré et propre ou en congélation.

6. Caractéristiques et hygiène des locaux d'extraction, de conditionnement et de stockage du miel

6.1 Implantation des locaux

Les locaux d'extraction et/ou de conditionnement du miel ne devront être implantés qu'en un lieu situé à l'abri d'odeurs fortes et nauséabondes, et de toute cause de pollution susceptible de nuire à l'hygiène des produits traités.

6.2 Usage des locaux

Lorsque l'extraction ou le conditionnement du miel sera en cours, aucune autre opération relative à l'activité apicole ne pourra avoir lieu (exemple : travail portant sur le pollen, la cire, la gelée royale, la réparation des cadres, etc.).

Les locaux d'extraction et/ou de conditionnement du miel ne pourront communiquer avec d'autres lieux que par des portes assurant une bonne séparation, maintenues fermées.

6.3 Nature des sols, murs plafonds

Le sol, les murs et les cloisons devront être revêtus de matériaux imperméables, imputrescibles et permettant un lavage efficace. Les plafonds devront être maintenus en bon état. Ces structures seront en conformité avec la législation en vigueur et nettoyés avant et après chaque utilisation.

6.4 Matériel d'extraction et de conditionnement :

Le matériel destiné à se trouver en contact du miel (extracteurs, bacs, collecteurs, tuyaux, maturateurs) devra être facile à nettoyer et conforme aux dispositions en vigueur en ce qui concerne les matériaux placés en contact des denrées alimentaires. Il sera nettoyé et désinfecté avant et après chaque utilisation.

6.5 Eaux, lavages, évacuation de l'eau

Le sol devra être maintenu dans un état de propreté rigoureux en évitant un excès d'humidité qui pourrait être préjudiciable à la qualité du miel. Les opérations de nettoyage et lavage seront effectuées à l'aide des produits suivants :

- Hypochlorite de soude (eau de Javel) - dilution préconisée : 1° Chlorométrique
- Lessive de soude
- Lessive de potasse

Il sera prise toute disposition nécessaire pour qu'avant la mise en service du matériel d'extraction et de conditionnement, toute trace de produits nettoyants soit éliminée.

L'écoulement des eaux de lavage des locaux et du matériel devra être assuré.

6.6 Aération – ventilation

Les conditions d'ambiance (température, hygrométrie) devront être maintenues compatibles avec le respect de la qualité du miel, éventuellement par des moyens appropriés (isolation du local, ventilation). Les ouvertures d'aération devront permettre d'éviter l'intrusion d'abeilles, des autres insectes et des rongeurs durant le travail du miel grâce à des systèmes type "moustiquaire".

6.7 Stockage

Les pots neufs en verre et leurs couvercles seront lavés dans un lave-vaisselle, programmé à une température minimum de 50°C.

Le stockage des pots de miel et du miel en pot se fera dans un endroit sec, frais (moins de 14°C), à l'abri de la lumière et propre. L'utilisation des chambres chauffées à plus de 35°C est prohibée.

Le miel sera empoté avant toute cristallisation.

Les pots à utiliser seront toujours définis en début d'année. Ils permettront la mise en valeur du produit et de sa vocation : l'usage médical et paramédical. Ils devront donc obligatoirement préserver la qualité des produits.

6.8 L'hygiène du personnel

Les personnes appelées à manipuler le miel, tant au cours de son extraction que de son conditionnement, seront astreintes à la plus grande propreté corporelle et vestimentaire.

Le lavage des mains est indispensable avant chaque manipulation.

L'usage d'une combinaison propre de protection sera obligatoire. Le port de bottes et de gants jetables sera très vivement recommandé.

Il faudra également penser à désinfecter les véhicules (de la brouette au camion) avec un produit de type désinfectant vétérinaire ou à l'eau de Javel.

Il sera interdit de fumer dans les locaux d'extraction et/ou de conditionnement.

La présence d'animaux dans ces lieux sera interdite.

La manipulation du miel sera prohibée aux personnes susceptibles de le contaminer, notamment celles atteintes d'infections cutanées ou muqueuses, respiratoires ou intestinales. Tout sujet présentant une telle affection, constatée ou non par examen clinique ou bactériologique, devra être écarté des opérations d'extraction et de conditionnement ainsi que des locaux destinés à cet effet jusqu'à guérison complète confirmée par attestation médicale.

Les cabinets d'aisance ne devront pas communiquer avec les lieux précités. Le lavage soigneux des mains en sortant des lieux d'aisance sera obligatoire.

Vivement recommandés pour les opérations du travail du miel : l'usage de gants stériles et le port d'une coiffe recouvrant l'ensemble de la chevelure.

7. L'étiquetage du miel

Il sera conforme à la législation en vigueur.

Il comportera :

- L'origine florale pour les miels mono-floraux
- L'appellation de formation végétale pour les miels multi-floraux (landes, garrigues, maquis, forêts, bocages, prairies, montagne, haute-montagne, cultures, ...) afin de bien qualifier le produit.
- Le poids
- Le nom et l'adresse de l'apiculteur
- La date de la récolte
- La date de conditionnement
- Le numéro du lot de conditionnement
- La date limite d'utilisation ou de consommation (2 ans après le conditionnement du miel)
- L'inscription "produits préservés" attestant l'adhésion à la charte.

8. Normes de qualité relatives au miel

8.1 Le taux d'HMF: 5 hydroxyméthyl-2 furaldéhyde

En pots, le taux maximum admissible est de 60 mg/ kg (nouveau taux). L'H.M.F. provient de la décomposition du fructose en présence d'acide lorsque le miel est conservé longtemps à température ambiante élevée.

8.2 Teneur en eau

Elle ne devra pas dépasser 18,5%, à l'exception du miel de châtaignier (19%) et du miel de callune (22%). Le taux d'humidité le plus bas sera un gage de bonne qualité du miel.

8.3 Qualité bactériologique

Les germes mésophiles seront inférieurs à 30 UFC/ g. Il n'y aura pas de germes coliformes fécaux, ni de micro-organismes pathogènes pour l'homme (germes, levures, champignons).

8.4 Résidus exogènes

Aucune Limite Maximale de Résidu (LMR) n'est fixée officiellement pour le miel alimentaire. Toutefois, les experts s'accordent sur une valeur de 3 mg/kg.

Pour le miel à vocation thérapeutique, on ne devra trouver aucun résidu quel qu'il soit.

Un miel non conforme aux dispositions ci-dessus énumérées sera retourné au producteur, et à ses frais.

BIBLIOGRAPHIE

ABCD CHIRURGIE. Paroi abdominale [en ligne]. In : Centre Hospitalier de Saint-Brieuc. Site disponible sur : <https://www.abcd-chirurgie.fr/ide/points-forts/videotheque/paroi-abdominale.html> (page consultée le 22/01/2015)

ABUHARFEIL N., AL-ORAN R., ABO-SHEHADA M. The effect of bee honey on the proliferative activity of human B and T Lymphocytes and the activity of phagocytes. *Food and Agricultural Immunology*, 1999, 11 (2), pp.169-177

ADAM G. Botanique apicole : production du nectar et pollen [en ligne]. In : Ecole d'apiculture Ruchers du Sud-Luxembourg. Site disponible sur : <http://ekldata.com/ViQw1ofEliaHI2KAwpYI47zYG08.pdf> (page consultée le 29/10/2014)

ADVANCIS Laboratoire. Manuka honey dressings Activon®. Disponible sur : <http://www.advancis.co.uk/products/activon-manuka-honey> (page consultée le 09/03/2015)

AFA (Association Francophone d'Apithérapie). Emission « Allo Docteur » sur France 5 : le miel et ses vertus. Disponible sur : <http://apitherapiefrancophone.com/a-propos/46-notre-president-dr-albert-becker> (page consultée le 12/01/2015)

ALCAZAR A., KELLY J. Treatment of an infected venous leg ulcer with honey dressings. *British Journal of Nursing*, 2002, 11 (13), pp.859-866

ALLEN K.L., MOLAN P.C., REID G.M. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1991, 43 (12), pp.817-822

ALPHANDERY R. La route du miel : le grand livre des abeilles et de l'apiculture. Nathan Ed. Paris, 2002, 260 p.

AL SOMAL N., COLEY K.E., MOLAN P.C., HANCOCK B.M. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the antibacterial activity of manuka honey. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1994, 87 (1), pp.9-12

APIMONDIA. La médecine par les abeilles: traité d'apithérapie [CD-ROM]. Apimondia Standing Commission of Apitherapy, 2001

APOTECNIA Laboratoire. Miels Medihoney®. Disponible sur : <http://www.apotecnia.com/> (page consultée le 03/03/2015)

ASPEN MEDICAL Laboratoire. Antibacterial dressing L-Mesitran®. Disponible sur : <http://www.aspenmedicaleurope.com/brands/mesitran/> (page consultée le 07/03/2015)

ASSIE B. Le miel comme agent cicatrisant. Thèse d'exercice en médecine. Toulouse: Université Paul Sabatier, 2004, 115 p.

BACHANOVA K., KLAUDINY J., KOPERNICKY J., SIMUTH J. Identification of honeybee peptide active against *Paenibacillus larvae larvae* through bacterial growth-inhibition assay on polyacrylamide gel. *Apidologie*, 2002, 33 (3), pp.259-269

BAKIR-KHODJA-CHORFA L., SCHMITT D., BLAISE S. La cicatrisation par pression négative. *Le Moniteur Hospitalier*, 2010, (22), pp.31-40

BALLOT-FLURIN C. Les bienfaits de l'apithérapie. 1^{ère} Edition. Eyrolles Ed. 2009, 158 p.

BARDY J., SLEVIN N.J., MAIS K.L., MOLASSIOTIS A. A systematic review of honey uses and its potential value within oncology care. *Journal of Clinical Nursing*, 2008, 17 (19), pp.2604-2623

BAUER P., LARCAN A. Hyperbaric oxygen therapy in the management of ischemic ulcers. *John Libbey Eurotext*, 1997, 9 (8), pp.497-503

BECKER A. Les abeilles, sentinelles de l'environnement [en ligne] ? In : Abeille de France, 1999. Site disponible sur : <http://www.apiservices.com/abeille-de-france/articles/sentinelles.htm> (page consultée le 04/01/2015)

BECKER A. Botulisme et miel [en ligne]. In : Apiservices, 2003. Site disponible sur : http://www.apiservices.com/abeille-de-france/articles/botulisme_miel.htm (page consultée le 21/01/2015)

BECKER A., TEXIER D. VAC : intérêt d'une interface au miel. 2^{ème} Congrès International Francophone d'Apithérapie. Lille, 2013

BERA A., ALMEIDA-MURADIAN L.B., SABATO S.F. Effect of gamma radiation on honey quality control. *Radiation Physics and Chemistry*, 2009, 78 (7-8), pp.583-584

BOGDANOV S., BLUMER P. Propriétés antibiotiques naturelles du miel. *Revue Suisse d'Apiculture*, 2001, 98 (3), pp.107-114

BONFILS A. « Je suis vivant » [en ligne]. In : Les chemins de l'extrême. Site disponible sur : antoinebonfils.over-blog.com/article-24056114.html (page consultée le 15/01/2015)

BORNE M., FORSANS E., DE RUDNICKI S., TOURTIER J.P., FRANCK L., BRINQUIN L. Existe-t-il une place pour l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des infections graves des parties molles [en ligne]? In : SFMU (Société Française de Médecine d'Urgence). Site disponible sur : http://www.sfm.org/Urgences/urgences2010/donnees/pdf/072_borne.pdf (page consultée le 29/01/2015)

BRUDZYNSKI K. Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of canadian honeys. Canadian Journal of Microbiology, 2006, 52 (12), pp.1228-1237

BRUDZYNSKI K., SJAARDA C. Honey glycoproteins containing antimicrobial peptides, jelleins of the Major Royal Jelly Protein 1, are responsible for the cell wall lytic and bactericidal activities of honey. PLOS ONE, 2015, 10 (4), e0120238

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Botulism. Disponible sur : <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/botulism> (page consultée le 09/11/2014)

CETAM (Centre d'Etudes Techniques Apicoles de Moselle). Les analyses. Disponible sur : <http://www.cetam.info/site/2010/07/24/les-analyses/> (page consultée le 17/11/2014)

CHABAS S. Les secrets de la ruche [en ligne]. In : France 5. Site disponible sur : <http://www.france5.fr/emission/les-secrets-de-la-ruche/diffusion-du-02-03-2014-21h30> (page consultée le 13/10/2014)

CHU LIMOGES. Peau de miel. Disponible sur : http://www.chulimoges.fr/IMG/pdf/peau_de_miel_2013w.pdf (page consultée le 15/01/2015)

CLEMENT H. Le traité Rustica de l'apiculture. Rustica Ed. 2011, 528 p.

DANY-MAZEAU M., PAUTARD G. Honig auf die Wunde. Krankenpflege, 1992, 46 (1), pp. 6-10

DARRIGOL J.L. Apithérapie : miel, pollen, propolis, gelée royale. Dangles Ed. 2007, 271 p.

DE BODT G. Pansements de pointe et pointe de miel. Abeilles & Cie, 2004, (103), pp.26-27

DELAFOSSÉ B., MOTIN J. Oxygène hyperbare [en ligne]. In : SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). Disponible sur : http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca96/html/ca96_045/96_45.htm (page consultée le 22/01/2015)

DELECROIX J.M. Le miel et les produits de la ruche : équilibre et santé au naturel. Médicis Ed. Paris, 2008, 135 p.

DELPREE J.P., PROST C. Les abeilles et les 7 merveilles de l'apiculture. Editions de l'Astronome Ed. 2007, 93 p.

DERMATHERM Laboratoire. Réparer : Purcare®. Disponible sur : <http://www.dermatherm.fr/reparer/purcare.html> (page consultée le 26/02/2015)

DESCOTTES B. Cicatrisation par le miel: l'expérience de 25 années. Phytothérapie, 2009, (7), pp.112-116

DESMOULIERE A., BONTE F., COUQUET Y., RIGAL M.L. Le miel, quel intérêt en cicatrisation? Actualités Pharmaceutiques, 2013, 52 (531), pp.17-35

DIMEPOL Laboratoire. Antiscar®: traitement des plaies chroniques, escarre, ulcère. Disponible sur : <http://dimepol.fr/produit/antiscar/> (page consultée le 25/02/2015)

DIOURON M. Revamil®: miel à usage médical pour le soin des plaies aiguës et chroniques. Melibiotech, 2014

DOMEREGO R. Ces abeilles qui nous guérissent. JC Lattès Ed. 2001, 251 p.

DOMEREGO R., IMBERT G., BLANCHARD C. Les remèdes de la ruche. Alpen Ed. 2010, 96 p.

DONADIEU Y. Le miel : thérapeutique naturelle. 2^{ème} Edition. Maloine Ed. Paris, 1978, 36 p.

DUNFORD C.E., HANANO R. Acceptability to patients of a honey dressing for non-healing venous leg ulcers. Journal of Wound Care, 2004, 13 (5), pp.193-197

EMSEN I.M. A different and safe method of split thickness skin graft fixation: medical honey application. Burns, 2007, 33 (6), pp.782-787

FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE. Orthopédie : questions d'internat [en ligne]. In : Chapitre 19, la cicatrisation. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/orthopedie/polyortho/POLY.Chp.19.html> (page consultée le 26/11/2014)

FDA (Food and Drug Administration). Disponible sur : <http://www.fda.gov/> (page consultée le 03/03/2015)

FOURNIER R. ABC de l'apithérapie : se soigner grâce aux abeilles. Grancher Ed. Paris, 2009, 139 p.

FRENCH V.M., COOPER R.A., MOLAN P.C. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, 56 (1), pp. 228-231

FREXINOS J. Oxygénothérapie hyperbare, un nouveau caisson à Purpan. *Trait d'Union, CHU de Toulouse*, 2010, (126), pp.14-19

FRONTY L. Les abeilles et le miel: la vie des abeilles, l'apiculture, la cuisine au miel. Editions du Chêne Ed. Paris, 1996, 95 p.

GARDENAL M. Le miel de Manuka, ce miel qui soigne. Deliver Ed. 2013, 130 p.

GUPTA S.S., SINGH O., BHAGEL P.S., MOSES S., SHUKLA S., MATHUR R.K. Honey dressing versus silver sulfadiazene dressing for wound healing in burn patients: a retrospective study. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 2011, 4 (3), pp.183-187

HARRIS S. Honey for the treatment of superficial wounds: a case report and review. *Primary Intention*, 1994, 2 (4), pp.18-23

HAS (Haute Autorité de Santé). Oxygénothérapie hyperbare : janvier 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_oxygenotherapie.pdf (page consultée le 22/01/2015)

HAS (Haute Autorité de Santé). Traitement des plaies par pression négative (TPN) : des utilisations spécifiques et limitées, 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/fiche_de_bon_usage_traitement_des_plaies_par_pression_negative.pdf (page consultée le 21/01/2015)

HOYET C. Le miel : de la source à la thérapeutique. Thèse d'exercice en Pharmacie. Nancy: Université de Nancy I, 2005, 96 p.

INFAI (Institut für Biomedizinische Analytik und NMR Imaging GmbH). Contrôle d'authenticité avec SNIF-NMR. Disponible sur : <http://www.infai.fr/nmr/snif.php> (page consultée le 10/01/2015)

IRLANDE D. Le miel et ses propriétés thérapeutiques: utilisation dans les plaies cutanées. Disponible sur : http://www.hippocratus.com/metasite/web_site/1/contenu/public/pdf/memoires/2014/mars/memoire_irlande_miel_et_plaies.pdf (page consultée le 03/12/2014)

JEAN-PROST P., LE CONTE Y. Apiculture: connaître l'abeille, conduire le rucher. 7^{ème} édition. TEC & DOC Lavoisier Ed. 2005, 697 p.

JOUVE F., STAROSTA P. Le grand livre du miel et des abeilles. Solar Ed. Paris, 1998, 143 p.

KCI (Kinetic Concepts Inc.). Les bases scientifiques de la V.A.C.[®] Therapy. Disponible sur : <http://fr.kci-medical.ch/CH-FRE/lascienceauservicedelatherapie> (page consultée le 21/01/2015)

KWAKMAN P.H.S., TE VELDE A.A., DE BOER L., SPEIJER D. How honey kills bacteria. The FASEB Journal, 2010, 24 (7), pp.2576-2582

KWAKMAN P.H.S., TE VELDE A.A., DE BOER L., ZAAT S.A. Two major medicinal honeys have different mechanisms of bactericidal activity. PLOS ONE, 2011, 6 (3), e17709

KWAKMAN P.H.S., ZAAT S.A. Antibacterial components of honey. IUBMB Life, 2012, 64 (1), pp.48-55

LECHAUX D. Le miel et la cicatrisation des plaies [en ligne]. In : ABCD Chirurgie, centre hospitalier de Saint Briec, 2013. Site disponible sur : <https://www.abcd-chirurgie.fr/media-store/fckEditor/file/TAP.pdf> (page consultée le 02/11/2014)

LECHAUX D. Pansement au miel médical associé à une dépression contrôlée après dermolipectomie post-chirurgie bariatrique : étude cas-témoins. 2^{ème} Congrès International Francophone d'Apithérapie, 2013

LEWINO F. Mon médecin est une abeille. Le Point, 2009, (1908), pp.90-92

MAGALON G., VANWIJCK R. Guide des plaies : du pansement à la chirurgie. John Libbey Eurotext Ed. 2003, p.104

MARCHENAY P., BERARD L. L'homme, l'abeille et le miel. Editions de Borée Ed. 2007, p.98

MASHHOOD A.A., KHAN T.A., SAMI A.N. Honey compared with 1% silver sulfadiazine in the treatment of superficial partial thickness burns. Journal of Pakistan Association of Dermatologists, 2006, 16 (1), pp.14-19

MASSAUX C. Polyphénols : des alliés pour la santé. Abeilles & Cie, avril 2012, (149), pp.1-4

MELIBIOTECH Laboratoire. Revamil[®]: miel médical. Disponible sur : <http://www.melibiotech.com/> (page consultée le 17/02/2015)

MELIPHARM Laboratoire. MéliPharm®: spécialiste du miel médical. Disponible sur : <http://www.melipharm.com/> (page consultée le 19/02/2015)

MICHAUD E. Abeilles et médecine. Science et Bee, décembre 2009, pp.22-23

MOLAN P.C. The antibacterial activity of honey: 1. The nature of the antibacterial activity. Bee World, 1992, 73 (1), pp.5-28

MOLAN P.C. The role of honey in the management of wounds. Journal of Wound Care, 1999, 8 (8), pp.415-418

OLOFSSON T.C., BUTLER E., MARKOWICZ P., LARSSON L., LINDHOLM C., VASQUEZ A. Lactic acid bacterial symbionts in honeybees : an unknown key to honey's antimicrobial and therapeutic activities [en ligne]. In: International Wound Journal. Site disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12345/abstract> (page consultée le 25/11/2014)

PETIT N. Le miel au secours de la médecine conventionnelle. Sacrée Planète, juin/juillet 2012, (52), pp.13-17

PINCIPELLE. Melmax® Advanced Woundcare. Disponible sur : <http://www.principelle.nl/fr/product/melmax-6/> (page consultée le 09/03/2015)

POLLENERGIE. Miel cicatrisant antibactérien (nos miels). Disponible sur : <http://www.pollenergie.fr/notre-boutique/nos-miels/75-miel-cicatrisant-antibacterien.html> (page consultée le 26/02/2015)

REVAMIL Laboratoire. Revamil® : product and indications. Disponible : <http://www.revamil.fr/new/fr/products> (page consultée le 17/02/2015)

RIGAL M.L. Miel et gelée royale: utilisations thérapeutiques dans le domaine cutané et applications en cosmétologie. Thèse d'exercice en Pharmacie. Limoges: Université de Limoges, 2012, 157 p.

ROSSANT A. Le miel, un composé complexe aux propriétés surprenantes. Thèse d'exercice en Pharmacie. Limoges: Université de Limoges, 2011, 133 p.

ROUQUETTE-VINCENTI I., BRINQUIN L. L'oxygénothérapie hyperbare: mise au point. John Libbey Eurotext, 2001, 7 (1), pp.33-40

SABER A. Effect of honey versus Intergel in intraperitoneal adhesion prevention and colonic anastomotic healing: a randomized controlled study in rats. International Journal of Surgery, 2010, 8 (2), pp.121-127

SARKIS P., FARRAN F., KHOURY R., KAMEL G., NEMR E., BIAJINI J., MERHEJE S. Gangrène de Fournier : revue de la littérature récente. Progrès en urologie, 2009, 19 (2), pp.75-84

SCHWEITZER P. La cristallisation des miels [en ligne]. In : Apiservices, Abeille de France, 2003. Site disponible sur : http://www.apiservices.com/abeille-de-france/articles/cristallisation_miel.htm (page consultée le 11/01/015)

SCHWEITZER P. Nectar, miellat, pollen, environnement [en ligne]. In : Apiservices, Abeille de France, 2004. Site disponible sur : http://www.apiservices.com/abeille-de-france/articles/nectar_miellat.htm (page consultée le 09/01/2015)

SCHWEITZER P. Un miel étrange [en ligne]. In : Apiservices, Abeille de France, 2005. Site disponible sur : http://www.apiservices.com/abeille-de-france/articles/miel_etrange.htm (page consultée le 09/11/2014)

SCHWEITZER P. Appellations monoflorales et idées reçues [en ligne]. In : Apiservices, Abeille de France, 2008. Disponible sur : http://www.apiservices.com/abeille-de-france/articles/appellation_monoflorale.htm (page consultée le 12/01/2015)

SFFPC (Société Française et Francophone des Plaies et Cicatrisations). Cicatrisation par la technique de pression négative. Disponible sur : http://www.sffpc.org/index.php?pg=vac_presentation_1 (page consultée le 21/01/2015)

SHOMA A., ELDARS W., NOMAN N., ELZAHAF E., ABDALLA M., ELDIN D.S., ZAYED D.,

SHALABY A., MALEK H.A. Pentoxifylline and local honey for radiation-induced burn following breast conservative surgery. Current Clinical Pharmacology, 2010, 5 (4), pp.251-256

SNOWDON J.A., CLIVER D.O. Microorganisms in honey. International Journal of Food Microbiology, 1996, 31 (1), pp.1-26

SONQ J.J., TWUMASI-ANKRAH P., SALCIDO R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis . Advances in Skin & Wound Care, 2012, 25 (1), pp.23-28

SOOD S., OMAR E., PAI D.R., SHAH J.M. Cellular events and biomarkers of wound healing. Indian Journal of Plastic Surgery, 2012, 45 (2), pp.220-228

SPURGIN A. Guide de l'abeille. Delachaux et Niestlé Ed. Paris, 2010, 127 p.

SUBRAHMANYAM M., UGANE S.P. Honey dressing beneficial in treatment of Fournier's gangrene. *Indian Journal of Surgery*, 2004, 66 (2), pp.75-77

SUGUNA L., CHANDRAKASAN G., THOMAS-JOSEPH K. Influence of honey on collagen metabolism during wound healing in rats. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 1992, 13 (1), pp.7-12

TAKS J.M. Eusol management of burns. *Tropical Doctor*, 2000, 30 (1), p.54

TAUREON Laboratoire. Honeysoft®: the honey dressing. Disponible sur : <http://www.taureon.com/en/producten/honeysoft> (page consultée le 09/03/2015)

TELLECHEA O. Efficacy of honey gel in the treatment of chronic lower leg ulcers: a prospective study. *EWMA Journal*, 2013, 13 (2), pp.35-39

TEOT L., MEAUME S., DEREURE O. Plaies et cicatrisation au quotidien. Sauramps Medical Ed., 2001, 351 p.

TOMCZAK C. Utilisation du miel dans le traitement des plaies : revue bibliographique. Thèse d'exercice en Vétérinaire. Lyon: Ecole nationale Vétérinaire de Lyon, 2010, 187 p.

TONKS A., COOPER R.A., PRICE A.J., MOLAN P.C., JONES K.P. Stimulation of TNF-Alpha release in monocytes by honey. *Cytokine*, 2001, 14 (4), pp.240-242

TOURNERET E. Le peuple des abeilles. Disponible sur : <http://www.thehoneygatherers.com/> (page consultée le 16/01/2015)

UNAF. L'abeille, l'arbre et la forêt. *Abeilles et Fleurs*, 2011, hors-série Spécial, pp.6-7

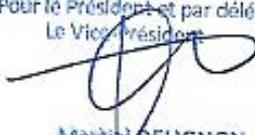
UNAF. Apithérapie: les produits de la ruche pour le bien-être et la santé. *Abeilles et Fleurs*, 2012, hors-série Apithérapie, 39 p.

UNAF. Les trésors de la ruche: tous les bienfaits des abeilles. *Abeilles et Fleurs*, 2013, hors-série Spécial, p.7

WHITE J.W., SUBERS M.H., SCHEPARTZ A.I. The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1963, 73 (1), pp.57-70

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 juin 2015

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : KOECHLER SARAH</p> <p><u>Sujet</u> : Le miel dans la cicatrisation des plaie : Un nouveau médicament ?</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : LEININGER-MULLER Brigitte, Professeur Directeur : TROCKLE Gabriel, Maître de conférences Co-Directeur : BECKER Albert, Docteur en médecine Juges : JANKOWSKI Anne-Marie, Docteur en pharmacie</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 21.05.2015</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse Mme LEININGER-MULLER Mr TROCKLE</p> <p>Co-Directeur de Thèse Mr BECKER</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 28.05.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le - 2 JUIN 2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pour le Président et par délégation Le Vice-président  Martial DELIGNON Pierre MUTZENHARDT </p> <p>N° d'enregistrement : 6905</p>

N° d'identification :

TITRE

**Le miel dans la cicatrisation des plaies :
Un nouveau médicament ?**

Thèse soutenue le 23 juin 2015

Par KOECHLER Sarah

RESUME :

Le miel est le fruit d'une alchimie délicate qui découle de la transformation du nectar ou du miellat par l'abeille *Apis Mellifera*. De multiples travaux permettent aujourd'hui de révéler la composition complexe de cette denrée noble qui lui confère alors de précieuses propriétés médicales bénéfiques pour la cicatrisation d'un grand nombre de plaies, éradiquant même les infections dites « multirésistantes ». Alliant à la fois tolérance, innocuité, efficacité et économie, le miel possède ainsi toutes les qualités requises pour rentrer à nouveau dans notre arsenal thérapeutique. Parallèlement, le développement récent du miel médical en tube ou en pansement normatif vient renforcer d'avantage l'usage de ce produit naturel.

Alors que le miel se heurte aujourd'hui à l'immobilisme de certains praticiens ainsi qu'à l'inflexibilité de la réglementation de mise sur le marché des médicaments, il suffirait simplement de l'utiliser pour être convaincu de ses effets. Car non, le miel ne s'étale pas que sur nos tartines.

MOTS CLES : Apithérapie, miel, produits de la ruche, abeille, cicatrisation, activité antibactérienne, plaies, pansements

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
TROCKLE Gabriel Maître de Conférences	Laboratoire de Pharmacologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/> 2

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle