



Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques

Annaëlle Le Bihan

► To cite this version:

Annaëlle Le Bihan. Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01756927

HAL Id: dumas-01756927

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01756927>

Submitted on 5 Jun 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.

N° d'ordre

ANNÉE 2016



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
FACULTÉ DE PHARMACIE**
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

**THÈSE EN VUE DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par
Anaëlle LE BIHAN
née le 23 Avril 1989 à Fougères

**Les pansements au miel
dans la cicatrisation des
plaies aiguës et chroniques**

Thèse soutenue à Rennes

le 2 mai 2016

devant le jury composé de :

Jean-Charles CORBEL

Maître de conférence, Université de Rennes 1 / *Président*

Yves LURTON

Pharmacien Praticien Hospitalier – Centre Hospitalo-universitaire de Rennes / *Directeur de thèse*

Erwann BRUSQ

Docteur en pharmacie / *Juge*

ANNEE 2015-2016**Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques****PROFESSEURS**

1	BOUSTIE	Joël	HDR
2	BURGOT	Gwenola	HDR
3	DONNIO	Pierre Yves	HDR
4	FAILI	Ahmad	HDR
5	FARDEL	Olivier	HDR
6	FELDEN	Brice	HDR
7	GAMBAROTA	Giulio	HDR
8	GOUGEON	Anne	HDR
9	LAGENTE	Vincent	HDR
10	LE CORRE	Pascal	HDR
11	LORANT (BOICHOT)	Elisabeth	HDR
12	MOREL	Isabelle	HDR
13	SERGENT	Odile	HDR
14	SPARFEL-BERLIVET	Lydie	HDR
15	TOMASI	Sophie	HDR
16	URIAC	Philippe	HDR
17	VAN DE WEGHE	Pierre	HDR
18	VERNHET	Laurent	HDR

PROFESSEURS ASSOCIES

1	BUREAU	Loïc	
2	DAVOUST	Noëlle	HDR

PROFESSEURS EMERITES

1	CILLARD	Josiane	HDR
2	GUILLOUZO	André	HDR

MAITRES DE CONFERENCES

1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence	
2	ANINAT	Caroline	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann	
4	BEGRICHÉ	Karima	
5	BOUSARGHIN	Latifa	HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn	
7	BRUYERE	Arnaud	
8	BUNETEL	Laurence	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	
10	COLLIN	Xavier	
11	CORBEL	Jean-Charles	HDR
12	DAVID	Michèle	HDR
13	DELALANDE	Olivier	
14	DELMAIL	David	
15	DION	Sarah	nouvelle MCF en cours de formation (étudiante de 5ème année HU)
16	DOLLO	Gilles	HDR
17	GILOT	David	HDR
18	GOUAULT	Nicolas	HDR
19	HITTI	Eric	
20	JEAN	Mickaël	
21	LECUREUR	Valérie	HDR
22	LE FERREC	Eric	
23	LE PABIC	Hélène	

24	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
25	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise		
26	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
27	MINET	Jacques		HDR
28	MOURET-PLEIBER	Liza		
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie		HDR
33	RENAULT	Jacques		HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

1	GICQUEL	Thomas		
---	---------	--------	--	--

ATER

1	SMIDA	Imen		
2	PASCREAU	Gaëtan		
3	SAVARY	Camille		
4	ALHARETH	Khairallah		

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Yves LURTON pour sa grande disponibilité, son aide et ses précieux conseils.

Je remercie Mr CORBEL qui a accepté de présider cette thèse.

Je remercie Erwann, pour tout son soutien et ses bons conseils qui m'ont permis de mener à bien ma thèse.

Je remercie Mr LE DUFF pour sa disponibilité, son écoute et son appui scientifique.

Un merci tout particulier à Mr DIOURON pour ses précieuses informations.

J'aimerais également remercier mes titulaires, Catherine, Claudie et Martin, ainsi que tous mes collègues pour m'avoir accompagné durant ces 18 mois.

Merci infiniment à mes parents. *Mum* ta zen attitude a eu raison de moi.

A *Baby*, ma grande sœur, pour tes coups de pied aux fesses et nos moments de folie entre sisters.

A ma grand-mère, *MJ*, exceptionnelle pour son écoute et sa bonne humeur ces longues heures au téléphone. Mamie merci aussi pour tes délices.

A *Choupi*, pour la vie, pour la vie. *Follo* te décerne une médaille.

A mes deux compères des bancs de la fac, *Compagnon & Clarisse*.

A mes amis, *Max, Maud, Amélie, Maxime & Ju*.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE : LE MIEL GÉNÉRALITÉS	
I.	13
Composition et caractéristiques physico-chimiques du miel	15
1. Définition	15
2. Mille couleurs, mille saveurs	15
2.1. La couleur	15
2.2. Arôme et saveur	16
2.3. La texture	17
3. Composition chimique	17
3.1. Les sucres	17
3.2. Les enzymes	17
3.3. Les lipides	18
3.4. Les vitamines	18
3.5. Les protéines	18
3.6. Les sels minéraux et oligoéléments	19
3.7. L'eau	19
3.8. Les acides	19
3.9. Autres constituants du miel	20
3.9.1. Hormones et substances assimilées	20
3.9.2. Les polluants et contaminants du miel	20
3.9.2.1. Les polluants environnementaux	21
3.9.2.2. Contaminants issus de l'exploitation apicole	25
3.9.3. Autres	29
4. Les propriétés physiques du miel	30
4.1. La densité	30
4.2. La viscosité	30

4.3. Hygroscopie du miel	30
4.4. La solubilité	31
4.5. Indice de réfraction	31
4.6. Conductibilité thermique	31
4.7. Conductibilité électrique	31
4.8. La chaleur spécifique	31
4.9. La fluorescence	31
4.10. L'abaissement du point de congélation	31
4.11. Le pouvoir rotatoire	32
II. Qualité des miels, origines	33
1. Qualité des miels	33
2. Origines des miels	37
III. Propriétés thérapeutiques du miel	38
1. Propriétés générales	38
1.1. Un aliment énergétique	38
1.2. Action hépatoprotectrice	39
1.3. Un parfait cardiotonique	39
1.4. Propriétés anti-oxydantes du miel	39
1.5. Le miel, le meilleur ami de l'estomac	40
1.6. Affections respiratoires	41
1.7. Le miel éclaircit la vue	41
2. Propriétés anti-bactériennes	42
2.1. Observations cliniques	42
2.2. Mécanismes de l'effet anti-bactérien	43
2.2.1. L'effet osmotique	43
2.2.2. Le peroxyde d'hydrogène	44
2.2.3. Les systèmes non-peroxydes : MGO, β -défensine 1	45
2.2.3.1. Le méthylglyoxal (MGO)	45
2.2.3.2. La β -défensine 1	46
2.2.3.3. Autres facteurs	46
2.2.4. Un pH d'acide faible	47

3. Activité anti-inflammatoire, propriétés immunomodulatrices du miel	49
3.1. Quelques rappels concernant l'inflammation	49
3.2. Activité anti-inflammatoire du miel	49
3.2.1. Tests biochimiques	50
3.2.2. Modèles animaux	50
3.2.3. Études cliniques	51
 DEUXIÈME PARTIE : LA CICATRISATION PAR LE MIEL	54
I. Rappels sur la cicatrisation	55
1. Dynamique de la cicatrisation	56
1.1. Phase vasculaire et inflammatoire	56
1.2. Phase proliférative	57
1.3. L'épidermisation	57
1.4. Le remodelage	58
II. Les pansements modernes, une aide précieuse à la cicatrisation	60
1. La cicatrisation dirigée en milieu humide	60
2. Différentes classes de pansements	63
2.1. Les hydrocolloïdes	64
2.2. Les hydrocellulaires	66
2.3. Les hydrogels	67
2.4. Les fibres à haut pouvoir d'absorption	68
2.4.1. Les hydrofibres	68
2.4.2. Urgoclean®	70
2.5. Les alginates	70
2.6. Les tulles et interfaces	71
2.7. Les films adhésifs	73
2.8. Les pansements à l'argent	73
2.9. Les pansements au charbon	75
III. Traitement des plaies par le miel	76
1. Mode d'action du miel dans la cicatrisation	77
2. Usage du miel alimentaire dans le traitement des plaies	78
2.1. Qualités requises pour l'usage du miel alimentaire en milieu médical	78

2.2. Cicatrisation par le miel, expérience au CHU de Limoges	79
3. Le miel dispositif médical	81
3.1. Dispositifs médicaux à base de miel monofloral	84
3.1.1. MEDIHONEY [®]	84
3.1.2. ACTILITE [®] , ACTIVON [®] , ALGIVON [®]	87
3.1.3. L-MESITRAN [®] WOUND CARE	89
3.1.4. MANUKAhd [®]	93
3.1.5. Pansements du laboratoire Manuka Health	94
3.1.6. MELMAX [®] , MELDRA [®]	95
3.2. Dispositifs médicaux à base de miel polyfloral	96
3.2.1. REVAMIL [®]	96
3.2.2. MELECTIS [®]	98
3.2.3. SANOSKIN [®]	99
3.2.4. HONEYSOFT [®]	102
4. Effets indésirables, contre-indications d'un soin par le miel	103
5. Utilisation du miel dans les plaies : évaluation clinique	105
6. Prise en charge du miel dispositif médical	111
 CONCLUSION	113
TABLE DES FIGURES	114
TABLE DES TABLEAUX	117
PERMIS D'IMPRIMER	118
BIBLIOGRAPHIE	119
LEXIQUE	132
ANNEXES	133

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFB : American Foul Brood

Ag : Argent

Ag₂So₄ : Sulfate d'argent

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMPs : Antimicrobial Peptides

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Bq/kg : Becquerels par kilogrammes (unité de mesure de radioactivité)

CARI : Centre Apicole de Recherche et d'Information

CMC : Carboxyméthylcellulose

COX : Cyclo-oxygénases

¹³⁷Cs : Césium 137, isotope du césium dont le nombre de masse est égal à 37

DM : Dispositif médical

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

EFB : European Foul Brood

EGF : Epidermal Growth Factor

EGP : Excision Greffe Précoce

ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine

FGF : Fibroblast Growth Factor

HMF : Hydroxyméthylfurfural

⁴⁰K : Potassium 40, isotope du potassium dont le nombre de masse est égal à 40

Kcal : Kilocalorie

KGF : Keratinocytes Growth Factor

kGy : Kilogray

MEC : Matrice extracellulaire

méq : Milliéquivalent

mg : Milligramme

MMPs : Métalloprotéases matricielles

MRL : Maximum Residue Limit

NO : Monoxyde d'azote

OGM : Organismes Génétiquement Modifiés

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PG : Prostaglandine

PVC : Polychlorure de vinyle

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline

SEM : Semicarbazide

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TX : Thromboxane

UFC : Unités Formant Colonies

INTRODUCTION

L'Homme et l'abeille entretiennent depuis toujours une relation de complicité. « *Si l'abeille venait à disparaître de la surface de la Terre, l'Homme n'aurait plus que quatre années à vivre.* ». A. Einstein sous-entend que ces petits hyménoptères jouent un rôle essentiel en termes de préservation de la biodiversité.

Les abeilles et le miel sont présents dans les récits depuis la nuit des temps, une peinture rupestre de la grotte de l'Araignée, près de Valence en Espagne, témoignant des débuts de l'apiculture (-10 000 av. J.-C.). Un homme suspendu à une liane récolte du miel dans une ruche située sur une paroi rocheuse.



Figure 1 : Cueillette du miel
(<http://tpemiel.wordpress.com>)

De civilisations en civilisations, le miel incarnait symbolisme, mythologie et cultes. Il était d'emploi courant chez les Babyloniens, Égyptiens, Assyriens, où il occupait une place d'honneur au nom des plus précieux produits alimentaires et moyens thérapeutiques ; utilisé comme médicament, conservateur ou substance d'embaumement.

Le philosophe Aristote, *soleil de l'apiculture antique*, estimait que le miel possédait des propriétés spécifiques d'une influence exceptionnelle sur l'organisme.

Hippocrate et Galien, grands réformateurs de la médecine antique, prescrivaient le miel dans le traitement de multiples affections.

L'homme a longtemps cru que l'abeille ramenait le miel à la ruche et non qu'elle le fabriquait. Pourtant, plusieurs étapes sont indispensables à la fabrication de ce fabuleux complexe, aux propriétés surprenantes, ce que nous détaillerons dans une première partie. Dans une seconde partie, nous rappellerons les étapes de la cicatrisation, ainsi que les différentes classes de pansements. Dans une troisième partie, seront présentés les pansements au miel et leurs effets sur la cicatrisation des plaies.

PREMIÈRE PARTIE :

LE MIEL

GÉNÉRALITÉS



Figure 2 : Une abeille ouvrière aspirant le nectar
(www.larousse.fr)

I. Composition et caractéristiques physico-chimiques du miel

« Dans le miel la nature a concentré pour nous ses dons les plus précieux. Cette immense richesse pour notre organisme est encore trop peu connue ou assez mal appréciée » E. Tsander

1. Définition

Le miel est produit par l'abeille (*Apis mellifera L.*) à partir du nectar de plantes ou de sécrétions de parties vivantes de plantes, que l'abeille récolte, transforme en les combinant à des substances autogènes spécifiques, puis dépose, déshydrate, conserve et laisse mûrir et maturer dans la ruche. Cette définition est extraite de la *Pharmacopée européenne 8^{ème} Edition.*(Annexe 1)

2. Mille couleurs, mille saveurs

Il existe des dizaines de variétés de miel, tous présentent des caractéristiques organoleptiques très diverses. Couleur, saveur et senteur dérivent de la flore, des terrains de récolte et des techniques de préparation rendant ainsi unique le miel de chaque fleur.

2.1. La couleur

En fonction de ses origines florales et géographiques, le miel peut présenter différents coloris. Il peut être tout à fait incolore, transparent comme de l'eau, mais parfois aussi presque noir. A l'exception du violet et du bleu la couleur des miels varie à l'infini. (35, 38, 74, 148) La couleur s'apprécie au moyen de colorimètres ou de comparateurs visuels. (86)

2.2. Arôme et saveur

La qualité d'un miel dépend également de son parfum et de son goût plus ou moins agréables. Cependant tout miel a une remarquable saveur sucrée. (38, 86)

De nombreux travaux réalisés par le CARI ont permis d'élaborer une roue des odeurs et des arômes des miels permettant de décrire les sensations perçues tant au niveau olfactif que gustatif lors de la dégustation d'un miel.

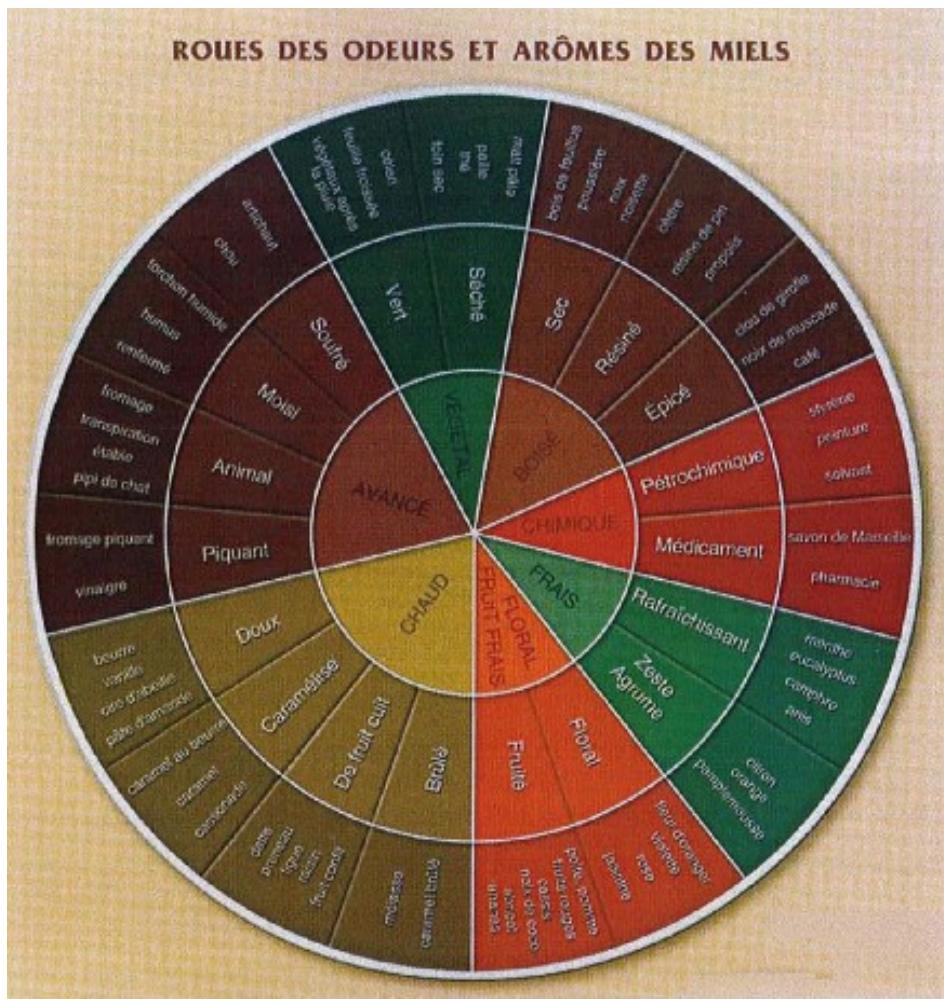


Figure 3 : La roue des odeurs et des arômes des miels
(Traité Rustica de l'apiculture)

2.3. La texture

Cristallisé finement ou grossièrement, dur ou souple, pâteux, liquide plus ou moins limpide, le miel peut se présenter sous différents aspects. (35, 86, 148) S'il est parfaitement fluide au moment de son extraction, le miel ne reste cependant pas dans cet état de façon indéfinie mais cristallise, c'est à dire qu'il se solidifie. La cristallisation plus ou moins rapide dépend de la nature des sucres dont le miel est composé. Ainsi, un miel riche en glucose (comme le miel de colza) cristallise rapidement en 2 à 3 jours alors qu'un miel riche en fructose (comme le miel d'acacia) restera liquide pendant plusieurs années. Deux autres paramètres influencent la vitesse de cristallisation, à savoir la teneur en eau et la température de conservation. (35)

La cristallisation d'un miel est un paramètre sensoriel extrêmement important ; un miel crémeux est toujours beaucoup plus apprécié.

3. Composition chimique

La composition chimique d'un miel dépend des fleurs visitées par les butineuses, autrement dit de son origine florale. Au total, plus de 181 substances y seraient identifiées. (Annexe 2)

3.1. Les sucres

Le miel est essentiellement constitué de glucose (31% en moyenne) et de fructose (38% en moyenne), deux monosaccharides très facilement assimilables. (35, 75, 148)

3.2. Les enzymes

De nombreuses enzymes sont retrouvées dans le miel. Elles peuvent être soit d'origine animale et produites par les glandes hypopharyngées de l'ouvrière, soit d'origine végétale et proviennent des nectars. (38, 148)

L' α -amylase et la β -amylase sont des diastases qui transforment l'amidon en glucose. Les invertases (fructo-invertase et gluco-invertase) sont responsables de la transformation du saccharose du nectar en lévulose et dextrose du miel. La glucose-oxydase donne naissance à du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée), facteur antibiotique naturel et à de l'acide gluconique.

D'autres enzymes sont également présentes dans le miel, telles la catalase et la phosphatase acide. (35)

Ces enzymes étant thermolabiles, leur présence ou leur absence peut servir d'indicateur de surchauffe du miel et ainsi détecter d'éventuelles fraudes. En d'autres termes, un miel pour rester naturel, ne peut être chauffé. (35, 148)

3.3. Les lipides

Le miel, tout comme les autres produits de la ruche est particulièrement pauvre en lipides. On y retrouve principalement les acides palmitique et oléique, et en très faible quantité les acides laurique, myristoléique, stéarique et linoléique. (35, 75, 86, 148)

3.4. Les vitamines

Le miel en est très pauvre. Il s'agit essentiellement de vitamines B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9) qui seraient apportées par le pollen. Les vitamines A, C , D et K n'y sont que très rarement retrouvées. (35, 148)

3.5. Les protéines

Le miel est pauvre en protides (moins de 1%). Néanmoins il contient de nombreux acides aminés libres comme la proline, qui provient des sécrétions salivaires de l'abeille. (38, 74)

3.6. Les sels minéraux et oligoéléments

Le miel apporte de nombreux minéraux indispensables à la santé de l'Homme ; leurs concentrations sont variables selon les origines florales et géographiques, ainsi que suivant les saisons.

Un kilogramme de miel contient en moyenne 661mg de potassium et 48mg de calcium. Les autres sels minéraux ne se retrouvent quant à eux qu'à l'état de traces.

On y retrouve également des oligoéléments, tels 2mg de fer, 0,21mg de cuivre, 2,53mg de manganèse ou encore 1,1mg de zinc pour un kilogramme de produit, en moyenne. (74, 75, 148) Ces substances participent au bon fonctionnement de l'organisme. Par exemple, le calcium intervient dans l'excitabilité neuromusculaire, la contraction musculaire ainsi que dans la coagulation du sang ; le potassium joue un rôle dans la régulation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, dans la teneur en eau de l'organisme ; le fer quant à lui, joue un rôle indispensable dans l'hématopoïèse.

3.7. L'eau

Le nectar récolté contient 40 à 80% d'eau, et pour obtenir le miel, les abeilles doivent en éliminer les trois-quarts. En effet, la teneur moyenne en eau d'un miel varie de 17 à 20%, un taux suffisamment bas pour assurer sa conservation et empêcher sa fermentation. (35, 38, 148)

3.8. Les acides

Le miel contient aussi des acides; le plus important étant l'acide gluconique. Une vingtaine d'acides organiques sont également isolés du miel : par exemple l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide malique, l'acide oxalique, l'acide butyrique ou encore, l'acide succinique. Les acides formique, chlorhydrique et phosphorique ne sont présents qu'à l'état de traces. D'autres composés, les lactones, présentent aussi une fonction acide non négligeable après hydrolyse.

Le pH d'un miel est en moyenne égal à 3,9. Certains miels sont plus fragiles que d'autres et ce, fonction de leur acidité naturelle. En effet, tous les miels dont le pH est inférieur à 4 se dégradent plus rapidement. (35, 38, 148)

3.9. Autres constituants du miel

3.9.1. Hormones et substances assimilées

Dans le miel, on retrouve des substances apparentées aux hormones comme l'acide abscissique mais également des précurseurs hormonaux androgènes. (38, 74, 148)

3.9.2 Les polluants et contaminants du miel

Du miel, ressort l'image d'un produit pur, sain et naturel. Cependant, il peut être contaminé par différentes sources. Sa contamination résulte à la fois de l'environnement, de l'agriculture et de la pratique apicole. (24, 28, 74, 148)

Les polluants environnementaux sont représentés par :

- les métaux lourds (principalement le plomb, le cadmium et le mercure);
- les isotopes radioactifs;
- les polluants organiques;
- les pesticides (insecticides, fongicides, herbicides et bactéricides);
- les bactéries pathogènes;
- et les organismes génétiquement modifiés (OGM).

Les principaux contaminants agricoles sont les acaricides, à savoir : acides organiques et composants d'huiles essentielles; les antibiotiques utilisés dans le traitement des maladies chez les abeilles, dont les tétracyclines, la streptomycine, les sulfamides et le chloramphénicol. (164) D'autres substances utilisées dans les pratiques d'apiculture jouent un rôle mineur; c'est le cas du paradichlorobenzène (PDCB) aussi connu sous le nom d'Antiteigne, produit utilisé dans la lutte contre la fausse teigne.

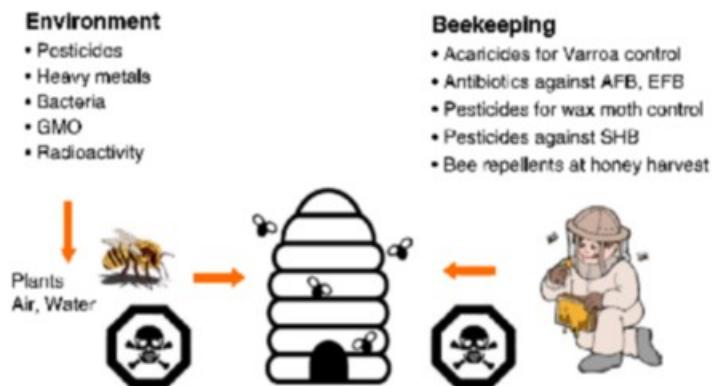


Figure 4 : The contamination sources for the bee colony. GMO: genetically modified organisms; AFB: american foul brood; EFB: european foulbrood, SHB: small hive beetle.

(www.agroscope.admin.ch)

3.9.2.1. Les polluants environnementaux

Déposés par l'air et l'eau dans le nectar, le miellat et sur le pollen et les exsudats des végétaux, mais également retrouvés dans le sol, les polluants sont transportés dans la ruche par les abeilles. La santé de la colonie se trouvant ainsi compromise.

Les métaux lourds

Industries métallurgiques, incinérateurs et trafic routier sont les causes principales de la pollution de l'air et du sol par les métaux lourds. En ville, les alliages de toitures en zinc et de gouttières libèrent des métaux lourds à l'origine également de contamination. Le plomb et le cadmium sont les deux principaux toxiques à l'origine de la contamination des colonies d'abeilles et de leurs produits.

De nombreuses études ont mis en évidence les taux de ces métaux retrouvés dans le miel; ils oscillent entre 0,001 et 1,8 mg/kg pour le plomb et 0,001 et 0,10 mg/kg pour le cadmium. Ces valeurs ne présentent cependant aucune mise en danger pour la santé des consommateurs. (24) D'autres métaux lourds tels le Mercure (Hg), le Nickel (Ni) et le Zinc (Zn) peuvent aussi être retrouvés dans le miel.

Il est frappant de constater que les miels de miellat sont nettement plus contaminés que les autres miels. En effet, les surfaces sur lesquelles le miellat est déposé par les pucerons sont fortement exposées à la pollution par l'air. (28)

Les abeilles butinent dans un rayon de 3 kilomètres en moyenne autour de la ruche. Pour cette raison, elles, ainsi que leurs produits, fruits de leur travail, peuvent servir de bio-indicateurs concernant la contamination par les métaux lourds. (28, 135)

La radioactivité

Les principaux isotopes radioactifs trouvés dans le miel sont le potassium 40 et le césium 137; le premier étant d'origine naturelle, le second, la conséquence de la catastrophe nucléaire de Tchernobyl qui s'est produite le 26 avril 1986, et dans une moindre mesure, des essais nucléaires qui ont été réalisés jadis dans l'atmosphère. Les valeurs (exprimées en Bq/kg) de ces radio-nucléides varient suivant l'origine des miels, avec une valeur de ^{137}Cs la plus importante en Ukraine, lieu de l'accident nucléaire.

A l'heure actuelle, la radioactivité ne pose aucun problème pour la qualité du miel et autres produits de la ruche. (24, 135)

Les polluants organiques

Un exemple de produits chimiques présents dans l'environnement sont les *polychlorobiphényles* (PCB), aussi connus sous le nom de pyralènes. Ce sont des dérivés chimiques chlorés très largement utilisés par l'industrie française avant 1980, puisqu'appréciés pour leurs propriétés isolantes et pour leur stabilité physique et chimique. (24, 121) On les retrouvait notamment dans les liquides de refroidissement, les lubrifiants, les liquides hydrauliques, les plastiques, le bitume, les encres et les peintures. Leur utilisation fut interdite en France en 1987, car considérés nocifs pour la santé. (121) Peu biodégradables, les PCB, utilisés sans précautions par les industriels durant des décennies, se sont accumulés dans l'environnement (sols, cours d'eau, plantes, atmosphère) et dans les chaînes alimentaires où ils persistent encore aujourd'hui. De nombreux travaux montrent cependant que les concentrations retrouvées dans le miel sont très basses et ne suscitent aucune inquiétude. (24)

Pesticides utilisés dans l'agriculture

Les insecticides les plus couramment retrouvés dans le miel sont les dérivés organochlorés (lindane, heptachlore, endosulfan...), les pesticides organophosphorés dont le trichlorfon et les carbamates.

Le miel serait particulièrement sensible aux résidus fongicides (tau-fluvalinate, vinclozoline) utilisés contre les parasites des arbres fruitiers et du colza. Quant aux herbicides, ils ne sembleraient contaminer que très rarement le miel, par comparaison à la contamination des abeilles et du pollen. Il faut tout de même noter une exception pour la substance asulame et ses résidus, retrouvés dans le miel à des concentrations de 0,005 à 0,23 mg/kg, d'après deux récentes études suisses. (24)

Une autre classe de pesticides très largement utilisés dans l'agriculture sont les antibiotiques. Les abeilles y seraient particulièrement sensibles. Le feu bactérien, par exemple, l'une des plus dangereuses maladies des poiriers et des pommiers, et causé par l'agent pathogène *Erwinia amylovora*, peut être contrôlé par la streptomycine. Mais cet antibiotique a vu son utilisation limitée puis interdite en France, puisque très souvent à l'origine de contaminations et d'une sélection de souches résistantes. (24, 33)

Les abeilles, par leur miel sont d'excellents bio-indicateurs d'une contamination par les pesticides. (135) Pour autant, les concentrations en pesticides dans le miel restent à des niveaux bas. Cela s'explique par l'effet de filtre qu'exercent les abeilles (facteur 1000 en terme de concentration en pesticides entre le nectar et le miel) mais aussi par l'utilisation de nouveaux pesticides qui se dégradent rapidement. (24, 28)

Pathogènes du miel

Le miel n'est pas stérile; certains micro-organismes résistent à sa forte concentration en sucre, à son pH d'acide faible et à ses autres caractères anti-microbiens. Des spores peuvent ainsi être isolées dans les rayons de miel. Ces pathogènes sont essentiellement des bactéries (*Bacillus subtilis, liniformis, pumilus ou cereus, Micrococcus...*) et des levures (*Saccharomyces rouxii, Torulopsis magii...*). (127)

Les sources primaires de contamination incluent avec très grande certitude le pollen (responsable d'allergies chez certains patients même si peu de cas ont été référencés à ce jour), le tube digestif des abeilles, les ruches , la terre, l'air, les poussières et les fleurs.

Notons que l'intestin des abeilles contient environ 1% de levures, 27% de bactéries gram-positif parmi lesquelles certaines espèces de *Bacillus, Bacteridium, Steptococcus* et *Clostridium*; et 70% de bactéries gram-négatif dont *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas....* Le pollen en serait l'origine. (127)

Les sources secondaires de contamination englobent l'homme et ses pratiques, les équipements, les dispositifs de récolte et de stockage , le vent, etc.

Au vu des propriétés physico-chimiques et anti-microbiennes du miel, la majeure partie des micro-organismes ne peut croître, caractérisée de population dormante. (127) Des spores, formes résistantes de l'espèce bactérienne *Clostridium botulinum* survivent parfois dans le miel, mais aucune toxine n'est produite. Il y a cependant quelques rares cas de botulisme infantile qui ont été mis en évidence. C'est pourquoi à l'heure actuelle, la consommation de miel, quelle que soit son origine, est formellement déconseillée chez les nourrissons de moins de 1 an. (15, 24)

Les OGM

Les Européens importent 40% de leur consommation de miel, dont la moitié d'Amérique latine, où prospèrent les cultures OGM (colza, maïs), Mexique et Argentine en tête. Certains pays européens comme l'Espagne utilisent également des cultures OGM. Il devient évident que le pollen butiné par les abeilles peut-être génétiquement modifié. (24, 29)

Le Parlement européen a adopté le 15 janvier 2014 un projet législatif définissant le pollen génétiquement modifié comme « un composant naturel du miel » et non « un ingrédient ». Les apiculteurs devront donc étiqueter leur miel « avec OGM » que si des traces de pollen transgénique supérieures à 0,9% de la masse totale du miel y sont décelées. (29, 125) Étant donné que le pollen n'est présent qu'à hauteur de 0,1% environ dans le miel (24), il ne dépasserait jamais le seuil qui nécessiterait son appellation spécifique.

3.9.2.2. Contaminants issus de l'exploitation apicole

Les polluants identifiés sont ceux utilisés dans la lutte contre les maladies de l'abeille. La pourriture américaine du couvain (AFB), la loque européenne (EFB) et la varroase sont les maladies les plus graves de l'abeille.

Les acaricides

L'acarien *Varroa destructor* est un véritable fléau pour l'abeille et l'apiculture en général, puisque responsable de la mortalité d'un grand nombre de colonies d'ouvrières.



Figures 5 & 6 : Varroas dans le couvain et sur une abeille adulte
(abeilleduforez.tetraconcept.com)

Les premiers produits utilisés dans le traitement de cette acariose ont conduit sans aucun doute à l'affaiblissement des colonies, les rendant par la suite beaucoup plus vulnérables aux autres micro-polluants. (124) Ces constatations ont obligé les apiculteurs à les manipuler avec précaution et à développer des traitements plus écologiques. Les acaricides peuvent ainsi être divisés en deux groupes : les acaricides synthétiques persistants et les acaricides naturels non toxiques. (28)

Des travaux montrent qu'après traitement de colonies par des molécules chimiques, la contamination du miel est moindre par rapport à celle de la cire. Les taux d'acaricides mesurés dans le miel se situent généralement bien en dessous des seuils de tolérance (MRL) par comparaison à ceux de la cire où s'accumulent les résidus. (24, 28)

Certes, les substances chimiques furent utilisées dans la pratique apicole durant de nombreuses années, mais ne peuvent en aucun cas être assimilées à un remède miracle ou à une méthode d'éradication absolue. Ceci a conduit au développement de méthodes de contrôle alternatives. (24, 124)

Les acaricides naturels, tels le thymol, l'acide formique ou l'acide oxalique permettent de faire face aux résistances des pathogènes et à la persistance des produits chimiques non éliminés lors de la liquéfaction. Les concentrations retrouvées dans le miel sont insignifiantes et par conséquent non toxiques. Il est à noter que ces substances font partie des constituants naturels des abeilles et des plantes, et sont parfois difficiles à doser. (24, 28)

Les traitements des loques

Les antibiotiques ne sont pas autorisés dans les pays de l'Union européenne. Certains pays comme le Royaume-Uni ou la Belgique, mais aussi la Suisse avaient cependant établi des valeurs limites d'exposition oscillant entre 0,01 et 0,05 mg/kg pour chaque groupe d'antibiotiques. Cette pratique a suscité quelques interrogations puisqu'interdite. Depuis lors, les autorités ont renforcé les contrôles du miel qui se voit interdire toutes traces de résidus antibiotiques, sous peine d'être interdit à la vente.

Les pourritures du couvain pourraient être contrôlées sans antibiotiques ; la destruction des colonies malades et la désinfection du matériel contaminé permettraient un contrôle suffisamment efficace, même si difficiles à mettre en œuvre. (24, 124) Les antibiotiques permettent uniquement d'éliminer les stades végétatifs des bactéries mais non les spores très résistantes. (28, 56)

Le paradichlorobenzène

Une part importante du miel suisse reste contaminée par la substance toxique *paradichlorobenzène*, un insecticide utilisé pour lutter contre la fausse teigne (la *Galleria melonella* et l'*Achroea grisella*). Bien qu'il existe aujourd'hui des moyens de lutte efficaces et respectueux de l'environnement, le PDCB continue d'être utilisé par certains apiculteurs. Cette pratique est jugée irresponsable et ne peut plus se justifier, et ceci en raison de sa toxicité (effet cancérogène sur des modèles animaux) mais aussi de sa mauvaise biodégradabilité. Les résidus découverts dans le miel proviennent de traitements des rayons et des cadres de la ruche par le PDCB. Le miel est hors norme et par conséquent interdit à la vente, pour toute concentration en paradichlorobenzène supérieure à 10 µg/kg, valeur de tolérance. (24, 149)

D'autres produits toxiques tels la naphtaline, le tétrachlorure de carbone ou analogues sont également interdits pour lutter contre la teigne.

Une bonne aération des cadres du rucher, l'emploi de vapeurs d'acide acétique glacial, la méthode biologique *Bacillus thuringiensis*, les mèches de soufre, la technique de congélation sont les nouvelles pratiques en vigueur, assimilées aux Bonnes Pratiques d'Apiculture.

Des traces de pentachlorophénol, une molécule utilisée dans le traitement antifongique préventif du bois des ruchers, sont également retrouvées dans le miel. Les répulsifs et en particulier les résidus de phénol sont aussi une source de contamination importante des miels.

Des résidus d'éléments-traces métalliques, notamment de fer, sont aussi mis en évidence après stockage du miel dans des réservoirs inappropriés. Récemment, ce sont d'infimes quantités de semicarbazide (0,003 à 0,005 mg/kg) qui ont été mises en évidence dans le miel conditionné dans des bocaux de verre munis d'un couvercle en métal. Le semicarbazide (SEM), qui assure l'étanchéité du joint du couvercle finit par migrer et contaminer l'aliment.

Le coumaphos, un acaricide organophosphoré, inhibiteur de cholinestérases et longtemps utilisé en traitement de la varroase n'est plus autorisé en France aujourd'hui. Il est à l'origine du regrettable Syndrome d'Effondrement des Colonies d'abeilles. Il apparaît en effet, que cette molécule est très persistante et que des résidus sont toujours présents dans le miel et surtout dans les cires qui deviennent alors toxiques pour les abeilles. (24, 54)

Au vu de ces recherches, il est simple de conclure que les contaminants issus des pratiques apicoles sont actuellement plus importants pour la qualité des miels que ceux issus de l'environnement, et que le miel reste tout particulièrement sensible aux antibiotiques.

La mise en place de bonnes pratiques, a, petit à petit, conduit les apiculteurs à utiliser des méthodes de contrôle plus écologiques, dans le but de préserver leurs colonies et de fournir des produits apicoles d'une qualité irréprochable.

Leur dosage est un excellent indicateur de pollution de l'environnement.

De nos jours, l'utilisation de miels de serre permet de diminuer le risque de contaminations.

3.9.3 Autres

Des pigments, flavonoïdes et caroténoïdes colorent et aromatisent les miels.

Le miel contient également des éléments figurés : grains de pollens, spores de champignons, algues microscopiques, levures etc., dont l'identification sous le microscope permet d'obtenir des renseignements sur l'origine florale et géographique. (38, 75, 148)

4. Les propriétés physiques du miel

Le miel présente selon l'origine de la plante à partir de laquelle il a été fabriqué, et selon la composition de ses sucres, des caractéristiques physico-chimiques particulières. Les propriétés mécaniques, thermiques, électriques et optiques du miel ont été étudiées en vue d'applications technologiques. On possède de nombreuses informations sur des propriétés comme la viscosité, la conductibilité thermique et la chaleur spécifique.

4.1. La densité

La densité, définie par le rapport de la masse d'un miel avec le même volume d'eau s'apprécie au moyen d'un densimètre ou d'un pèse sirop. C'est une donnée très utile pour déterminer la teneur en eau des miels. Sa valeur moyenne est de 1,4225 à 20°C. (35, 38, 148)

4.2. La viscosité

La viscosité se définit comme la résistance à l'écoulement d'une substance. Dans le cas du miel, elle dépend de sa température, de sa teneur en eau et de sa composition chimique. Elle diminue quand la température s'élève à 30°C (point d'inflexion vers 35°C). La plupart des miels se comportent comme des liquides newtoniens (il n'y a pas de résistance à l'écoulement); toutefois, il existe des exceptions. Par exemple, le miel de callune est thixotrope : au repos, il est sous forme gélatineuse suffisamment rigide pour qu'on ne puisse par le faire couler mais, si on le remue, il devient aussi fluide que n'importe quel miel; il reprend sa rigidité une fois au repos. (35, 75, 148)

4.3. Hygroscopie du miel

Le miel a tendance à absorber l'humidité de l'air. En effet, le fructose a un grand pouvoir hygroscopique. Ainsi, un miel contenant 18% d'eau peut contenir au bout de trois mois 55% d'eau s'il est stocké dans de mauvaises conditions.

Un miel à 18% d'eau se trouve en équilibre dans une atmosphère dont l'humidité relative est de 60% et dont la température est de 14°C. S'il contient plus de 20% d'eau, le miel dégagera du dioxyde de carbone et fermentera. (148)

4.4. La solubilité

Le miel est soluble dans l'eau et l'éthanol dilué, mais insoluble dans l'éthanol absolu, l'éther, le chloroforme et le benzène.

4.5. Indice de réfraction

Cet indice est couramment utilisé; il permet de calculer la teneur en eau d'un miel. La valeur énoncée par le réfractomètre oscille entre 1,47 et 1,50. (35, 148)

4.6. Conductibilité thermique

Le miel est 14 fois moins bon conducteur que l'eau.

4.7. Conductibilité électrique

La conductibilité électrique est un paramètre intéressant puisqu'il permet de distinguer les miels de nectars des miels de miellats; les premiers ayant une conductibilité bien plus élevée que les seconds.

Elle est exprimée en Siemens et varie entre 1 et $2,5 \cdot 10^{-4}$ S/cm suivant la teneur en eau et sels minéraux. (35, 75, 86, 248)

4.8. La chaleur spécifique

La chaleur massique d'un miel contenant 17% d'eau est égale à 0,54, contre 1 pour celle de l'eau à 20°C; c'est à dire qu'il faut approximativement deux fois moins d'énergie pour réchauffer le miel. (148)

4.9. La fluorescence

Les miels présentent une fluorescence plus ou moins marquée.

4.10. L'abaissement du point de congélation

Il dépend de la proportion en sucres. Il serait de 1,42°C à 1,53°C en solution aqueuse à 15%, et 2,75°C à 3,15°C en solution aqueuse à 25%. (148)

4.11. Le pouvoir rotatoire

Les sucres, comme beaucoup de molécules organiques possèdent des carbones asymétriques. Ces molécules ont la propriété de dévier la lumière polarisée.

En raison de leur composition en sucres, tous les miels de nectar possèdent un pouvoir rotatoire négatif, alors que c'est l'inverse pour les miellats. C'est un excellent moyen de les différencier. (35)

II. Qualités des miels, origines

1. Qualités des miels

Les normes internationales relatives au miel sont définies dans le *Codex Alimentarius* et dans une Directive européenne, établie en 2002. Ces textes précisent que « *Le miel vendu en tant que tel ne doit pas contenir d'ingrédient alimentaire, y compris des additifs alimentaires, et seul du miel pourra y être ajouté. Le miel ne doit pas avoir de matière, de goût, d'arôme ou de contamination inacceptable provenant de matières étrangères absorbées durant sa transformation et son entreposage* ». Ils précisent également que « *Le miel ne doit pas avoir commencé à fermenter ou être effervescent et que ni le pollen ni les constituants propres au miel ne pourront être éliminés sauf si cette procédure est inévitable lors de l'élimination des matières organiques ou inorganiques étrangères.* ». Enfin, ils énoncent que « *Le miel ne doit pas être chauffé ou transformé à un point tel que sa composition essentielle soit changée et/ou que sa qualité s'en trouve altérée; et qu'aucun traitement chimique ou biochimique ne doit être utilisé pour influencer la cristallisation du miel.* ». (40)

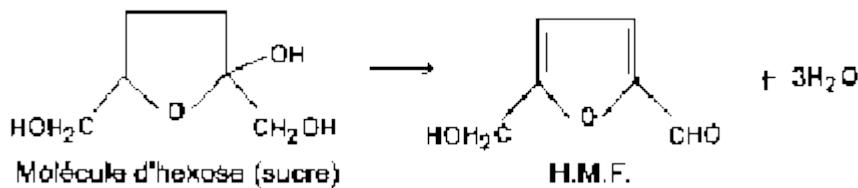
Les analyses physico-chimiques sont aujourd'hui un outil indispensable de standards de qualité des miels. Hormis les critères d'origine botanique, deux paramètres essentiels fixent les limites de qualité et de fraîcheur d'un bon miel : la teneur en eau qui doit être inférieure à 18% et la teneur en hydroxyméthylfurfural (HMF) que l'on cherche à maintenir de préférence à un seuil inférieur à 10 mg/kg.

L'H.M.F, un indice de vieillissement des miels

Le miel est un produit vivant et se dégrade dans le temps. L'HMF, produit de dégradation du fructose, est présent dans les miels vieux ou qui ont subi un chauffage. (38) Plus sa teneur est faible, meilleur est le miel.

La teneur en HMF ou 5-HydroxyMéthyl-2-Furfural ($C_6H_6O_3$) est le principal critère d'évaluation de la qualité d'un miel. Il s'agit d'un produit de déshydratation des monosaccharides et plus particulièrement du fructose, qui apparaît spontanément lors du vieillissement naturel des miels.

Réaction de Maillard :



C'est un des premiers composants qui apparaît lors de la caramélisation du saccharose. Aux concentrations habituelles, il ne présente aucune toxicité pour l'homme. Un miel fraîchement extrait, tout comme les nectars ou les miellats, présente de très petites quantités d'HMF généralement $\leq 3\text{mg/kg}$. Au vu de son climat tempéré, l'Union Européenne a fixé la limite à 40mg/kg ; elle sera de 80mg/kg pour les miels tropicaux. Ainsi, le *Codex alimentarius* spécifie que le miel ne peut posséder une teneur en HMF supérieure à 80mg/kg .

En France, aucun miel provenant directement des apiculteurs n'excède un taux de 15mg/kg .

L'HMF est dosé par spectrophotométrie (réaction colorimétrique en présence de p-toduidine) ou chromatographie. Ces méthodes de dosage permettent de détecter fraudes et falsifications. (35, 38, 148)

L'acidité et une teneur en eau élevée favorisent la formation d'HMF, mais l'excès de chaleur et un stockage prolongé sont des facteurs encore plus importants dans ce processus.

Le tableau 1 ci-dessous résume les temps nécessaires pour obtenir 40 mg HMF/kg de miel selon la température du miel [(selon White et *al.* (1964), Hadorn et *al.* (1962), Sancho et *al.* (1992)], ce qui correspond à la limite proposée par l'Union Européenne.

Température (°C)	Temps de formation de 40mg HMF/kg
4	20 à 80 ans
20	2 à 4 ans
30	6 mois à 1 an
40	1 à 2 mois
50	5 à 10 jours
60	1 à 2 jours
70	6 à 20 heures

L'HMF se forme très lentement au fil des jours lorsque la température ne dépasse pas 20°C et évolue exponentiellement dans le temps (effet cumulatif).

Un miel conservé à température ambiante (20°C) atteint la limite européenne après 2 à 4 ans.

Dans de bonnes conditions de conservation, le HMF nous donne une information sur l'âge du miel.

Contrairement au vin, un miel ne se bonifie pas en vieillissant.

La législation fixe les exigences minimales auxquelles un miel doit répondre pour être mis sur le marché.

Le tableau 2 après résume les principales limites légales et conseillées pour un miel de qualité. (38, 39, 86)

	Normes légales selon la nouvelle directive du miel	
	Légales	Conseillées
Teneur en eau	< 20 %	< 18 %
Teneur en HMF	< 40 mg/kg (80 mg/kg miels tropicaux)	10 à 20 mg/kg
Acidité libre	< 50 mEq/kg	
Indice diastasique ⁽¹⁾	> 8	
Indice de saccharase	Pas de limite	10
Teneur en saccharose	< 5 %	
Teneur en glucose et en fructose		
- des miels de nectar	60 %	
- des miels de miellat	45 %	
Teneur en matières insolubles ⁽²⁾	0,10%	

⁽¹⁾ Afin de transformer les nectars et les miellats en miel, les abeilles y ajoutent différentes enzymes, notamment les amylases. L'activité diastasique est mesurée par l'action des amylases sur l'amidon.

⁽²⁾ Cette mesure permet de déterminer les impuretés dans le miel.

Il est également important de préciser que la température de conservation doit être si possible constante et s'afficher dans les limites inférieures ou au plus égales à 20°C ; le temps de stockage avant la mise en pot ne devrait pas excéder une année ou, exceptionnellement, deux années pour les miels peu évolutifs.

Ainsi, un miel correctement préparé, aux normes et conservé dans des conditions optimales, reste un produit de bonne fraîcheur qui aura conservé l'essentiel de ses qualités organoleptiques et biologiques originelles.

Il n'existe pas de date de péremption pour le miel, mais une date de durabilité (60, 147) c'est à dire que le miel peut-être consommé sans risque après cette date. La Date Limite d'Utilisation Optimale (DLUO) doit être obligatoirement apposée sur l'étiquette lors de son conditionnement. (46) Elle se situe en règle générale dans des délais de 18 mois à 2 ans

maximum. D'une certaine façon, il s'agit d'une garantie pour le consommateur, le vendeur, apiculteur ou commerçant, garantissant à ce dernier que le miel aura, au moins jusqu'à cette date, conservé ses qualités et caractéristiques sensorielles, soit sa spécificité. Jusqu'à la DLUO, le miel ne doit pas avoir fermenté, son taux de HMF, ainsi que ses activités diastasiques doivent répondre aux exigences en vigueur.

2. Origines des miels

Les origines des miels sont des critères de qualité particulièrement importants. L'analyse pollinique permet de déterminer les origines botanique et géographique du miel, ainsi que sa catégorie, monoflorale ou polyflorale. Les grains de pollen sont d'excellents indicateurs des interactions entre les colonies d'abeilles et leur environnement. (46)

Longtemps considérée comme le seul facteur déterminant de l'origine du miel, l'analyse pollinique n'est, à l'heure actuelle, plus suffisante pour déterminer précisément tous les miels et se voit compléter par d'autres analyses organoleptiques et physico-chimiques. (20, 27)

III. Propriétés thérapeutiques du miel

« Si tu es à même de guérir un malade par quelque régime diététique, ne lui administre aucun médicament. » Isaac ben Soliman El-Israëli

Depuis longtemps l'Homme a compris que les abeilles pouvaient être un allié précieux pour la lutte contre les maladies et leur prévention.

1. Propriétés générales

Le miel était utilisé depuis l'antiquité comme la seule source de sucre dans de nombreuses civilisations. Son originalité, sa rareté et sa désirabilité l'ont associé très tôt à de nombreuses significations symboliques, magiques, divines et thérapeutiques. Ainsi, dans l'Égypte ancienne il occupait une place d'honneur au nombre des plus précieux produits alimentaires et moyens thérapeutiques. Certains de ces bienfaits exceptionnels ont depuis été confirmés. Le miel peut être qualifié d'anti-anémique (fer, vitamines B6 et B9), antiseptique, apéritif, bêchique (calme la toux), digestif, diurétique, dynamogénique, émollient, fébrifuge, laxatif, sédatif et vicariant (supplée aux carences). (38, 74)

1.1 Un aliment énergétique

Des études suggèrent que le miel est l'un des hydrates de carbone les plus efficaces avant une séance d'entraînement sportif. C'est notamment parce qu'il est composé d'un mélange de sucres simples glucose et fructose directement assimilables par l'organisme et ne nécessitant aucune digestion, qu'il peut libérer des calories transformables immédiatement en énergie. Il apporte 310 Kcal pour 100g.

Le miel est également un excellent tonifiant, fortifiant et stimulant. (46)

Il serait doué d'un effet prébiotique sur le corps humain, améliorant la croissance, l'activité et la vitalité des bifidobactéries et des lactobacilles de la microflore intestinale ; effet observé in-vitro après étude de processus de fermentation sur des bactéries fécales. (145)

Il augmente les performances physiques et intellectuelles, c'est donc un excellent complément pour la fatigue quel qu'en soit l'origine.

Le miel favorise la croissance chez l'enfant, fortifie le squelette en aidant le calcium et le magnésium à se fixer sur les os (rôle important des vitamines) et revitalise l'hémoglobine. (74, 133)

1.2. Action hépatoprotectrice

Apportant du potassium, du sodium et du fructose, le miel permet de limiter les symptômes de la « gueule de bois ». Sa richesse en fructose permet une oxydation plus rapide de l'alcool dans le foie. Plus encore, il est riche en vitamine B6 connue pour réduire le malaise suivant l'ingestion d'alcool. (74, 128, 133)

1.3. Un parfait cardiotonique

Chaque miel, par ses deux facteurs glycolytique et cholinergique se présente comme un reconstituant cardiaque et sanguin. Le glycutile, substance fabriquée par l'abeille et présente dans le miel, permet au cœur d'utiliser au mieux les sucres qu'il reçoit et ainsi résister à quelconque effort violent et prolongé. L'acétylcholine ralentit et régularise le rythme cardiaque, favorisant la diminution de la tension artérielle et assurant une meilleure circulation au niveau des coronaires, soit un effet hypotenseur. (38, 74, 133)

1.4. Propriétés anti-oxydantes du miel

Le stress oxydant peut-être défini comme un déséquilibre entre la production de radicaux libres et le système de défense antioxydant de l'organisme. Les radicaux libres, également connus sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), sont produits par la chaîne respiratoire mitochondriale et les leucocytes lors de la réaction inflammatoire, dans laquelle ils jouent le rôle de seconds messagers. (71)

Le stress oxydant joue un rôle majeur dans l'apparition de maladies chroniques telles que les cancers et diverses maladies métaboliques.

Le miel est une source alimentaire riche en antioxydants. (72, 105, 158) Ils incluent flavonoïdes (pinocembrine, pinobanksine, chrysine et galangine notamment), vitamine C, et autres composés phénoliques. (63, 64, 163) Une étude a montré que la vitamine C réduit les peroxydes (certaines espèces réactives de l'oxygène), la caractérisant ainsi de puissant antioxydant.

Le miel, de part sa richesse en antioxydants, pourrait contrôler les radicaux libres, et ce, à de très faibles concentrations de l'ordre de 1%. (2, 72, 156, 163)

Le miel limite aussi la peroxydation des lipides, notamment celle du LDL cholestérol à l'origine de la formation de plaques d'athérome.

Ainsi, remplacer le sucre de table par du miel dans son alimentation quotidienne serait une façon simple de consommer davantage d'antioxydants, le miel présentant aussi un pouvoir sucrant plus important.

L'activité antioxydante du miel varie selon l'origine florale et géographique du nectar. (13, 170) Les miels de couleur sombre (sarrasin, tournesol, tualang) ont les plus fortes concentrations en composés phénoliques c'est à dire une plus grande capacité antioxydante. Les composés phénoliques exercent également une activité antibactérienne. (55, 63, 163)

1.5. Le miel, le meilleur ami de l'estomac

Le miel exercerait une action protectrice sur la paroi de l'estomac en diminuant le taux d'acidité. Cette action qui apparaît contradictoire avec le pH acide du miel résulterait de son effet antioxydant. Il pourrait ainsi être utilisé comme médicament dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et insuffisances hépatiques de toutes sortes, y compris celles dues à l'alcool. (8, 9, 38, 74, 133)

Il est conseillé de consommer un peu de miel d'une part pour ses apports nutritionnels mais également pour son effet stimulant notamment en cas de baisse d'appétit.

Grâce à sa très large gamme de vitamines, il facilite la digestion et l'assimilation des autres aliments. Il est également efficace en cas de constipation; en effet l'acide formique qu'il contient est un stimulateur du péristaltisme intestinal, et invertases, amylases et ses fortes concentrations de fructose lui confèrent des propriétés laxatives douces.

1.6. Affections respiratoires

L'usage d'inhalations à base de miel remonte à une époque fort ancienne (travaux du Dr I. Kizelstein), et permettait de soigner coryzas, laryngites, pharyngites et bronchites. (74) De récentes études démontrent l'intérêt de ces inhalations dans le traitement de l'asthme. (81)

Aujourd'hui l'usage des produits à base de miel est très largement répandu. Reconnu pour ses propriétés antiseptique, bactéricide et apaisante, le miel trouve son principal intérêt dans les maux de gorge et enrouement, et la toux en tant que calmant et expectorant. Il serait une excellente alternative aux antitussifs dans les toux nocturnes, notamment chez les enfants de plus d'un an. (6, 59, 114, 126)

1.7. Le miel éclaircit la vue

Dans l'Égypte ancienne, le miel était considéré comme l'un des remèdes les plus efficaces des affections ophtalmiques; son usage pour le bien être de l'œil est l'un des plus anciens répertoriés en pharmacopée apicole. Quatre siècles avant notre ère, Aristote prônait déjà l'utilisation du miel blanc pour calmer un œil enflammé et, pour les indiens d'Amérique, il était « le » médicament de l'œil malade. (38, 74) De nos jours, malgré un très large arsenal thérapeutique, le miel n'a rien perdu de son importance. Il est utilisé pour traiter des conjonctivites, cataractes, kératites et ulcères de cornée. De récentes recherches orienteraient même vers de nouvelles perspectives de traitement de la DMLA et du syndrome de l'œil sec. (34, 49, 102, 103)

2. Propriétés antibactériennes

2.1. Observations cliniques

Les propriétés anti-microbiennes du miel sont connues de l'Homme depuis des siècles. Il était utilisé pour traiter des plaies infectées il y a de ça plus de 3500 ans, les papyrus égyptiens l'attestant, avant même de découvrir que des micro-organismes étaient la cause des infections.

Ce n'est qu'en 1892 que l'activité antibactérienne du miel est pour la première fois reconnue, et ce, par le scientifique allemand van Ketel. (171) Depuis, de nombreux essais cliniques ont été menés à travers le monde en faveur de cette activité. C'est Dold, Du et Dziao qui en 1937 démontrent, *in vivo*, l'activité antibactérienne des miels et ils nomment « inhibine » le facteur responsable de cette action. Puis les publications ne cessent avec en 1965 un article du médecin Albert Schweitzer dans « la gazette apicole » où il démontre que l'application de miel sur les plaies aboutit à leur asepsie. (74)

Plus récemment, une étude malaisienne, sur des souches bactériennes multirésistantes, a mis en évidence l'efficacité *in vitro* du miel de manuka et du miel de tualang sur une souche de *Stenotrophomonas maltophilia*, une bactérie aérobiose strict à gram-négatif hautement résistante aux antibiotiques. (75, 157)

Le miel de manuka est également capable d'inhiber la croissance de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM), par une action négative sur la régulation d'une protéine « universal stress protein A », ainsi que celle d'*Enterococcus* résistants à la vancomycine. (41, 77)

Le miel est également capable d'inhiber la croissance d'*Helicobacter pylori* (10, 11, 130), une bactérie responsable de reflux gastro-œsophagien, d'ulcères voire de cancers chez l'homme. Il inhibe aussi celle des colibacilles et des salmonelles responsables de diarrhées chez l'enfant. (38, 67) Il s'avère ainsi être un excellent remède puisque contrairement aux antibiotiques, il préserve les bactéries de la flore digestive.

Un autre emploi du miel à des fins antimicrobiennes a été décrit, il s'agit de son utilisation dans la prévention des mycoses et gingivites chez les patients cancéreux. (23, 122, 138)

L'ensemble de ces recherches permet de conclure au large spectre d'action du miel. Il serait efficace contre au moins 80 espèces de micro-organismes (171), incluant les bactéries aérobies et anaérobies, gram-positives et gram-négatives, ainsi que certaines bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Une action anti-fongique a également été observée contre certaines levures et certaines espèces d'*Aspergillus*, de *Penicillium* et de *Dermatophytes*.

A l'heure actuelle, le miel représente une excellente alternative aux thérapeutiques anti-infectieuses conventionnelles.

2.2. Mécanismes de l'effet anti-bactérien

Les scientifiques ont montré que les propriétés bactéricides et bactériostatiques du miel reposent sur quatre facteurs : l'effet osmotique, le peroxyde d'hydrogène, les facteurs non-peroxydes et l'acidité. (17, 127)

2.2.1. L'effet osmotique

Le miel est décrit comme une solution de sucres hyper-saturée, 84% étant un mélange de fructose et glucose, mais relativement pauvre en eau (18% environ) comme décrit précédemment. Les sucres auraient une activité antibactérienne par leur pouvoir d'abaissement de l'activité de l'eau. En effet, une forte interaction se produit entre les molécules de sucre du miel et l'eau, laissant très peu de molécules d'eau disponibles pour le développement des micro-organismes (phénomène de déshydratation osmotique).

La disponibilité en eau d'un milieu se détermine en mesurant la facilité avec laquelle les molécules d'eau peuvent se vaporiser. (30)

L'application de miel sur une plaie permet ainsi aux sucres de se dissoudre dans l'eau des tissus, créant un milieu à faible coefficient hydrique et inhibant le croissance bactérienne, ce qui accélère le processus de cicatrisation.

L'eau libre est mesurable selon un coefficient d'activité hydrique (symbole a_w pour *activity of water*). Plus la teneur en sucre est élevée, plus le coefficient hydrique est abaissé. Dans le miel, l'eau libre est comprise entre 0,562 et 0,62. (127)

Même dilué, le miel reste actif face aux bactéries ; seules quelques levures réussissent à se développer dans ces conditions. (127, 169)

2.2.2. Le peroxyde d'hydrogène

Outre cette activité osmotique, le miel présente aussi une activité bactéricide démontrée *in vivo* et *in vitro* par de nombreux auteurs, dont le principe actif est l'inhibine identifié par J. W. White en 1962 comme étant de l'eau oxygénée. (30, 48) L'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), est aujourd'hui considérée comme la principale inhibine contenue dans le miel.

Elle est produite sous l'action d'une enzyme, la glucose-oxydase (GOX), sécrétée par les glandes hypopharyngées de l'abeille lors de la transformation du nectar en miel, selon la réaction d'oxydation suivante :



Le peroxyde d'hydrogène est éliminé par les catalases, antagonistes de la glucose-oxydase. Ces enzymes sont naturellement présentes au niveau de la peau chez l'homme, ce qui peut représenter un inconvénient pour l'utilisation topique du miel dans le traitement des plaies.

La GOX est une enzyme active à pH basique avec un pH optimal situé aux alentours de 6,1.

La GOX est par ailleurs une enzyme sensible, elle est thermolabile et photolabile ; les conditions de conservation du miel sont donc particulièrement importantes. (104)

L'activité enzymatique de la GOX varie avec la dilution du miel. Des études ont mis en évidence que le taux maximal d' H_2O_2 (1 à 2 mmol/L) accumulé est retrouvé dans des solutions diluées à des concentrations comprises entre 30 et 50% (v/v). (171) Une autre étude montre que lorsque le miel est dilué l'activité de la GOX augmente d'un facteur 2500 à 50 000. (127)

Le taux de peroxyde d'hydrogène produit dépend donc du degré de dilution du miel : il sera minimal dans un miel concentré, autrement dit mûr. (74)

Lors de l'application de miel sur une plaie il sera dilué par les exsudats, et le peroxyde d'hydrogène sera libéré progressivement à très faible concentration mais suffisante pour permettre l'asepsie de la plaie sans altérer les tissus. (127, 169)

2.2.3. Les systèmes non-peroxydes : MGO, β-défensine 1

Plusieurs autres facteurs phytochimiques dits « non-peroxydes » sont responsables de l'activité antibactérienne du miel.

En 1960, LAVIE a découvert un principe actif extractible du miel par l'alcool et à froid par l'éther. Il s'agit de la pinocembrine, un flavonoïde également retrouvé dans la propolis. La même substance peut être extraite du nectar de fleur. (30, 123)

Il faut donc distinguer dans le miel au moins deux principes anti-microbiens qui n'ont pas la même origine : la GOX, enzyme d'origine animale, puisque sécrétée par les glandes nourricières de l'abeille et des principes d'origine végétale.

La preuve la plus directe de l'existence d'inhibines non peroxydes est mise en évidence dans des études où l'activité anti-bactérienne persiste dans des miels traités par la chaleur ou par catalase pour supprimer l'action antiseptique du peroxyde d'hydrogène. A la différence de la GOX, ces substances ne sont que peu sensibles à la chaleur et à la lumière. (26, 127, 171)

2.2.3.1. Le méthylglyoxal (MGO)

Le Professeur Thomas Henlé, de l'université de Dresde (Allemagne) a identifié une deuxième substance à pouvoir bactéricide : le methylglyoxal (MGO). (18)

La concentration en MGO varie selon les origines géographique et botanique du miel. Le miel de manuka (*Leptospermum scoparium*) très répandu en Nouvelle Zélande est aujourd'hui connu comme celui qui contient le plus de methylglyoxal. (107)

Le nectar de cet arbrisseau est très riche en dihydroxyacétone, précurseur du MGO. (4, 18, 119, 120) Dans le miel de manuka cette substance peut atteindre 850 µg/g, lui permettant ainsi d'être efficace sur des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, particulièrement sur les ERV et les SARM. Une forte concentration ne semble pas nécessaire, on peut dire qu'à partir de 10 µg/g le MGO joue son rôle anti-bactérien.

Des études ont aussi montré sa capacité à éradiquer les biofilms formés par les bactéries, ainsi que sa puissante activité anti-inflammatoire en modulant l'activité d'une protéine, l'Apalbumine-1. (97, 119)

Utilisé dans la médecine traditionnelle Maori depuis des siècles, le miel de manuka est aujourd'hui très recherché et nous offre des propriétés antiseptiques exceptionnelles.

2.2.3.2. La β -défensine 1

D'autres substances confèrent aux miels leurs propriétés anti-bactériennes, dont un peptide cationique anti-microbien (AMP) connu sous le nom de β -défensine 1. C'est en 2009 que ce composé a été isolé par un médecin néerlandais, le Dr Sebastian AJ Zaai. Ses travaux de recherche ont tout d'abord consisté à soumettre des bactéries pathogènes ou résistantes aux antibiotiques (SARM, ERV), à différentes concentrations de miel pour en mesurer l'effet. Toutes les bactéries ont été éradiquées par des concentrations de 10 à 20% (v/v) de miel, confirmant ses propriétés antibactériennes. Il a ensuite isolé un à un les différents facteurs antibactériens, entre autres le peroxyde d'hydrogène, le methylglyoxal puis la β -défensine 1, pour conclure qu'en l'absence de cette dernière, le miel n'était plus aussi efficace contre les pathogènes. Ce peptide cationique interagit par action directe sur la membrane chargée négativement des bactéries et possède également des cibles intracellulaires. Il se comporte ainsi comme un véritable antibiotique peptidique et confère au miel la majorité de ses propriétés antibactériennes. (83, 84) La β -défensine 1 est fabriquée par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des abeilles et est par conséquent retrouvée dans tous les miels, en très faible quantité, de l'ordre de 2 à 3 nanogrammes par gramme de miel. Elle est comparable à la β -défensine 1 d'origine humaine, impliquée dans l'immunité innée.

2.2.3.3. Autres facteurs

L'activité antibactérienne non-peroxydase peut aussi être décrite par divers composés tels le lysozyme, les complexes phénoliques et acides organiques, assimilés aux flavonoïdes, présents à l'état naturel dans les miels. (1, 127)

Le lysozyme également connu sous le nom de muramidase, est une enzyme bactériostatique produite par l'abeille qui a la capacité d'hydrolyser les polysaccharides constitutifs de la paroi des bactéries après leur capture par les phagocytes. Cette protéine serait retrouvée à des taux variant de 5 à 10 mg/ml de miel fraîchement extrait des rayons de la ruche. Toutefois les tests standards ne retrouvent pas d'activité détectable dans le miel, c'est à dire qu'il ne participerait que peu à l'activité anti-bactérienne du miel.

Les complexes phénoliques ont pu être identifiés par la méthode de dosage de Folin-Ciocalteu. Il a ainsi été mis en évidence que la quantité et le type de ces complexes, assimilés aux flavonoïdes, varient selon l'origine florale. Ainsi, le miel de manuka, par comparaison aux autres miels, est le plus riche en polyphénols. Une étude a montré que sa teneur totale en flavonoïdes (pinobanksine, pinocimbrine, lutéoline et chrysine majoritairement) est de 1,16mg pour 100 g de miel. (36) Une seconde étude montre qu'il est particulièrement riche en acide gallique avec en moyenne 899 mg/ kg. (13, 146, 169)

La pinocembrine, de par son effet antiseptique, reste à ce jour l'un des flavonoïdes les plus connus. Elle jouerait d'ailleurs un rôle majeur dans le maintien de l'hygiène à l'intérieur de la ruche. (46)

2.2.4. Un pH d'acide faible

Les miels présentent la plupart du temps un pH acide établi entre 3,2 et 5,4, et c'est probablement l'abeille qui leur confère cette propriété. Ce pH semble assez bas pour inhiber la croissance de nombreuses bactéries. Les valeurs de pH minimales requises pour la croissance des espèces pathogènes suivantes le prouvent : *Escherichia coli* (4,3), *Salmonella spp* (4,0), *Pseudomonas aeruginosa* (4,4) et *Streptococcus pyogenes* (4,5). (127)

Cette acidité serait essentiellement due à l'acide gluconique produit lors de la réaction d'oxydation du glucose. Cet acide possède à la fois une fonction acide et des fonctions alcool, lui permettant de se cycliser pour former un ester, la glucolactone. Une partie de l'acidité est donc cachée puisque sous forme de lactone. Dans chaque miel, il existe un état d'équilibre entre la forme acide et la forme cyclique ; cet équilibre dépend également de la teneur en sels d'acides organiques de chaque miel, c'est à dire de son pouvoir tampon. (35, 148)

Certains miels, ont cependant un pH atypique, naturellement plus élevé. C'est le cas pour un miel de bourdaine ou un miel de jujubier par exemple, avec un pH proche de la neutralité, situé aux alentours de 6. (148) Cela ne les prive pas pour autant de leurs propriétés anti-bactériennes. Ce sont des miels qui vieillissent bien et ne produisent que très lentement de l'hydroxyméthylfurfural (HMF), contrairement aux miels acides (phacélie, ronces, par exemple) qui se dégraderont plus rapidement. (86)

Le pH et l'acidité influencent la stabilité et les conditions de conservation du miel. Ils nous

donnent également des informations sur son origine botanique, ce qui permet son identification. Seule l'acidité libre, c'est à dire, celle perçue en bouche, possède une valeur légale. Elle est exprimée en milliéquivalents par kilogramme de miel. La concentration en acide maximum acceptable est de 50 mEq/kg de miel. Au delà, les miels ont de fortes chances d'avoir subi des modifications indésirables, telle la fermentation. (35, 38)

Par la conjugaison de ces différents facteurs, les bactéries ne peuvent développer de résistance au miel par comparaison aux antibiotiques.

3. Activité anti-inflammatoire du miel

3.1. Quelques rappels concernant l'inflammation

L'inflammation est la réponse de l'organisme à une agression (infection, nécrose tissulaire par exemple). Cette réponse fait intervenir des phénomènes d'immunité, c'est à dire de résistance à l'agression. L'inflammation n'est pas synonyme d'infection mais l'infection peut être cause d'inflammation. Tout excès d'inflammation a des conséquences néfastes sur l'organisme; elles se traduisent par des douleurs, des dommages tissulaires ou des cicatrices hypertrophiques disgracieuses.

L'inflammation commence par une réaction de « reconnaissance » faisant intervenir diverses cellules de l'organisme (monocytes, macrophages, lymphocytes) et des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément, etc.). A la phase de reconnaissance fait suite la mise en jeu séquentielle de tout un ensemble de cellules et de médiateurs dont l'ordre d'intervention est complexe et variable.

Les médiateurs de l'inflammation peuvent être décrits sous la forme d'une part, de systèmes d'activation plasmatique où il y a recrutement d'effecteurs primaires et d'autre part de médiateurs cellulaires avec mobilisation d'effecteurs secondaires. Parmi les systèmes d'activation plasmatique, nous pouvons citer le système contact, le système de coagulation-fibrinoformation, le système de la fibrinolyse puis le système du complément. Les médiateurs cellulaires sont nombreux. Ils sont principalement représentés par l'histamine, les eicosanoïdes que sont les prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes ; les radicaux libres tel le monoxyde d'azote et les cytokines, à savoir les interleukines IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, et le facteur de nécrose tumorale, le TNF- α .

3.2. Activité anti-inflammatoire du miel

Si le miel peut être caractérisé de puissant « antibiotique » naturel, il se présente également comme un anti-inflammatoire majeur tant au lit des plaies qu'au niveau de nombreuses sphères de l'organisme, digestive et oculaire notamment.

Son activité anti-inflammatoire a été reconnue il y a environ 2000 ans par le médecin pharmacologue et botaniste grec Dioscoride. A l'époque, il énonçait déjà que le miel « *est bon pour les coups de soleil et les boutons sur le visage* » et qu'il « *guérit l'inflammation de la gorge et des amygdales* ». Ces propriétés anti-inflammatoires ont été montrées par des tests biochimiques, sur des modèles animaux, ainsi que par des études cliniques. (117, 167, 169)

3.2.1. Tests biochimiques

Des modèles cellulaires montrent que le miel stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) par les monocytes et les macrophages, la prolifération des lymphocytes B et T et qu'il est capable de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS) à très faible concentration (entre 0,1 et 1%). Ceci lui permet d'activer la réponse immune de l'organisme face à une infection et d'initier le processus de réparation tissulaire. (101, 117, 127, 160, 161)

3.2.2. Modèles animaux

De nombreux modèles animaux montrent également l'activité anti-inflammatoire du miel. (22, 100, 117, 163, 171)

Dans le cas de brûlures induites expérimentalement chez des rats ou des porcs Yorkshire et pour lesquelles il n'y a pas d'infection, le miel, en comparaison à une simple solution sucrée ou de la sulfadiazine argentique, calme l'inflammation. Il s'agit là d'une action directe du miel sur la plaie et non pas du résultat de son effet anti-bactérien.

Des travaux similaires effectués chez des lapins, mais aussi chez des buffles, sont tout aussi prometteurs. En effet après avoir créé un environnement inflammatoire par incision cutanée, et traité la plaie par divers topiques, le miel s'avère être le meilleur anti-inflammatoire.

Il a également été montré dans un modèle de colite chez les rats, que le miel administré par voie intrarectale était aussi efficace qu'un traitement par prednisolone.

3.2.3. Études cliniques

Molan, dans une publication relative à l'effet anti-inflammatoire du miel (117) fait état de 3 études :

La première étude a été réalisée sur 16 patients atteints de glioblastomes et traités par radiothérapie. Les rayons occasionnent des lésions inflammatoires très douloureuses au niveau buccal (mucites) entraînant l'interruption du traitement et des difficultés à s'alimenter par la suite.

Il a été montré que l'administration de miel chez les patients avant chaque séance minimise ces effets : 15 patients sur 16 ont en effet pu recevoir l'intégrité de leur traitement sans inconvénients majeurs.

La seconde étude concerne un groupe de 45 patients atteints de pathologies oculaires (blépharite, conjonctivite ou kératite). Leur traitement par le miel s'est révélé bénéfique et ce dans 85% des cas.

Au cours d'une autre étude, 30 volontaires souffrant de gingivite, ont pu constater les bénéfices d'une consommation régulière (après chaque repas) de produits à base de miel de manuka vs de simples gommes à mâcher. Le résultat a été une diminution significative du saignement des gencives.

D'autres travaux révèlent enfin l'intérêt du miel dans les troubles dyspeptiques chroniques (38), dans la prise en charge de la douleur chez les enfants après amygdalectomie et dans le traitement des ulcères en termes d'inflammation et de cicatrisation.

Les hypothèses de l'activité anti-inflammatoire seraient l'inhibition du complément, l'inhibition de la production de monoxyde d'azote (NO) par les macrophages, l'inactivation ou l'élimination des ROS par les phagocytes (163), la diminution du stress oxydatif par contrôle des radicaux libres formés après une brûlure par exemple et enfin, un facteur anti-inflammatoire, l'apalbumine-1, une protéine produite par les abeilles qui stimule la production de cytokines de type TNF- α par les macrophages. (119, 171)

Dans de récentes études, il a été montré que le miel réduisait l'activité des cyclo-

oxygénases de type 1 et 2, entraînant des diminutions de concentrations des prostaglandines PGE₂, PGF_{2α} ainsi que du thromboxane B₂ dans le plasma d'individus sains. (163)

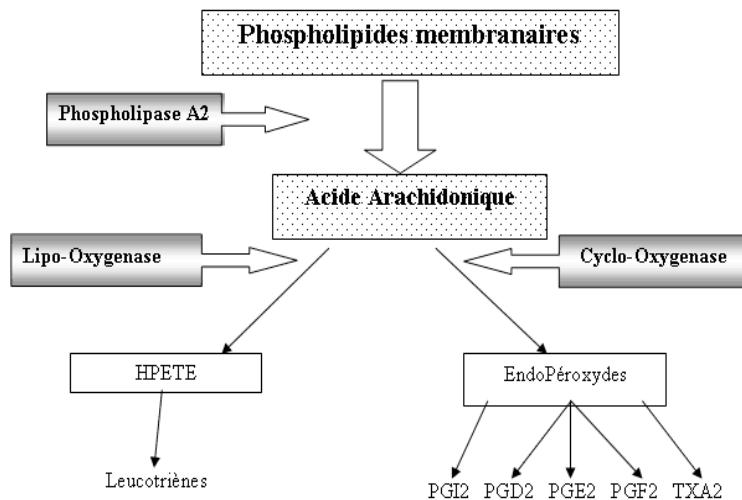


Figure 7 : Synthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des thromboxanes à partir des phospholipides membranaires
www.medecine.ups-tlse.fr

La PGE₂ et la PGI₂ provoquent les symptômes de l'inflammation. Elles agissent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux et provoquent une vasodilatation qui crée un afflux de plasma et l'œdème des tissus environnants. Cet œdème réduit le flux de sang vers les capillaires et prive les tissus de l'oxygène et des nutriments nécessaires aux cellules pour combattre l'infection. La PGE₂ facilite aussi l'action des médiateurs de la douleur. Le TXA₂ entraîne une vasoconstriction et favorise l'agrégation plaquetttaire. Le TXB₂ est un métabolite inactif issu de la dégradation du TXA₂.

Par ces actions, le miel réduit la tuméfaction d'une blessure, ce qui améliore la circulation et active le processus de réparation tissulaire. Il joue aussi un rôle antalgique.

Le miel de gelam entraîne une diminution significative de deux médiateurs de

l'inflammation : la COX-2 et le TNF- α , ceci en bloquant la translocation du NF-kB dans le noyau, c'est à dire en bloquant la voie d'activation du NF-kB. (70bis)

A l'heure actuelle, les miels de gelam (*Melaleuca leucadendra*) et tualang (*Koompassia excelsea*), deux arbres malaisiens, ainsi que le miel de manuka, sont renommés pour cette activité et ainsi considérés comme très bénéfiques pour la santé.

Alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticostéroïdes présentent des effets secondaires majeurs et inhibent la croissance de l'épithélium, le miel se présente comme un excellent topique anti-inflammatoire dénué des effets secondaires des AINS et corticostéroïdes.

DEUXIÈME PARTIE :

LA CICATRISATION

PAR LE MIEL

- I. Rappels sur la cicatrisation (44, 93, 111, 118, 159)

La cicatrisation est une réponse spontanée du revêtement cutané à toute atteinte de son intégrité, c'est à dire un phénomène physiologique de réparation tissulaire. C'est un processus continu et dynamique, extrêmement complexe. Il s'agit en fait d'un ensemble de phénomènes de détersion, prolifération, migration et différenciation cellulaires qui aboutissent à la reconstitution (*non ad integrum*) d'un tissu lésé par une agression exogène ou endogène. La cicatrisation est caractérisée par des mécanismes en cascade, chaque phase induisant la suivante, qui ne peut apparaître que si la précédente laisse la place.

Elle se déroule en trois phases successives :

- la phase vasculaire et inflammatoire ou de détersion, au cours de laquelle un caillot de fibrine se crée dans la plaie et sert de matrice provisoire ;
 - la phase proliférative ou cellulaire, avec la formation du tissu de granulation (phase dermique) et la réépidermisation : rétablissement de la fonction barrière de la peau (phase épidermique)
- Ces deux phases se déroulent durant les 2 à 3 premières semaines de cicatrisation ;
- la phase de remodelage, tardive, prolongée sur au moins 18 mois.

Trois grands types d'acteurs sont impliqués dans la cicatrisation :

-les cellules : plaquettes sanguines, leucocytes, kératinocytes, fibroblastes et endothéliocytes ;

-les macromolécules de la matrice extracellulaire : fibres collagènes, élastiques et de réticuline ;

-les facteurs de croissance :

L'EGF, le PDGF, le TGF α , le KGF et les FGF qui stimulent la prolifération des cellules endothéliales, des fibroblastes et des kératinocytes basaux.

Le TGF β qui stimulate la production des protéines de la membrane basale et de la MEC. Ils jouent un rôle capital en intervenant en tant que messagers entre les différents types cellulaires impliqués dans la cicatrisation.

1. Dynamique de la cicatrisation

1.1. Phase vasculaire et inflammatoire

La phase vasculaire et inflammatoire débute dès la formation de la plaie, elle est déclenchée par l'extravasation d'éléments sanguins, notamment les plaquettes. Les plaquettes activent d'une part la coagulation et libèrent d'autre part le contenu de leurs granules. En réponse à cette libération de médiateurs, se produit toute une série de phénomènes locaux, comme l'apparition de molécules d'adhésion nouvelles sur les parois vasculaires permettant l'infiltration du foyer par des cellules à activité détersive telles que les polynucléaires neutrophiles, suivis des macrophages et enfin des lymphocytes. Ces éléments cellulaires assurent d'abord une détersión non spécifique par libération d'espèces réactives de l'oxygène, de NO, d'enzymes protéolytiques suivie d'une défense anti-infectieuse spécifique médiée par les lymphocytes.

Cette phase permet l'arrêt du saignement (hémostase), l'élimination des débris cellulaires, la lutte anti-infectieuse locale et le passage à la phase proliférative grâce à la libération des premiers facteurs de croissance, libérés notamment là encore, par les plaquettes, tels le PDGF, le FGF et l'EGF.

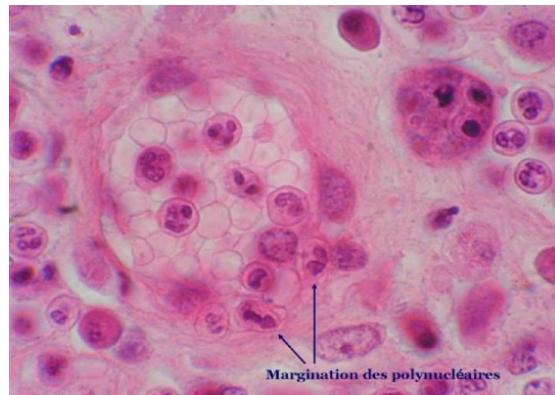


Figure 8 : Phase vasculo-exsudative : margination des polynucléaires et diapédèse à travers la paroi capillaire
www.cicatrisation.info

1.2. Phase proliférative

Durant cette phase, il y a migration des fibroblastes dans le foyer en cours de cicatrisation, fibroblastes qui prolifèrent à partir des berge de la plaie et infiltrer progressivement la matrice provisoire, en recréant un réseau tridimensionnel. Dans un deuxième temps, ils reconstituent une nouvelle MEC particulièrement riche en collagène. Parallèlement, une néoangiogénèse se développe par migration, prolifération et réorganisation des cellules endothéliales. Cette prolifération fibroblastique et vasculaire permet de combler progressivement la perte de substance.

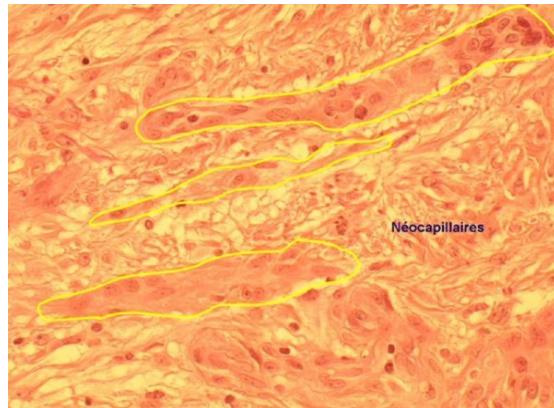


Figure 9 : Angiogénèse avec bourgeons et cordons vasculaires, quelques fibroblastes et trame collagénique grêle, riche en protéoglycane.

(www.cicatrisation.info)

1.3. L'épidermisation

Elle assure la couverture finale de la plaie et termine la phase macroscopiquement visible de la cicatrisation puisque qu'un remodelage très lent et pratiquement invisible à l'œil nu va se poursuivre. C'est une étape souvent lente qu'on essaie d'accélérer par divers moyens, notamment des greffes. Les kératinocytes migrent à partir des berge et des annexes lésées. L'épidermisation se déroule soit exclusivement à partir des berge du foyer cicatriel quand les follicules pilo-sébacés ont disparu, soit à partir de ces berge et des follicules pilo-sébacés (également riches en kératinocytes) quand ceux-ci persistent comme par exemple dans les brûlures du deuxième degré superficiel et les ulcères de jambe.

La première étape est la reconstitution d'une membrane basale par les kératinocytes basaux qui bordent le front d'épidermisation. Cette reconstitution nécessite une phase de bourgeonnement préalable ayant atteint ses objectifs, soit un sous-sol dermique de bonne qualité. Parallèlement, les kératinocytes basaux se divisent et migrent en direction du centre de la perte de substance, pour faire avancer le front d'épidermisation. Une fois la plaie recouverte, les cellules du néo-épiderme continuent à proliférer, ce qui a pour effet de l'épaissir. La couche basale nouvellement formée va donner naissance à un épiderme multicouche qui va progressivement se différencier et acquérir les caractéristiques de l'épiderme « normal », conduisant à la reformation d'un épiderme stratifié opérationnel.



Figure 10 : Ré épithélialisation : à partir des berge de la plaie
www.cicatrisation.info

1.4. Le remodelage

Le tissu de granulation n'est toutefois pas aussi résistant que le tissu originel et doit donc être remplacé. Cette phase, dite de « remodelage », doit permettre le retour à une structure et une fonction aussi proche que possible de celle de la peau saine. Plusieurs phénomènes vont permettre ce remodelage : contraction des berge de la plaie par les myofibroblastes, différenciation du néo-tissu obtenu en fin de phase de prolifération avec réorientation des fibres de collagène, remplacement du collagène de type III par du collagène de type I, modification du contenu en protéoglycane, renforcement progressif de la membrane basale qui permet d'assurer la solidité de la jonction dermo-épidermique.

Parallèlement, il y a formation d'un nouveau réseau capillaire.

Cette phase est capitale pour la qualité esthétique, structurale et fonctionnelle du tissu obtenu. Elle doit normalement permettre à la peau de retrouver ses propriétés fonctionnelles initiales, en particulier ses propriétés mécaniques.

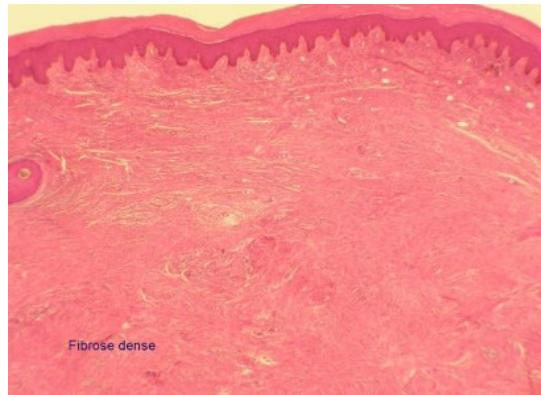


Figure 11 : Cicatrisation proprement dite : réseau vasculaire raréfié, hiérarchisé, armature dense de collagène en trousseaux, ré-orientation selon les lignes de tension (horizontalisation)
 (www.cicatrisation.info)

Chaque étape est sous la dépendance de nombreux signaux échangés par les différents types cellulaires entre eux et avec le milieu environnant. La défaillance de ces processus interactifs et dynamiques peut perturber la cicatrisation dite « normale » et conduire à des cicatrisations excessives, hypertrophiques, voire chéloïdes, ou à l'inverse à des retards de cicatrisation.

II. Les pansements modernes, une aide précieuse à la cicatrisation

Les plaies, selon la pathologie ou la phase de leur évolution, ont des besoins différents. Les propriétés des pansements doivent répondre à ces besoins, et il doit être possible d'adapter les utilisations en fonction du type de plaies. Le principe commun est la cicatrisation en milieu humide. (61, 159)

1. La cicatrisation dirigée en milieu humide

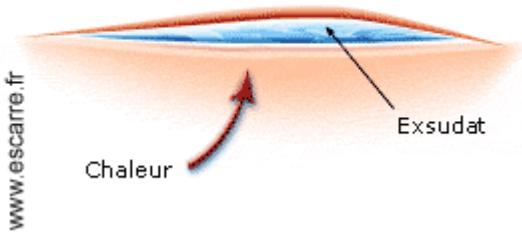
Il est courant de penser qu'une plaie guérit mieux à l'air libre, c'est à dire dans un environnement sec, mais pourtant, l'humidité accélère la cicatrisation. (47, 89, 159) Les premiers textes concernant le soin des plaies remontent à 4000 ans et nous viennent d'Égypte. Les savants de l'époque conseillaient de soigner les plaies infectées avec des serviettes imbibées d'huile ou de miel. (47, 74) Même Hippocrate (vers 360 av. J.-C.), célèbre médecin de l'Antiquité, recommandait à ses élèves de maintenir les plaies souillées dans un milieu humide, en les recouvrant de pansements imbibés de vin par exemple. (74, 90) Malheureusement, avec la chute de l'Empire romain (en 476 après J.-C.), les connaissances médicales de l'Antiquité tombèrent dans l'oubli en Europe occidentale.

Les travaux fondateurs du Pr Winter et des chercheurs Hinman et Maibach, courant des années 1960, ont depuis illustré qu'un milieu sec ralentit et altère la qualité de la cicatrisation et à l'inverse, l'humidification optimum de la plaie, favorise le processus de guérison. Leurs recherches sont à l'origine des premiers pansements modernes (hydrocolloïdes). (47, 90) Cette découverte a marqué un grand tournant dans la prise en charge des plaies.

La cicatrisation en milieu humide s'appuie sur deux grands principes (51, 109) :

- le maintien de l'exsudat au contact de la plaie ;
- la préservation d'un environnement de plaie chaud et humide.

La figure 12 ci-dessous, illustre ces deux principes fondamentaux.



L'exsudat participe à la détersion de la plaie et ce grâce aux lymphocytes T, monocytes et polynucléaires neutrophiles (globules blancs) dont il est en partie composé. Cet exsudat favorise également le renouvellement cellulaire grâce aux facteurs de croissance (PDGF, BFGF). (51, 52, 62)

Pour une cicatrisation optimale, la plaie doit être maintenue dans un environnement chaud et humide tout en respectant son bactériocycle naturel.

A l'état normal, la peau et les muqueuses de l'homme abritent des flores microbiennes résidentes ou commensales*. Les germes résidents « normaux » sont gram-positifs et sont représentés par les staphylocoques à coagulase négative (*S. epidermidis*) et des corynèbactéries.

Le bactériocycle* est très stéréotypé. Après un stade court où ne se retrouvent que les germes résidents cutanés, les premiers envahisseurs sont toujours gram-positifs : staphylocoques à coagulase positive souvent accompagné de streptocoques du groupe A inoffensifs. Dès que la détersion s'engage, le changement d'odeur annonce les gram-négatifs : *Escherichia coli*, *Proteus*, *Acinetobacter*, etc. (62, 140) Selon la durée et l'étendue mais aussi la situation et la profondeur des lésions, les Gram-positifs persistent ou disparaissent.

La flore gram-négatif favorise la première phase de cicatrisation ; elle stimule les polynucléaires et macrophages, détruit les tissus nécrosés et les désolidarise des tissus sains. Le respect de cette flore justifie la non-utilisation des antibiotiques locaux et antiseptiques. (51, 140)

En cas de pérennisation et de chronocisation* de la plaie, on peut assister à une

installation du pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*).

Avec la pousse du bourgeon et la cicatrisation, les gram-négatifs disparaissent et les gram-positifs réapparaissent . (51, 62, 140)

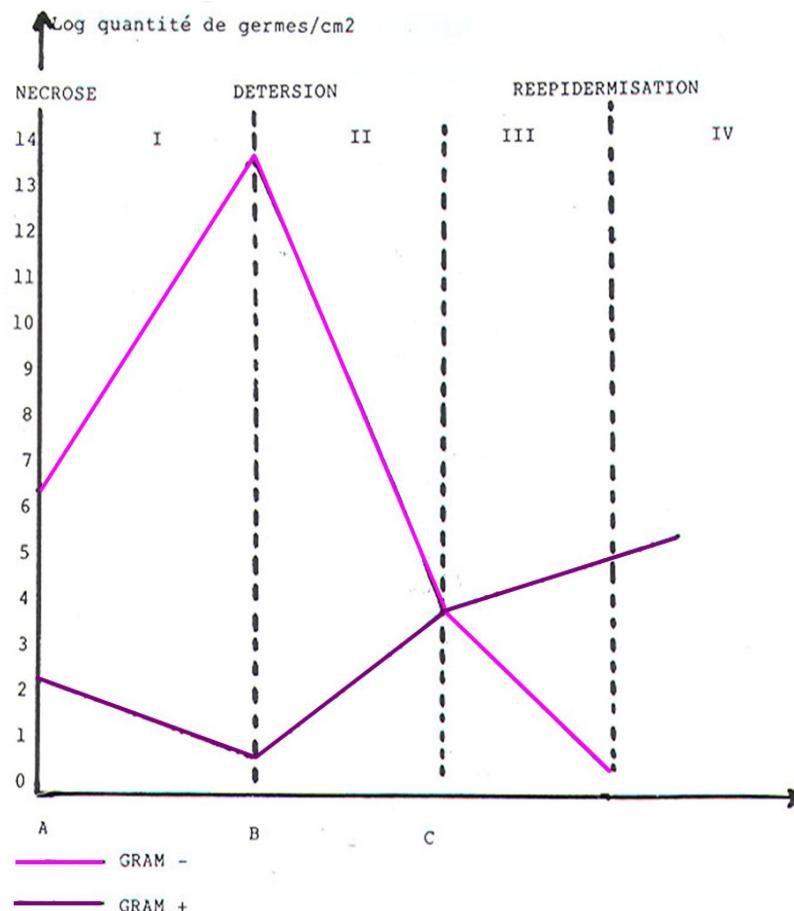


Figure 13 : Bactériocycle de la plaie
 (Pometan J.P., Chanut M.C., Alla P. Flore bactérienne et escarre
 Le Moniteur Hospitalier 1989 ; 11 : 3-4)

Un environnement trop humide et le non-respect du bactériocycle retardent le processus de cicatrisation. L'humidification optimum de la plaie et le maintien de l'équilibre du bactériocycle doivent ainsi être contrôlés par des pansements adaptés.

2. Les différentes classes de pansements

Suivant la définition de la HAS, les « pansements et articles pour pansements » comprennent d'une part les pansements primaires, placés au contact direct de la plaie, et d'autre part les pansements secondaires, incluant les compresses et les matériaux de fixation et de maintien (bandes, sparadraps).

Les pansements primaires présentent des caractéristiques variables suivant leur nature : hydrocolloïdes, hydrocellulaires, hydrogels, hydrofibres, alginates... Leur utilisation est fonction de l'état de la plaie (nécrotique, fibrineuse, bourgeonnante ou en voie d'épidermisation) et du niveau d'excès d'exsudat.

Les caractéristiques idéales de ces pansements comprennent entre autre, le maintien d'un milieu humide en faveur d'un renouvellement cellulaire de qualité (absorption des excès d'exsudat en excès et hydratation des plaies trop sèches), la possibilité d'échanges gazeux et la promotion du débridement. Ces pansements doivent également s'adapter aux différents stades de guérison physiologique de la plaie, et surtout respecter son écosystème. (Annexe 4) Ils créent ainsi le microclimat nécessaire à une cicatrisation optimale.

En l'absence de signe infectieux, les pansements primaires peuvent être laissés sur la plaie jusqu'à saturation, la fréquence de réfection peut ainsi varier entre deux, trois et cinq jours.

2.1. Les hydrocolloïdes

Dès la fin des années soixante-dix et le début des années quatre-vingt, sont apparus les premiers pansements hydrocolloïdes. Ils se présentent sous forme de plaques, de pâtes ou de poudres, pour les plaies très creuses et suintantes. (95)



Figure 14 : Comfeel® poudre (laboratoire COLOPLAST)
(www.coloplast.fr)



Figure 15 : Pâte hydrocolloïde
(LURTON Y. (2013))

Ils sont constitués, dans leur partie interne, de particules hydrophiles

(carboxyméthylcellulose (CMC) sodique, gélatine, pectine, ou psyllium) qui sont incluses dans une matrice polymérique adhésive (polyisobutylène) ; au contact de l'excès d'exsudat, ces particules forment un gel aux propriétés absorbantes. (98bis, 159) Ils sont en outre recouverts d'un film (+/- mousse) de polyuréthane ou de PVC perméable à l'air mais imperméable aux liquides et aux germes. Cette couche externe conditionne les propriétés de souplesse et d'élasticité du pansement.

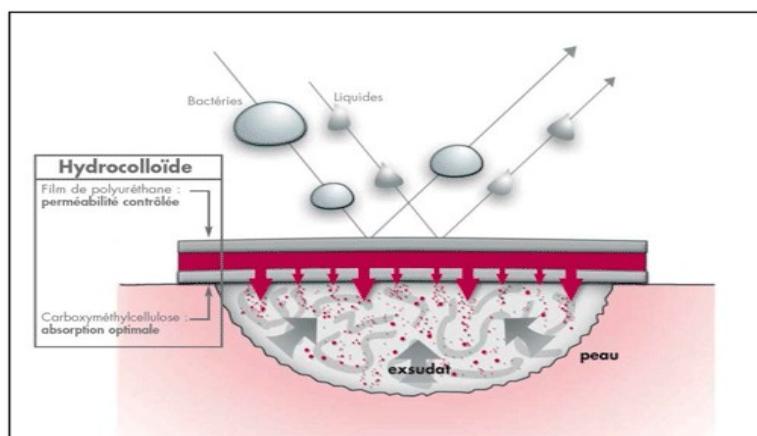


Figure 16 : Mode d'action d'un hydrocolloïde
<http://archives.coordination-nationale-infirmiere.org>

Les hydrocolloïdes peuvent être prescrits à tous les stades de la cicatrisation. Ils trouvent notamment un intérêt dans la prise en charge des plaies chroniques atteignant les couches profondes du derme : ulcères artériels et veineux, mais aussi dans le comblement des escarres, le traitement des brûlures et des plaies chirurgicales. Ils sont cependant formellement contre-indiqués dans le cas de plaies infectées. (51, 92)

Ils peuvent rester en place plus longtemps que les pansements gras sur la plaie (3 à 5 jours vs 1 à 2 jours) sans que la plaie ne sèche et en provoquant des douleurs moindres au retrait. Dans les années 80, les hydrocolloïdes apportaient donc un certain confort au patient. (53, 87) Toutefois, leurs inconvénients (gélification, macération, odeur...) ont incité les industriels à développer de nouveaux pansements.

Dès la fin des années quatre-vingt et le début des années quatre-vingt-dix, plusieurs

nouvelles classes de pansements sont apparus sur la marché avec des gammes de plus en plus larges afin de mieux prendre en charge les différentes phases du processus de cicatrisation (nécrose, détersion, granulation, épidermisation).

2.2. Les hydrocellulaires

Ces pansements sont constitués de polymères (généralement de la mousse de polyuréthane) capables d'absorber les exsudats. Ils sont couverts, sur la face externe, d'un film de polyuréthane imperméable à l'eau et aux bactéries mais perméable à la vapeur d'eau et aux gaz et sur la face interne, d'une interface au contact de la plaie, perméable aux exsudats, afin d'éviter toute macération des bords de la plaie. (51, 95, 98bis) Ils se présentent sous forme de plaques adhésives ou non, d'îlots, et plus récemment sous forme anatomique.

Ils sont indiqués pour les plaies en phase de bourgeonnement et d'épidermisation et trouvent un intérêt majeur pour les ulcères de jambes (formes non adhésives). Les hydrocellulaires sont incompatibles avec les antiseptiques oxydants tels le Dakin® ou l'eau oxygénée, susceptibles de détruire la mousse de polyuréthane.

Exemples de gammes d'hydrocellulaires : Allevyn®, Askina®, Biatain®, Urgotul® Absorb, Mepilex®, Tielle®, etc.

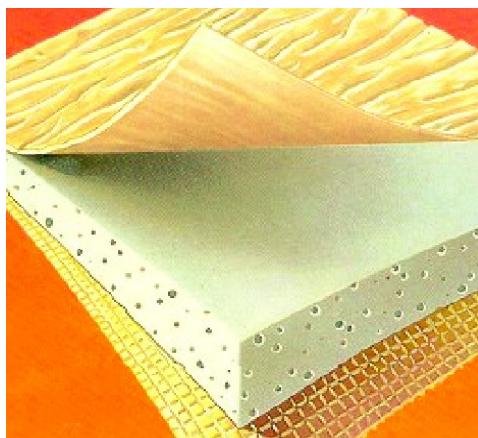


Figure 17 : Pansement hydrocellulaire
(LURTON Y. (2013))

2.3. Les hydrogels

Un hydrogel est constitué d'un gel polymérique composé de plus de 75% d'eau, dont le caractère d'humidification lui confère des propriétés détersives. (7, 94, 95, 98bis) Le gel hydrate la plaie et ramollit la plaque de nécrose, stimule le processus de détersions auto-lytique naturelle, absorbe les exsudats et les débris fibrino-leucocytaires, facilitant ainsi leur élimination. (7, 53) Certains hydrogels agissent par effet osmotique drainant l'eau des tissus sous-jacents. Ainsi, le gel Hypergel® (Mölnlycke) présente une concentration de 20% de chlorure de sodium.

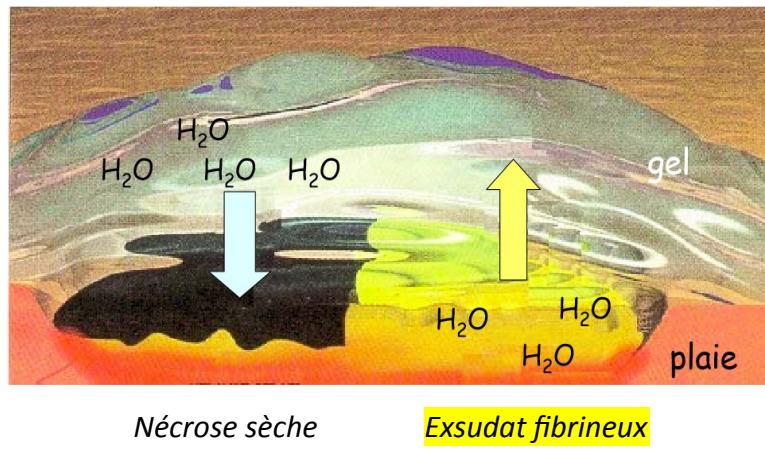


Figure 18 : Mode d'action d'un hydrogel

(LURTON Y. (2013))

Les hydrogels sont indiqués en phase de détersions (en association avec la détersion mécanique) des plaies sèches ou peu exsudatives, fibrineuses ou nécrotiques, tels que les escarres, les ulcères de la jambe... (7, 65, 87) Ils doivent être recouverts d'un pansement non absorbant (film adhésif ou hydrocolloïde film), afin d'éviter le passage de l'eau dans le pansement plutôt que dans la plaie. (7)

Le pansement hydrogel se présente sous forme de gel (Hypergel®, Nugel®, Purilon®...), de plaques (Curagel®, Hydrotac® transparent, Nugel®, Suprasorb®G) ou de compresses imprégnées (IntraSite® conformable, Sorbact® gel).

Certains gels contiennent maintenant des antiseptiques : Octenilin® gel (octénidine), Prontosan® Wound gel (PHMB).



Figure 19 : Compresse imprégnée d'hydrogel
(LURTON Y. (2013))

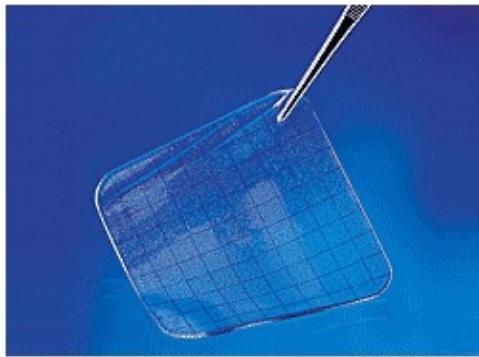


Figure 20 : Pansement Hydrosorb®
(be.hartmann.info/FR/Pansements_hydrogels.php)

2.4. Les fibres à haut pouvoir d'absorption

Ces pansements sont caractérisés par leur haut pouvoir d'absorption et une absence de diffusion latérale des exsudats.

2.4.1. Les hydrofibres

Un hydrofibre est composé de plus de 50% de fibres non tissées de CMC pure. Il se transforme en un gel cohésif et doux au contact des exsudats. (94)

Un hydrofibre, compresse ou mèche, peut absorber et retenir de grandes quantités de liquide (jusqu'à 30 fois son poids) et ce, verticalement, en empêchant toute fuite latérale. (87, 131) Il piége aussi les bactéries et enzymes nocives présentes dans l'exsudat.

Ces pansements présentent ainsi un intérêt pour des plaies aiguës ou chroniques très exsudatives et/ou infectées.

Dans cette famille de produits on retrouve l'Aquacel® et le Durafiber® qui n'est pas composé de fibres de carboxyméthylcellulose mais de sulfonate d'éthyle cellulose.

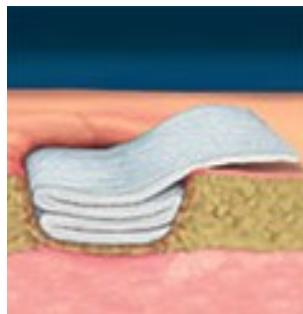


Figure 21 : Aquacel® mèche : application sur une plaie profonde
(www.fr.convatec.ca)

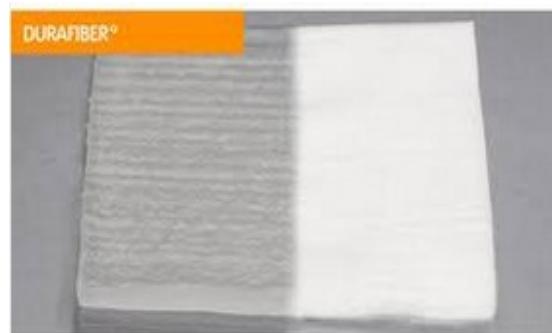


Figure 22 : Pansement Durafiber®
(feridas.smith-nephew.pt/pro-durafiber.html)

2.4.2. Urgoclean®

Ce nouveau pansement composé de fibres absorbantes et gélifiantes de polyacrylate d'ammonium mélangées à des fibres de polyéthylène / polyester présente un comportement très voisin des pansements hydrofibres. Ces pansements se présentent sous forme de compresses et de mèches et sont indiqués en phase de détersion.



Figure 23 : Urgoclean® compresse et mèche

(www.urgomedical.com)

2.5. Les alginates

Les pansements alginates sont composés de plus de 50% d'alginate, associés ou non à de la CMC en pourcentage variable. (94, 95, 98bis) Les alginates sont des polysaccharides naturels extraits des parois cellulaires de différentes espèces d'algues brunes telles que *Laminaria digitata*, *Ascophyllum*... . (7)



Figure 24 : *Laminaria digitata*

(www.seaweed.ie)

Ces pansements se caractérisent par leur capacité d'absorption très élevée (jusqu'à 15 fois leur poids) et leurs propriétés hémostatiques. (7, 87, 95) Au contact de la plaie, il y a échange entre les ions calcium et les ions sodium présents dans l'exsudat et le sang, ce qui entraîne la gélification des fibres sous forme d'alginate de sodium. Les ions calcium ainsi libérés permettent l'activation plaquettaire (hémostase). (53, 68)

Les alginates sont indiqués pour des plaies exsudatives en phase de détersion et de bourgeonnement. Ils sont disponibles sous forme de compresses ou de mèches (exemples : Algostéril®, Askinasorb®, Suprasorb® A, Urgosorb®).



Figure 25 : Comprime et mèche d'alginate de calcium
(LURTON Y. (2013))

2.6. Les tulles et interfaces

Inventés par Auguste LUMIÈRE à la sortie de la première guerre mondiale, les pansements gras étaient initialement des fibres tissées imbibées de matières grasses (vaseline le plus souvent) et de baume du Pérou.

On distingue actuellement deux types de pansements imprégnés : les tulles à mailles larges, de composition voisine de celle du Tulle gras et des pansements à maille plus serrées, qualifiés d'interfaces.

Ces pansements se composent d'un support, gaze de coton par exemple, imprégné ou enduit d'une substance grasse (vaseline, triglycérides ou silicone), destinée à empêcher l'adhérence du pansement à la plaie et donc les phénomènes douloureux au retrait.

L'ouverture des mailles du support permet le passage des exsudats.

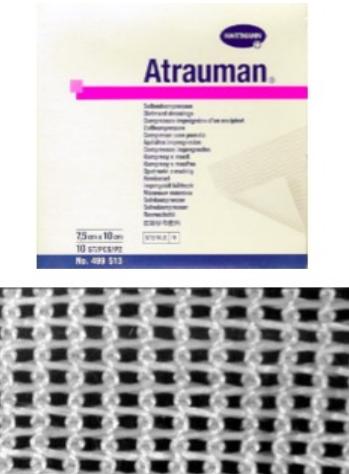
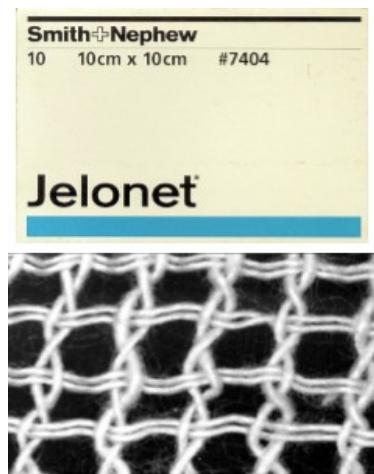
Non absorbants, ces pansements doivent être recouverts d'un pansement secondaire, compresse de gaze hydrophile le plus souvent, et maintenus par une contention adaptée.

Paradoxalement, bien que le rôle de ces pansements soit d'empêcher l'adhérence à la plaie, il n'est pas rare de les retrouver fortement collés à la surface de la plaie provoquant saignement et douleur au retrait.

L'ouverture des mailles des pansements imprégnés est encore souvent avancée comme explication aux phénomènes douloureux lors de leur retrait qui seraient liés à la migration des tissus de granulation à travers les trames à mailles larges. Les interfaces à mailles étroites limiteraient la migration du tissu de granulation à travers la trame.

Une explication différente de l'adhérence des pansements imprégnés à la plaie serait l'extraction de l'imprégnation par le pansement secondaire, avec dessèchement du pansement imprégné. Ce phénomène d'extraction est variable selon les pansements et est fonction de la nature de l'enduction. Important pour les tulles, il est moindre pour les interfaces, particulièrement pour celle qui ont une enduction lipocolloïde. (68, 87, 98bis, 99)

Tulles et interfaces sont indiqués aux stades de bourgeonnement et d'épidermisation, ainsi que pour des plaies post-opératoires suturées.



Figures 26 & 27 : Tulle gras vs interface (LURTON Y. (2013))

2.7. Les films adhésifs

Les films adhésifs semi-perméables stériles sont aussi appelés films transparents ou films polyuréthane. Ils sont caractérisés par leurs propriétés de transmission de la vapeur d'eau. Ces pansements transparents, extensibles et souples, sont très largement utilisés en pansements secondaires. Dépourvus de pouvoir absorbant ils sont indiqués pour des plaies suturées, des plaies superficielles peu exsudatives et en particulier les plaies en phase d'épidermisation. (94, 129) Sur une plaie exsudative ou chez un malade fiévreux, l'accumulation d'humidité sous le film sera trop importante entraînant macération et décollement du film. Ils présentent aussi un intérêt dans la prise en charge des escarres au stade de la rougeur et la protection de sites de cathéters centraux ou périphériques. Les films permettent un contrôle visuel rapide de la plaie ou du dispositif médical qu'ils recouvrent. (87, 129)

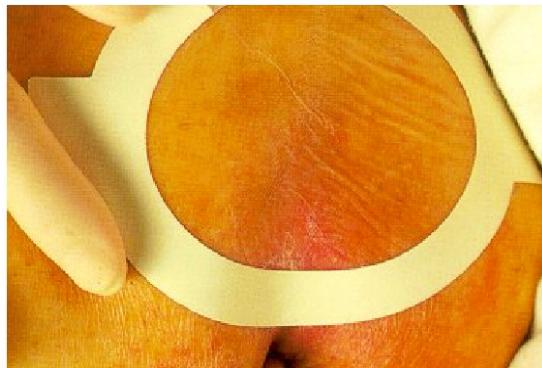


Figure 28 : Film polyuréthane protégeant un escarre fessier
(LURTON Y. (2013))

2.8. Les pansements à l'argent

Ces pansements *actifs* antimicrobiens sont constitués de différents supports (crèmes, compresses, plaques, etc.) auxquels a été ajouté de l'argent sous des formes physico-chimiques variées (sels d'argent : Ag_2So_4 , complexes organiques : sulfadiazine argentique, argent métal ou échangeurs d'ions). (40, 91)

Sous sa forme métallique (élémentaire), l'argent est inerte et ne peut pas tuer les bactéries.

(40, 161) Pour acquérir une activité bactéricide, les atomes d'Ag doivent perdre un électron et devenir des ions argent chargés positivement (Ag^+). Les ions argent sont hautement réactifs et affectent des sites multiples dans les cellules bactériennes, causant finalement leur destruction. Ils se lient aux membranes des cellules bactériennes, provoquant une rupture de la paroi et une altération de son intégrité. Les ions argent transportés dans la cellule perturbent les fonctions de celle-ci en se liant aux protéines et en interférant avec la respiration cellulaire, la fonction enzymatique et la réPLICATION cellulaire. Les ions argent sont actifs contre un large spectre de bactéries, d'espèces fongiques et de virus, y compris contre de nombreuses bactéries antibiorésistantes comme les SARM et les ERV et ce à de très faibles concentrations de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-6} mol/l. Les bactéries sporulées et mycobactéries résistent cependant à l'ion argent.

Diverses études ont suggéré que l'argent exerce un effet déstructurant sur le biofilm bactérien. (40, 161)

Outre le contrôle de la charge microbienne, l'argent a des effets bénéfiques sur la cicatrisation des plaies. Il possède des effets anti-inflammatoires et favorise la néovascularisation

Exemples de gammes de pansements à l'argent : Aquacel Ag, Biatain® Ag, Mepilex® Ag, Urgotul® Ag, Urgocell® Ag, etc.



Figure 29 : Mepilex® Border Sacrum Ag

(www.molnlycke.com)

2.9. Les pansements au charbon

Le charbon actif peut être utilisé dans diverses formes de pansements pour son effet anti-odeur. On le retrouve dans la couche externe du pansement associé à une compresse absorbante qui sera au contact de la plaie. On peut également l'utiliser pour son effet desséchant (Actisorb®) sur les plaies artéritiques en alternative à l'éosine. (98bis)

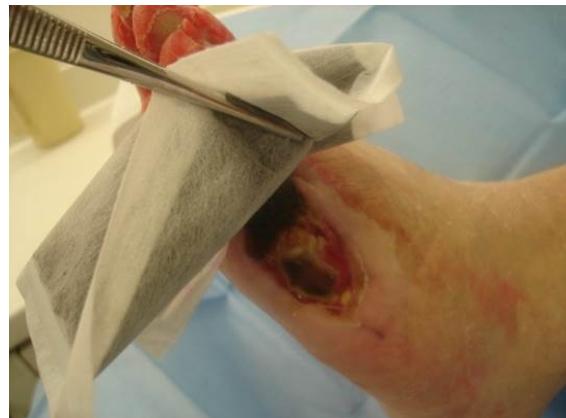


Figure 30 : Actisorb® (laboratoire Johnson & Johnson)
(AA Allain, IDE-DU Plaies et cicatrisations, Pôle St Hélier Rennes)

III. Traitemenent des plaies par le miel

L'usage du miel dans le traitement des plaies remonte à des milliers d'années. Les plus anciens textes retrouvés font référence à son utilisation en Égypte ancienne, chez les Assyriens, les Chinois, les Grecs, et les Romains. (74) Il demeure de nos jours une thérapie traditionnelle couramment utilisée dans la médecine populaire.

Plus récemment, il y a renaissance de l'utilisation thérapeutique du miel dans la médecine moderne. En 1989, Zumla et Lulat dans *The Journal of the Royal Society of Medicine* se réfèrent au miel comme à un médicament redécouvert. Ils écrivent que : « *Le potentiel thérapeutique du miel est largement sous estimé. Le miel est utilisé dans de nombreuses communautés et bien que son mécanisme d'action et plusieurs de ses propriétés restent obscurs et nécessitent d'autres investigations, le temps est arrivé pour la médecine conventionnelle d'attribuer à ce remède traditionnel toute la reconnaissance qui lui est due.* ». (172)

Les propriétés cicatrisantes du miel ont été réintroduites en France à l'hôpital par le professeur Bernard Descottes, ancien chirurgien digestif du CHU de Limoges, il y a 30 ans. Le surcroît d'intérêt à cette thérapie alternative résulte aussi de l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques ces dernières années. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes. Certaines souches sont multi-résistantes, parfois même toto-résistantes, autrement dit résistantes à tous les antibiotiques disponibles. Ce dernier cas place les médecins dans une impasse thérapeutique et représente un problème majeur de santé publique.

Après plusieurs années d'utilisation plus ou moins empirique du miel alimentaire dans les plaies, la mise à disposition récente de miel « dispositif médical » répondant à la législation en vigueur pour les pansements devrait lever les réticences des cliniciens quant à l'utilisation du miel.

1. Mode d'action du miel dans la cicatrisation (Annexe 3)

Grâce à son osmolarité élevée le miel va drainer les exsudats à partir des tissus sous-jacents à la manière de l'hydrogel osmotique Hypergel®.

Son pH bas augmente la diffusion de l'oxygène et diminue l'activité des métalloprotéases matricielles (MMPs). Le pH des plaies chroniques en particulier est généralement alcalin avec des exsudats caustiques susceptibles de dégrader la peau péri-lésionnelle. La diminution du pH de la plaie apparaît donc favorable à la cicatrisation. (15bis)

Le miel agit également par son effet anti-bactérien lié à l'osmolarité, à la libération de peroxyde d'hydrogène (voie peroxyde) et/ou à la présence de MGO ou β -défensine 1 (voie non peroxyde).

Le miel présente également un effet anti-inflammatoire favorable au processus de cicatrisation.

2. Usage du miel alimentaire dans le traitement des plaies

2.1. Qualités requise pour l'usage du miel alimentaire en milieu médical

Soumis à des normes alimentaires (cf p.33-36), le miel doit également répondre à des critères de qualité spécifiques pour trouver une application dans le monde médical.

Pour être utilisé en thérapeutique, notamment pour la cicatrisation des plaies, le miel doit présenter un certain nombre de caractéristiques : une contamination microbienne la plus limitée possible (30 UFC / gramme maximum), une bonne capacité d'inhibition des germes habituellement rencontrés en milieu hospitalier, un potentiel de cicatrisation et une stabilité garantie par une conservation adéquate à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité, et ce dès la mise en pot comme décrit ci-dessus. Cela suppose la connaissance, le contrôle et la maîtrise d'un certain nombre de facteurs d'amont (avant la récolte) et d'aval (préparation et conditionnement des produits).

Une charte établie par l'Association Européenne d'Apithérapie (AEA) énonce les règles à observer pour pouvoir utiliser un miel de qualité en thérapeutique.

Cette charte définit les conditions idéales d'exploitation. Le choix de l'emplacement et le nourrissement des ruchers, la qualité sanitaire des cheptels, le suivi et le contrôle du butinage, la récolte, et les différentes manipulations courant la production : procédé d'extraction, filtration, ensemencement et stockage du miel, sont autant de critères à respecter par les apiculteurs, en vue de l'obtention du label pour leur miel. (46) Il est donc simple de comprendre que le traitement du miel est décisif pour sa qualité.

2.2. Cicatrisation par le miel, expérience du CHU de Limoges

Depuis plusieurs années, le CHU de Limoges utilise le miel comme cicatrisant des plaies. De 1984 à 2009, le Pr Descottes et son équipe, ont utilisé le miel de thym sur 3012 patients pour traiter des lésions diverses (brûlures, ulcères, escarres, etc.), des kystes sacrococcygiens, des fermetures pariétales après ablation de stomies et des désunions cicatricielles post-chirurgie. Durant la période de l'étude expérimentale, la surface et le volume des plaies prises en charge ont été enregistrés, pour une étude réalisée en 1988. Elle comparait la vitesse de cicatrisation du miel à celle de la BIOGAZE® et du DEBRISAN® pour des plaies de taille égale en moyenne à $8,5 \text{ cm}^2$. La BIOGAZE® était un pansement gras protecteur composé d'une compresse imprégnée d'huiles essentielles de niaouli et de thym, et de lanoline. Le DEBRISAN® dextranomère était un pansement osmotique utilisé pour la détersion des plaies chroniques existant sous forme de poudre ou de pâte. Cette étude a permis de mettre en évidence une vitesse de cicatrisation beaucoup plus importante avec le miel ($0,78 \text{ cm}^2$ par jour) qu'avec les autres traitements ($0,39 \text{ cm}^2$ par jour pour la BIOGAZE® et $0,47 \text{ cm}^2$ par jour pour le DEBRISAN®). La vitesse moyenne de cicatrisation variait de 21 jours pour des plaies non infectées et de surface inférieure ou égale à 10 cm^2 , à 75 jours pour des nécroses pariétales supérieures à 30 cm^2 . (45)

La figure ci-dessous illustre le suivi de la cicatrisation d'une plaie chirurgicale (ablation d'une colostomie latérale gauche). Elle témoigne de l'évolution classique des plaies traitées par le miel. On assiste progressivement à une détersion, suivie du développement rapide d'une néovascularisation, et donc d'une prolifération fibroblastique aboutissant à la constitution de bourgeons cicatriciels qui combleront à terme l'ensemble de la perte de substance. Enfin, l'épithérialisation se fait de la périphérie vers le centre de la plaie.

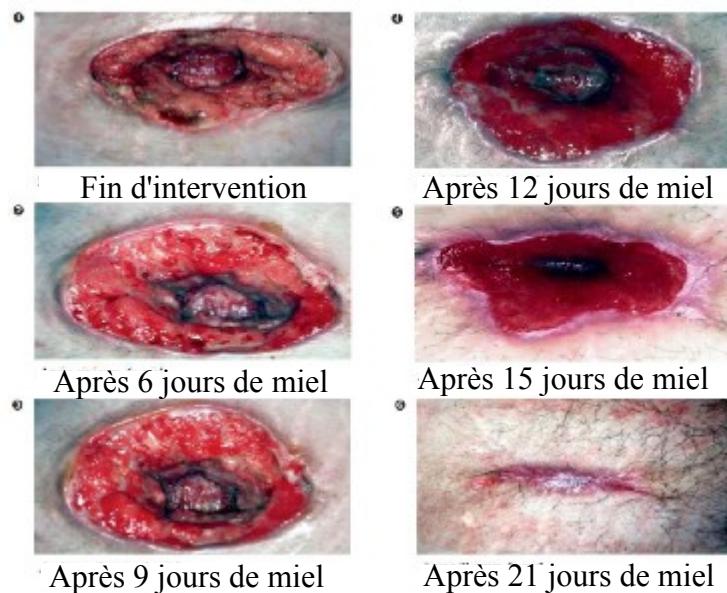


Figure 31 : Évolution d'une plaie traitée par le miel de thym, après ablation d'une colostomie (45)

Son utilisation durant ces 25 années d'expérience a montré que l'application de miel dans les plaies n'était pas douloureuse, voire entraînait une réduction partielle de la douleur, comme cela peut être le cas dans certaines lésions traumatiques ou brûlures du 1^{er} ou 2nd degré. Les patients signalaient quelquefois une impression de picotement fugace, disparaissant en quelques minutes et ne nécessitant jamais l'utilisation d'antalgiques.

Le miel a permis une cicatrisation complète, satisfaisante et esthétique dans 98% des cas.

Les seuls échecs rencontrés sont survenus chez des patients dont la cicatrice avait subi de la radiothérapie (sein et rectum notamment. (45)

3. Le miel dispositif médical

Depuis quelques années, des dispositifs médicaux à base de miel médical ont fait leur apparition. Ces produits répondent à des besoins et des exigences de sécurité sanitaire, de cadre législatif et de fiabilité pour le patient et le soignant, pour une qualité pharmaceutique. (43)

S'agissant « de dispositifs destinés aux plaies comportant une destruction du derme et ne pouvant cicatriser que par deuxième intention » ces dispositifs ont été marqués CE en classe IIb (annexe IX Directive européenne 2007/47/CE).

L'origine animale du miel ou la présence de substances à activité pharmacologique (antiseptique) aurait pu conduire à un marquage CE de classe III comme les pansements à l'argent par exemple.

Ces DM contiennent un miel cicatrisant monofloral ou polyfloral ayant subi une irradiation aux rayons gamma. Cette irradiation permet de conserver les propriétés biologiques naturelles des produits. (21, 37) Le miel utilisé dans les DM est également soumis à un contrôle de qualité assurant l'uniformité et la reproductibilité de son activité.

Les tableaux 3 et 4 ci-après résument l'ensemble des dispositifs médicaux à base de miel.

DM à base de miel monofloral

Tableau 3

DM à base de miel polyfloral

	REVAMIL®	MELECTIS® (Melipharm)	SANOSKIN® (Mercure Innovation)	HONEYSOFT® (Taureon)
<i>Origine du miel</i>	7 plantes dont le thym, le romarin, la lavande, le sarrasin et la phacélie	Thym, sarrasin et miellat	Miel polyfloral bulgare	Miel multifleurs chilien
<i>Formes disponibles</i>	Miel pur 100% Interfaces - Baume	Miel pur 100% - Gel Baume	- Tulle Gel -	- Pansement d'acétate de cellulose -
<i>Taux de MGO</i>	0,25 ± 0,01mM (Teneur très faible)	-	-	-
<i>pH</i>	3,2	3,9	4,5	-
<i>Disponibilité en France</i>	Oui	Oui	Oui	Non

Tableau 4

3.1. Dispositifs médicaux à base de miel monofloral

3.1.1. MEDIHONEY®

La gamme MEDIHONEY® commercialisée par la société Derma Sciences est composée de dispositifs à base de miel de manuka (*Leptospermum scoparium*) petit arbuste originaire de Nouvelle-Zélande. Le miel de manuka est caractérisé par un taux de MGO élevé (> 312mg/kg) qui lui confère une activité anti-bactérienne puissante et un pH compris entre 3,5 et 4,5 favorable à la cicatrisation des plaies.

Les indications proposées par la société Derma Sciences sont les plaies aiguës et chroniques (ulcères, escarres, sites donneurs de greffes...).

Pour étayer ces indications, la société Derma Sciences propose une liste de 130 publications. MEDIHONEY® apparaît comme la gamme de dispositifs à base de miel ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études cliniques.

Présentations disponibles

- *MEDIHONEY® MEDICAL HONEY*, 100% miel médical (tube 20 et 50g) ;
- *MEDIHONEY® ANTIBACTERIAL WOUND GEL*, gel constitué de 80% de miel médical et de 20% de cires et d'huiles naturelles (tube 10 et 20g), simple à appliquer et permet un nettoyage facile lors du changement du pansement ;
- *MEDIHONEY® HCS DRESSING*, pansement hydrocolloïde constitué de 80% de miel médical, existant sous deux formes : adhésive et non adhésive ;
- *MEDIHONEY® TULLE DRESSING*, tulle constitué de 85% de miel médical, disponible sous forme de plaques 10 x 10 cm ;
- *MEDIHONEY® APINATE DRESSING*, pansement constitué de 95% de miel médical et de 5% de fibres d'alginate de calcium, commercialisé sous forme de mèche 1,9 x 30 cm et de plaques 5 x 5 cm et 10 x 10 cm ;

- *MEDIHONEY® GEL SHEET DRESSING*, pansement stérile, non adhérent, constitué de 80% de miel de manuka et de 20% d'alginate de sodium, disponible sous forme de plaques de dimensions 5 x 5 cm et 10 x 10 cm.

MEDIHONEY® APINATE et *MEDIHONEY® GEL SHEET DRESSING* possèdent des propriétés d'absorption des exsudats permettant une utilisation sur des plaies exsudatives.

- *MEDIHONEY® BARRIER CREAM* (sachet 2g et tube 50 g) Cette spécialité se compose de 30% de miel médical et de 70% d'ingrédients naturels (*Aloe vera*, noix de coco, extrait de fleur de camomille, vitamine E). Dispositif de classe I, non stérile, *MEDIHONEY® BARRIER CREAM* est préconisé comme protecteur de peau péri-lésionnelle, dans les replis cutanés, contre les liquides corporels, l'humidité ou les agressions extérieures.



Figure 32 : Présentations MEDIHONEY®
(outside-us.dermasciences.com)

CODE PRODUIT	DESCRIPTION	FORMAT	QUANTITÉ / BOÎTE	CODE ACL	
391		WOUND GEL ANTIBACTÉRIEN	10 g	20	6007978
395			20 g	5	6007980
398		MIEL MÉDICAL ANTIBACTÉRIEN	20 g	5	6007982
405			50 g	1	6007986
800		CRÈME BARRIÈRE	2 g	20	6007989
582			50 g	1	6007987
780		HYDROGEL HCS ABSORBANT NON-ADHÉSIF	6 x 6 cm	10	6007941
781			11 x 11 cm	10	6007949
782		HYDROGEL HCS ABSORBANT ADHÉSIF	7,2 x 7,2 cm, 11 x 11 cm (dim ext)	10	6007957
783			11,5 x 11,5 cm, 15 x 15 cm (dim ext)	10	6007963
784		HYDROGEL HCS ABSORBANT NON-ADHÉSIF	20 x 20 cm	5	6007953
785			20 x 30 cm	2	6007955
787		HYDROGEL HCS ABSORBANT ADHÉSIF CHIRURGICAL	4,5 x 16,5 cm 7,5 x 20 cm (dim ext)	10	6007964
793		MÈCHE D'ALGINATE	1,9 x 30 cm	5	6007965
794		PANSEMENT D'ALGINATE	5 x 5 cm	10	6007966
795			10 x 10 cm	5	6007967
796		TULLE ANTIBACTÉRIEN	3-Ply, 10 x 10 cm 30 x 10 cm déroulé	5	6007971
798		PATCH GEL ANTIBACTÉRIEN	5 x 5 cm	10	6007973
799			10 x 10 cm	10	6007974

Figure 33 : Gamme de dispositifs médicaux MEDIHONEY®
(outside-us.dermasciences.com)

3.1.2. ACTILITE®, ACTIVON®, ALGIVON®

Également à base de miel de manuka cette gamme de dispositifs est commercialisée par la société Advancis Medical.

Les indications proposées par le fournisseur sont les ulcères de jambe, les escarres, les plaies chirurgicales, les plaies diabétiques, les brûlures du 1^{er} ou 2nd degré, les sites donneurs de greffe, les plaies infectées, et les abrasions notamment.

Présentations disponibles

- *ACTIVON®*, tube de 25g de miel de qualité médicale (100% manuka) destiné aux plaies profondes et cavitaires en combinaison éventuelle avec *ACTIVON® TULLE* ou *ALGIVON®* ;
- *ALGIVON®*, alginate imprégné de miel médical (100% manuka). Forme un gel au contact des exsudats ; deux tailles sont actuellement disponibles : 5x5cm et 10x10cm. Les fibres d'alginate permettent l'absorption des exsudats et le maintien d'un milieu humide ;
- *ALGIVON® PLUS* et *ALGIVON® PLUS RIBBON*, pansement alginate renforcé, imprégné de miel médical (100% manuka) de taille 5x5cm ou 10x10cm, et sa forme mèche de dimensions 2,5x20cm, adaptée aux plaies cavitaires. Forme un gel au contact des exsudats ;
- *ACTIVON® TULLE*, tulle de viscose imprégné de miel médical (100% manuka) de dimensions 5x5cm ou 10x10cm ;
- *ACTILITE®*, interface tissée, imprégnée à 90% de miel médical et 10% d'huile de manuka, de dimensions 5x5cm, 10x10cm ou 10x20cm. Protège la plaie et favorise la cicatrisation ;

- *ACTILITE® PROTECT*, pansement composite formé de l'association d'une mousse de polyuréthane absorbante et de miel médical. Il est recouvert sur sa face externe d'un film imperméable à l'eau et aux bactéries. ACTILITE® PROTECT est indiqué pour les plaies chirurgicales à risque infectieux. Il se présente sous 4 tailles : 10x10cm, 10x15cm, 10x25cm et 10x35cm, et permet ainsi la prise en charge de plaies de tailles diverses.

Ces pansements doivent être recouverts d'un pansement secondaire absorbant.

- *ACTIBALM®*, pommade composée de vaseline et de miel en tube de 10g, indiquée pour l'hydratation des lèvres sèches et gercées, en complément du traitement de l'herpès labial et pour les piqûres d'insectes.



Figure 34 : Gamme de dispositifs médicaux commercialisée par le laboratoire

Advancis Medical

(www.advancis.co.uk)

3.1.3. L-MESITRAN® WOUND CARE

La gamme de pansements L-MESITRAN® reste essentiellement commercialisée aux États-Unis et en Australie par la société Triticum mais n'est pas actuellement distribuée en France, même si elle est disponible par le biais d'internet. Il s'agit comme pour les deux gammes précédentes de miel de manuka. (96)

Indications

Les indications de la gamme sont les plaies aiguës et chroniques, infectées ou non : ulcères, escarres, sites donneurs de greffe, plaies traumatiques ou chirurgicales, plaies fibrineuses ou nécrotiques, plaies malodorantes (cancéreuses le plus souvent), brûlures. (109)

Présentations disponibles

- *L-MESITRAN® OINTMENT*, pommade composée de 48% de miel de manuka, de lanoline hypoallergénique de qualité médicale, d'huile de tournesol, d'huile de foie de morue, de *Calendula officinalis*, d'*Aloe barbadensis*, de vitamines C & E et d'oxyde de zinc. Commercialisée en tube de 50g ;
- *L-MESITRAN® OINTMENT SOFT*. Ce gel se compose de 40% de miel médical, de lanoline hypoallergénique de qualité médicale, de propylène glycol, de PEG 4000 et de vitamines C & E. Il se présente en tube 50g. Sa plus faible teneur est destinée à limiter les douleurs lors de l'application sur la plaie ;
- *L-MESITRAN® TULLE*, trame en polyéthylène non adhérente, imprégnée du gel L-MESITRAN® SOFT, de dimensions 10x10cm ;
- *L-MESITRAN® HYDRO*, hydrogel imprégné de miel de qualité médicale. L-MESITRAN® HYDRO se compose de 30% de miel de manuka, d'eau, d'un gel polymère acrylique, avec pour support un film de polyuréthane, de dimensions 10x10cm. Cet hydrogel présente une capacité d'absorption importante.

- *L-MESITRAN® BORDER*, coussinet associant l'hydrogel et le miel sur une couche de fixation robuste. Sa composition est identique à *L-MESITRAN® HYDRO*, avec une bordure adhésive ;
- *L-MESITRAN® NET*, pansement composé de 20% de miel de manuka, d'un gel polymère acrylique et d'eau sur une structure en maille de polyester, de dimensions 10x10cm.



Figure 35 : *L-MESITRAN® HYDRO*, *L-MESITRAN® BORDER* & *L-MESITRAN® NET*

(www.aspenmedicaleurope.com)

Évaluation clinique

A l'appui des indications de *L-MESITRAN*, le fournisseur propose 10 études de cas. L'une d'entre elle est exposée ci-après :

Un patient de 63 ans atteint d'un diabète de type 2 et présentant une plaie infectée (*P. aeruginosa*) sous le pied droit. Les méthodes conventionnelles de traitement utilisées pendant un mois et demi n'ont pas abouti. Devant cet échec et le refus d'amputation du patient, un traitement par le miel est instauré dans l'espoir de contrôler l'infection, de promouvoir le développement d'un tissu de granulation voire la cicatrisation complète de la plaie.

Durant la première phase de traitement, deux pansements sont utilisés : *L-MESITRAN® NET* et *L-MESITRAN® OINTMENT* au vu de l'abondance des exsudats et de la profondeur de la plaie respectivement. La pommade est recouverte d'un pansement secondaire absorbant.

Le pansement est réalisé deux fois par jour pendant deux mois, puis de façon quotidienne dès lors que le niveau d'exsudats est contrôlé.

Dans les deux jours suivant l'application de pansements au miel (Figure 1), la mauvaise odeur a disparu, indiquant l'éradication de *P. aeruginosa* et par conséquent le contrôle de l'infection. Après trois mois de soins, la plaie se referme et cicatrice rapidement (Figure 4). Une cicatrisation complète est obtenue après neuf mois de traitement (Figure 9).

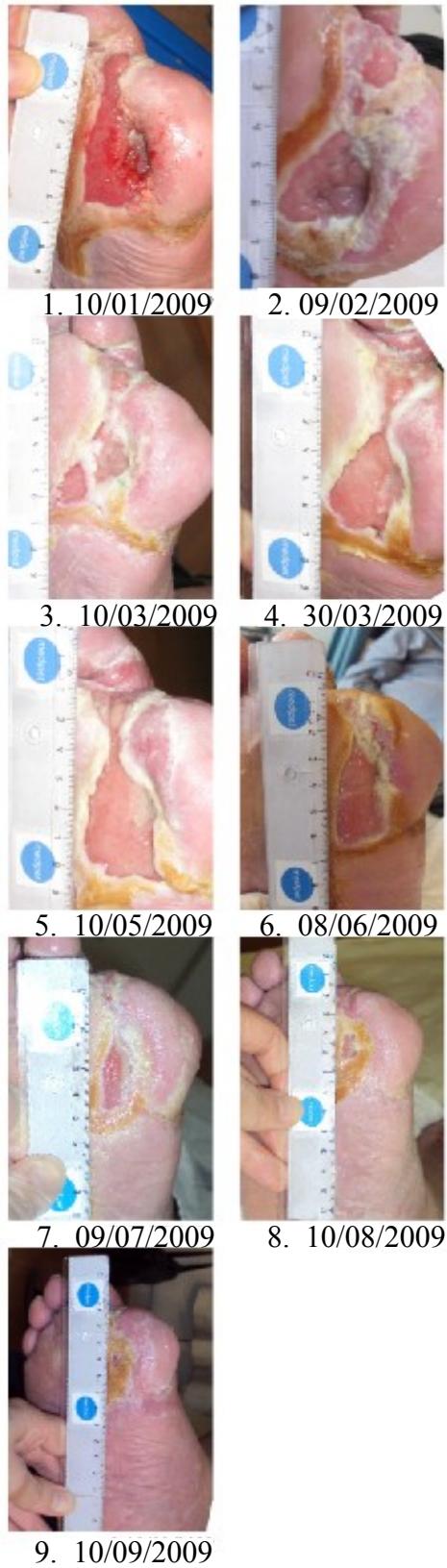


Figure 36 : Évolution d'une plaie traitée par L-MESITRAN® chez un patient diabétique
(www.l-mesitran.com)

3.1.4. MANUKAhd[®]

Actuellement non disponible en France, la gamme MANUKAhd[®] à base de miel de manuka comme son nom l'indique est commercialisée en Nouvelle-Zélande par la société Manukamed.

Présentations disponibles

- *MANUKAhd[®]*, compresse en fibres polyacrylate (à haut pouvoir d'absorption et de cohésion) imprégnée de miel de manuka et enduite par une matrice hydrocolloïde ;
- *MANUKAhd^{® BORDER}*, même composition que ci-dessus avec des bords adhésifs ;
- *MANUKAhd^{® LITE BORDER}*, même composition que ci-dessus mais plus flexible et moins épais ;
- *MANUKApli[®]*, tube de miel médical pur à 100% ;
- *MANUKAtex[®]*, gaze d'acétate imprégnée de miel de manuka et recouverte d'une couche hydrocolloïde absorbante ;



Figure 37 : MANUKAhd[®]
(www.manukamed.com)

3.1.5. Pansements du laboratoire Manuka Health

Le laboratoire néo-zélandais Manuka Health commercialise une gamme de trois produits à base de miel de manuka :

- *Breast Pads* (coussinets d'allaitement), plaque d'hydrogel imprégnée de miel médical, de diamètre 7cm. Indiqués sur des mamelons douloureux avec ou sans crevasses. Ces coussinets sont réutilisables à condition de les conserver au réfrigérateur entre chaque application. Ils peuvent être utilisés pendant 3 semaines ou jusqu'à saturation.

Certes l'Anses recommande de ne pas donner de miel aux enfants âgés de moins d'un an en raison du risque de botulisme. Cependant, le miel présent dans ces pansements a été traité aux rayons gamma, éliminant ainsi les spores de *Clostridium botulinum* potentiellement présents, il ne présente donc aucun risque pour les nourrissons (168) ;

- *Wound dressing*, plaque d'hydrogel imprégnée de miel médical, de dimensions 5x7cm et 10x10cm ;
- *Wound Gel*, tube de 30g de miel de manuka avec une teneur certifiée à 250mg de MGO/kg et combiné à des agents gélifiants.



Figure 38 : Manuka Health Breast Pads

(honeywoundcare.com)

3.1.6. MELMAX®, MELDRA®

Cette gamme de pansements à base de miel de sarrasin est commercialisée par le laboratoire américain Dermagenics mais n'est pas distribuée en France. Le miel de sarrasin est un miel foncé, très riche en anti-oxydants.

Présentations disponibles

- *MELMAX®*, tulle imprégné de la préparation ionogens (25%) et de miel de sarrasin (75%). La préparation ionogens contient un mélange de divers ions métalliques (oligo-éléments), analogues à ceux normalement présents dans le sérum et les exsudats. (113, 116, 167) Les oligo-éléments et le miel sont libérés progressivement au niveau du lit de la plaie après application du pansement. Ils agissent en synergie pour réguler la contamination bactérienne, l'équilibre enzymatique et diminuer l'influence des ROS. Cette préparation exerce un effet régulateur sur les métalloprotéases matricielles. Le pansement Melmax® normalise ainsi le micro-environnement de la plaie, favorisant sa réépithérialisation.

Il est disponible en 3 tailles : 8x10cm, 8x20cm et 5x6cm.

Les indications revendiquées par le fournisseur sont le traitement des plaies et chroniques.

- *MELDRA®*, gaze imprégnée de miel de sarrasin. (116)



Figure 39 : MELMAX®

(www.wondebedekkers.nl)

3.2. Dispositifs médicaux à base de miel polyfloral

3.2.1 REVAMIL®

La gamme REVAMIL® distribuée en France par la société MelibioTech est composée de dispositifs à base de miel polyfloral. Le miel utilisé est élaboré à partir de ruches saines, dans des serres permettant de contrôler et de choisir les plantes butinées par les abeilles. Elles ne se nourrissent que sur des sources de nectar sélectionnées. Le champ est fait de 7 plantes dont le thym, le romarin, la lavande, le sarrasin et la phacélie. La société ne communique pas sur la nature des 2 autres plantes. Un contrôle de la production assure un miel médical de qualité constante (absence de résidus et de polluants), et présentant une efficacité antibactérienne reproductible. L'activité anti-bactérienne de ce miel est en grande partie liée à son taux élevé de glucose-oxydase (GOX) qui permettra une libération progressive de peroxyde d'hydrogène pouvant atteindre 25 µg/g de miel. Cette activité anti-bactérienne est potentialisée par le pH acide et la libération d'autres substances : B-défensine 1, flavonoides et méthylglyoxal. A noter cependant que le taux de MGO est très bas si on le compare à celui des miels de manuka (18 mg/kg). (108, 109)

Les indications proposées par la société sont les plaies aiguës (plaies chirurgicales et brûlures), les plaies chroniques et infectées : ulcères veineux, ulcères artériels, ulcères du pied diabétique, mal perforant et escarres.

Pour étayer ces indications le fournisseur présente une étude non comparative sur 80 patients présentant des plaies existant depuis 3 à 6 mois. Le traitement par REVAMIL® a conduit dans 45% des cas à une plaie propre en 30 jours. La majorité des plaies ont été entièrement guéries après 3 mois. (109)

- ***REVAMIL® WOUND DRESSING***

Interface en polyacétate imprégnée de miel médical pur à 100%, de taille 5x5 cm, 8x8 cm ou 10x20 cm. Le pansement garantit une imprégnation du miel dans le lit de la plaie et n'adhère pas à la plaie ;

- ***REVAMIL® WOUND GEL (REVAMIL® GEL)***

Miel médical pur à 100% présenté en tubes de 5 et 18 g ou en seringue dose de 2g ;

- ***REVAMIL® BALM (REVAMIL® BAUME)***

Onguent dermo-protecteur combiné à 25% de miel médical pur, présenté en tube de 15 g et indiqué pour le soin des zones péri-lésionnelles. (109)



Figure 40 : Références de commercialisation REVAMIL®

(www.melibiotech.com)

3.2.2. MELECTIS®

Également à base de miel polyfloral (thym, sarrasin et miellat) cette gamme de dispositifs est commercialisée par la société Melipharm et issue des travaux du Pr Descottes à Limoges.

Les spécialités MELECTIS® sont indiquées à diverses stades de la cicatrisation sur des plaies aiguës : brûlures superficielles, désunions cicatricielles post-opératoires, traitement post-opératoire des cavités résiduelles des sinus pilonidaux, plaies traumatiques, crevasses et sur des plaies chroniques : ulcères de jambe et escarres. (110)

Présentations disponibles

- *MELECTIS® GEL*, gel cicatrisant 100% miel tube 30 g et monodoses 5 g;
- *MELECTIS® D* est un gel associant le miel MELECTIS® à l'oxyde de zinc pour agir de façon synergique sur la phase de détersion et favoriser l'apparition des tissus de bourgeonnement ;
- *MELECTIS® G* est un gel conçu pour les plaies en phase de granulation, pour favoriser ou relancer le processus de bourgeonnement et de cicatrisation. Il associe le miel MELECTIS® à l'acide hyaluronique. (110)
- *MELECTIS® BAUME*, baume nutri-protecteur indiqué pour protéger les mamelons en période d'allaitement.



Figure 41: MELECTIS® gel cicatrisant
(www.melipharm.com)

3.2.3. SANOSKIN®

La société Mercure Innovation commercialise une gamme de dispositifs à base d'un miel de montagne polyfloral bulgare stérilisé par ozonation.

Cette gamme de produits est indiquée pour le traitement des plaies aiguës et chroniques. Ils sont particulièrement indiqués dans le traitement de plaies superficielles, de dermabrasions, de brûlures, de plaies infectées, d'ulcères (de pression, de jambe ou diabétique), de plaies nécrotiques, de plaies malodorantes, de plaies chirurgicales et au niveau de sites de greffe.

Présentations disponibles

- SANOSKIN® MELLADERM® PLUS, gel composé d'un miel médical à 45% combiné à du glycérol, du propylène glycol et du PEG 4000, disponible en tubes de 20 et 50g ;
- SANOSKIN® MELLADERM® PLUS TULLE, pansement imprégné de gel MELLADERM® PLUS, de dimensions 10x10cm.
- SANOSKIN® MELLOXY GEL® combine miel bulgare (40%) et huile d'olive ozonée (11%) en tube de 50g. L'huile ozonée aurait un désinfectant qui renforcerait celui du miel.



Figure 42 : SANOSKIN® MELLADERM® PLUS TULLE
(www.ideal-ms.com)

Évaluation clinique

A l'appui des indications de SANOSKIN®, le fournisseur expose une série d'études de cas :

Le premier concerne une femme de 81 ans souffrant d'un ulcère veineux depuis 3 ans. La plaie ne présente aucun signe de guérison malgré des soins quotidiens bien conduits (Bétadine® + hydrocolloïde + compression médicale). Le médecin met alors en place un traitement par MELLADERM® PLUS ; la plaie est rapidement propre et des bourgeons de granulation visibles. Une cicatrisation complète peut être observée après 8 semaines.



Figure 43 : Traitement d'un ulcère veineux par MELLADERM® PLUS
(www.sanomed-manufacturing.eu)

Le second concerne un patient âgé de 70 ans présentant une plaie infectée au niveau de la paupière supérieure gauche. La plaie est quotidiennement recouverte d'une fine couche de MELLADERM® PLUS, puis d'un pansement secondaire. Une guérison complète est observée après 3 semaines.



Figure 44 : Traitement d'une plaie palpébrale par MELLADERM® PLUS
(www.sanomed-manufacturing.eu)

Trois autres cas cliniques rapportent l'intérêt thérapeutique du gel MELLOXY® :

La figure 45 expose le premier cas ; il s'agit d'une plaie chirurgicale très difficilement cicatrisable chez un patient de 64 ans. Après 6 semaines de soins, la guérison est complète.



(www.promediflex.be)

Le cas suivant concerne une femme de 74 ans souffrant d'une plaie chronique à l'abdomen. La plaie post-chirurgicale est nécrosée. MELLOXY® GEL permet une détersion rapide, indolore, et la guérison de la plaie se fait sans préoccupation par la suite. Une cicatrisation complète est observée après 2 mois de pansements.



Figure 46 : Cicatrisation d'une plaie chronique à l'abdomen par MELLOXY® GEL

(www.promediflex.be)

Le troisième cas rapporte un ulcère mixte (veineux et artériel) très douloureux et

difficilement cicatrisable. La plaie est initialement traitée par MELLADERM® PLUS, mais rapidement remplacé par MELLOXY® GEL, car occasionnant des douleurs chez le patient à l'application. La plaie cicatrice en 6 semaines, sans compression médicale.



Figure 47 : Cicatrisation d'un ulcère par MELLOXY® GEL
(www.thelightclinic.co.uk)

3.2.4. HONEYSOFT®

Le dispositif HONEYSOFT® est commercialisé par la société néerlandaise Taureon. Il est constitué d'une trame d'acétate de cellulose imprégnée d'un miel multi-fleurs chilien stérilisé aux rayons gamma.

HONEYSOFT® peut être appliquée sur des plaies aiguës et chroniques, contaminées et infectées. Il est disponible en 3 dimensions (5x6cm, 10x10cm et 10x25cm). (70, 116)

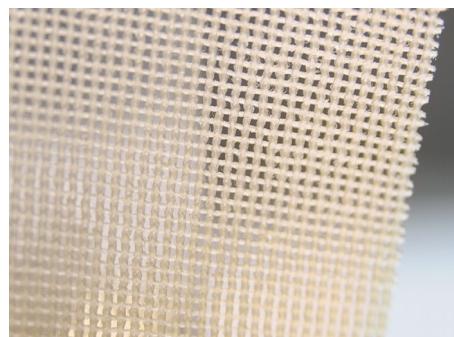


Figure 48 : HONEYSOFT®
(www.wondbeddekers.nl)

4. Effets indésirables, contre-indications d'un soin par le miel

Le risque le plus fréquent est une sensation de brûlure ou de picotement lors de l'application, du fait du faible pH. (46, 75, 109, 151) Cet effet indésirable n'est pas forcément gênant dans les ulcères de pied des diabétiques, puisque chez ces derniers, on observe le plus souvent un perte de sensibilité cutanée. On peut observer chez 5% des patients, une douleur qui persiste après l'application du miel. Il est possible de limiter ce désagrément en humidifiant la plaie ou en administrant une crème anesthésique quelques minutes avant le miel. Cependant, l'anesthésique entraîne une diminution de la vascularisation de la plaie par un effet de vasoconstriction défavorable. Dans ce cas, il est conseillé de stopper ou de reporter le traitement par le miel. (75, 151)

Le miel comporte un grand nombre d'allergènes provenant du corps des abeilles et des produits qu'elles récoltent (nectar et miellat). Toutefois, la fréquence des allergies au miel reste faible (quelques cas isolés). Les symptômes se manifestent le plus souvent par un urticaire pouvant se généraliser, associé à un angio-oedème dans les cas les plus graves. Le diagnostic de l'allergie est basé sur l'anamnèse, l'histoire clinique du patient, les tests cutanés, tandis que les résultats donnés par le dosage d'IgE sériques spécifiques sont inconstants. L'utilisation d'excipients (exemple : propylène glycol) dans la formulation des DM à base de miel pourra également être à l'origine de réactions allergiques.

Une étude du miel MEDIHONEY[®] relève que 2 patients sur 150, soit 1,3%, ont manifesté une réaction allergique. (151) Ces 2 patients avaient en fait une prédisposition allergénique. Des sensations de brûlure provoquant une passagère mais nette douleur sont relevées dans 1% des cas traités, leur persistance nécessite très rarement le retrait du pansement.

L'application de miel peut générer des exsudats par effet osmotique. Il est donc recommandé d'utiliser des pansements secondaires absorbants adaptés au volume de liquide dégagé par la plaie. De même, une trop grande quantité de miel appliquée sur la plaie peut entraîner la déshydratation des tissus avec hémorragie locale (1 patient sur 134, soit 0,74%). La dilution du miel par une solution isotonique saline peut corriger cet effet.

Certaines plaies ont tendance à bourgeonner en excès, on parle alors d'hyper-

bourgeonnement. Dans ce cas, il est conseillé de stopper le traitement par le miel, et d'appliquer un dermocorticoïde pendant 6 à 7 jours. (109)

Un pansement au miel n'influence pas le taux de glucose sanguin. La forte pression osmotique générée par le pansement lorsqu'il est appliqué sur la plaie draine les fluides vers la surface. Par conséquent, la quantité de sucre potentiellement absorbée dans le sang n'est pas détectable. (109, 110)

Le risque de contamination de la plaie par des spores de *Clostridium* ou de *Bacillus* lors de l'utilisation du miel alimentaire sur les plaies ne peut être écarté. Ces spores ne peuvent pas germer dans le miel (compte tenu de sa forte osmolarité et d'une teneur en eau trop faible pour permettre la prolifération des micro-organismes), mais elles le pourraient dans des plaies très exsudatives en raison de la dilution du miel par les exsudats.

Cependant le risque est faible puisque le miel conserve ses propriétés antibactériennes sur de nombreux organismes, même après 10 dilutions. (75, 110)

A ce jour aucun cas de plaies infectées par *Clostridium botulinum* n'a été décrit mais l'utilisation de miel dispositif médical stérilisé aux rayons gamma supprime totalement ce risque sans doute théorique.

L'attraction des insectes par les pansements au miel est un problème qui a été signalé dans les pays tropicaux nécessitant parfois de placer les pieds du lit des patients dans des récipients d'eau pour éviter qu'ils ne soient envahis par les fourmis.

Les contre-indications ne sont pas souvent citées par les fournisseurs hormis de très rares cas d'allergies ou d'hypersensibilités au miel. Les plaies sèches particulièrement celles d'origine artérielle contre-indiquent formellement l'utilisation du miel en raison ces deux de douleurs extrêmes dès l'application, ne cédant pas à la prise d'antalgiques.

5. Utilisation du miel dans les plaies : évaluation clinique

L'analyse de la littérature met en évidence un grand nombre de publications de valeurs très différentes allant de simples cas cliniques à des études contrôlées randomisées. Les données proposées par les fournisseurs à l'appui de leurs indications sont également très diverses allant de quelques études de cas à 130 publications pour la société Melipharm (MEDIHONEY®).

Nous avons donc basé notre étude de la littérature sur deux revues : la première de 2006 *The Evidence Supporting the Use of Honey as a Wound Dressing* et une revue Cochrane de 2015 *Honey as a topical treatment for wounds*.

Dans la revue de 2006 Molan compile les résultats de 17 études contrôlées randomisées, 5 études dans lesquelles le patient recevait successivement un traitement avec le miel après avoir eu le traitement contrôle, 10 cas cliniques et 15 études chez l'animal.

Il concluait à l'efficacité du miel dans un large type de plaies.

La plupart des études contrôlées randomisées citées dans la revue de Molan sont reprises dans la revue Cochrane.

La revue Cochrane a sélectionné uniquement les études contrôlées randomisées et quasi-randomisées comparant l'utilisation topique de miel seul ou associé à un pansement avec d'autres pansements conventionnels chez des patients présentant une plaie aiguë (brûlures, lacérations) ou chroniques (ulcères veineux).

Le critère de jugement primaire était la cicatrisation complète de la plaie.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants : incidence des effets indésirables et des infections, modification de la surface de la plaie, durée de l'hospitalisation, coûts, qualité de vie.

Les critères d'exclusion étaient les études non randomisées, les études expérimentales sur l'animal, et les rapports imprécis sur la cicatrisation des plaies.

26 études ont ainsi été incluses totalisant 3011 patients et comparant l'utilisation topique de miel avec les pansements de plaies conventionnels, les pansements de plaies actifs, la sulfadiazine argentique, l'excision-greffe précoce (EGP), des pommades ou pansements antiseptiques.

La revue conclue à des résultats différents suivant les types de plaies.

A) Plaies aiguës

a) Plaies aiguës superficielles

Sur ce type de plaies (avulsion d'ongles, abrasion, sites donneurs) le faible niveau de preuves des études ne permet pas de montrer de supériorité du miel sur les pansements contrôle (hydrogel, Jelonet®, Betadine® compresse).

b) Brûlures

Pour les brûlures superficielles elle met en évidence avec un haut niveau de preuve que le miel permet une cicatrisation plus rapide que les pansements conventionnels. Les deux études reprises comparaient un miel de jamelonier (arbre tropical du Bangladesh) à : dans le premier cas un film de polyuréthane type Opsite® et dans le deuxième cas à cinq sous-groupes également répartis (50 patients par sous-groupe) : soframycine, tulle gras, Opsite®, compresse stérile et plaie laissée à l'air.

Analysis 2.1. Comparison 2 Partial thickness burns: honey vs no honey (conventional dressings), Outcome I Time to healing (days).

Review: Honey as a topical treatment for wounds

Comparison: 2 Partial thickness burns: honey vs no honey (conventional dressings)

Outcome: I Time to healing (days)

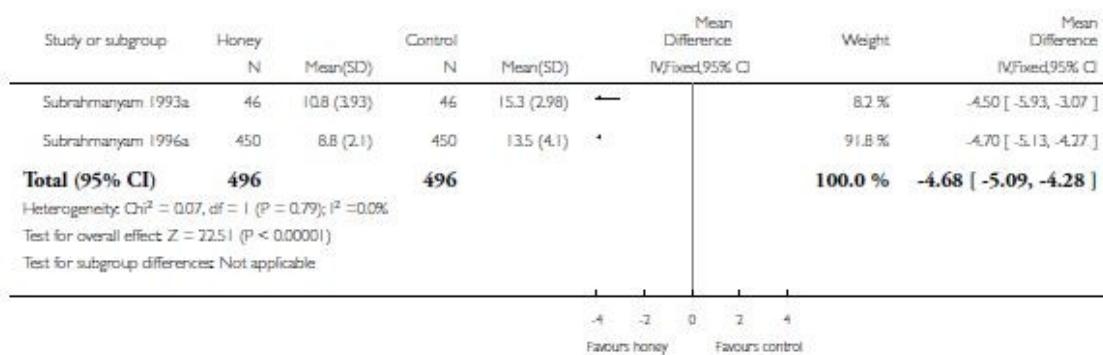


Figure 49

Dans les brûlures superficielles à profondes le miel de jamelonier suivi d'une greffe

est également comparé à une EGP avec des résultats en faveur de l'excision greffe, mais le niveau de preuve est faible.

Analysis 3.2. Comparison 3 Burns: honey with delayed graft PRN vs early excision & grafting (no honey), Outcome 2 Mean duration of antibiotic therapy (days).

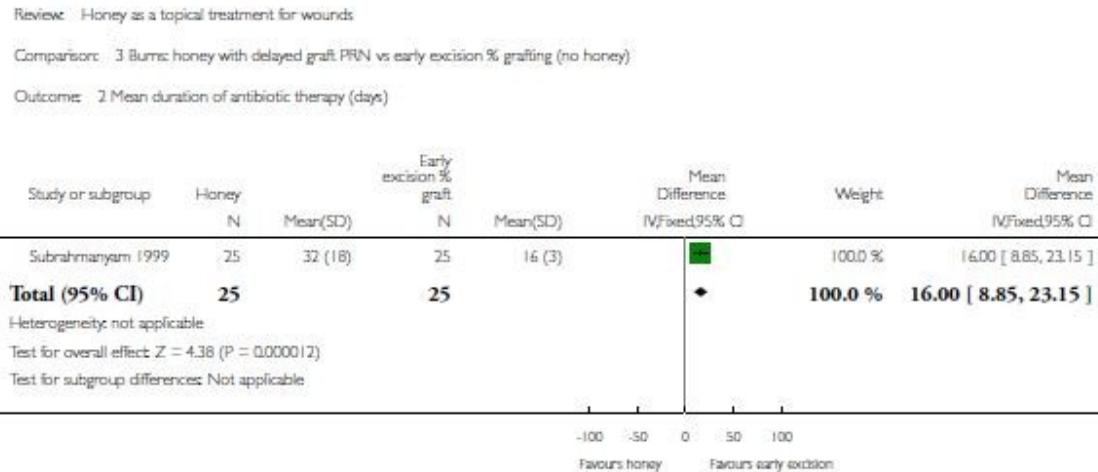


Figure 50

Enfin, lorsque le miel est comparé à la sulfadiazine argentique (SSD), traitement de référence des brûlures, les résultats apparaissent en faveur du miel mais le niveau de preuve est faible.

Analysis 4.1. Comparison 4 Burns: honey vs silver sulfadiazine (SSD), Outcome 1 Time to healing (days).

Review: Honey as a topical treatment for wounds

Comparison: 4 Burn: honey vs silver sulfadiazine (SSD)

Outcome: 1 Time to healing (days)

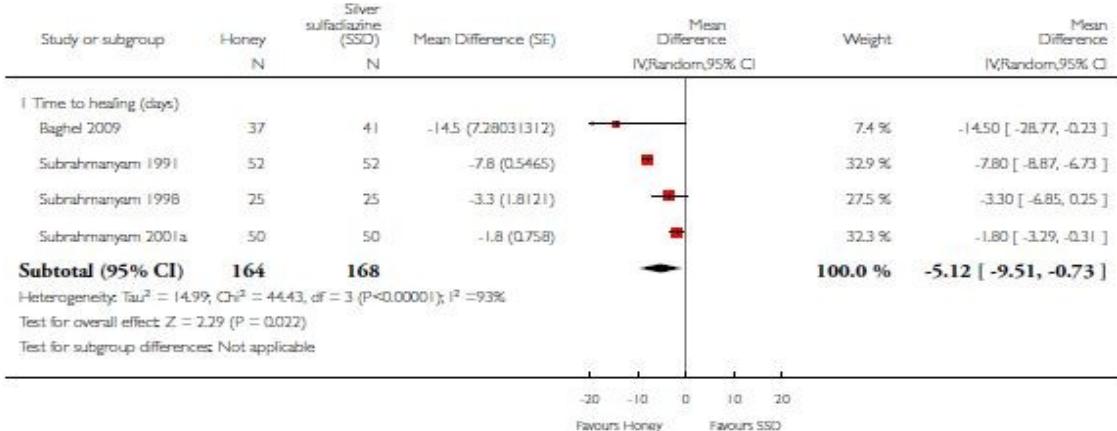


Figure 51

c) Plaies post-opératoires infectées

Sur les plaies post-opératoires infectées la revue n'a retenu qu'une publication comparant le miel à un rinçage de la plaie avec de la povidone iodée suivi de l'application d'une compresse. Les résultats sont en faveur du miel mais le niveau de preuve est modéré.

B) Plaies chroniques

a) Escarres

Une seule étude compare la miel à une compresse imprégnée de sérum physiologique. L'étude est en faveur du miel mais le niveau de preuve est très faible.

b) Ulcères de jambe

Dans les ulcères de jambe les deux études retenues comparent des miel « dispositifs médicaux » (miel de manuka en crème Wound Care® 18+ et APINATE®) à l'Intrasite® gel et à des soins usuels respectivement sans mettre de différences en évidence.

Analysis 7.3. Comparison 7 Chronic wounds, Outcome 3 Venous ulcers: proportion healed at 12 weeks.

Review: Honey as a topical treatment for wounds

Comparison: 7 Chronic wounds

Outcome: 3 Venous ulcers: proportion healed at 12 weeks

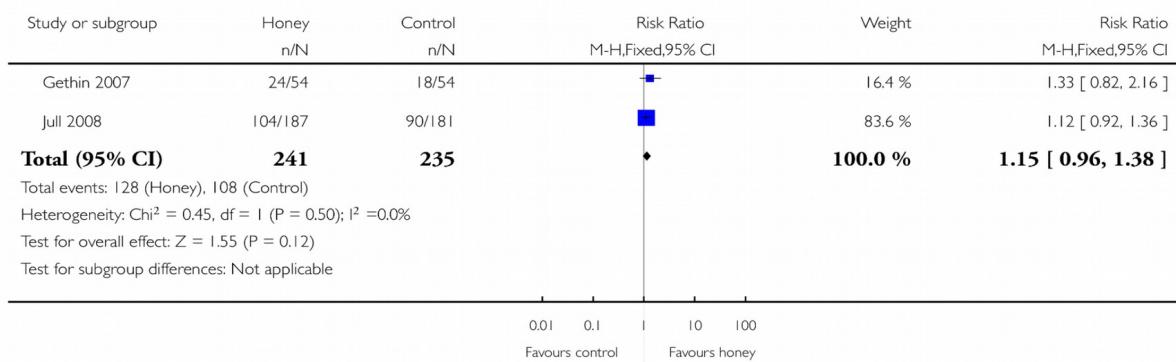


Figure 52

c) Ulcères du pied diabétique

Seules deux études avec des effectifs faibles ont été retenues et ne montrent pas de différences.

Cette revue regroupe des études concernant des plaies très diverses parfois même au sein de la même étude : plaies aiguës (avulsion d'ongles, abrasion, brûlures de gravité variable, plaies opératoires infectées) et plaies chroniques (escarres, ulcères, ulcères de pied diabétique, gangrène de Fournier, Leishmaniose cutanée).

Les pansements comparateurs sont également très divers (de l'hydrogel à l'épluchure de pomme de terre ou la membrane amniotique) et pas toujours les plus adaptés à l'indication (compresse salée dans les escarres).

Les miels étudiés sont également très divers. Il s'agit souvent de miels alimentaires (jamelonier, aloe vera, jarrah, miel du Yémen). Sur 26 études seules 5 utilisent du miel dispositif médical. Il s'agit dans tous les cas de miel de manuka : MEDIHONEY®, Wound Care® 18+ et APINATE®.

Enfin on peut s'étonner du poids relatif d'un auteur, Subrahmanyam, dans cette revue, 10 études sur 26.

Nous n'avons pas trouvé dans cette analyse de la littérature d'essais randomisés en double aveugle, ce qui n'est guère étonnant au vu de l'aspect très différent des pansements. Nous n'avons pas non plus retrouvé d'études comparant les miels entre eux, qu'ils soient alimentaires ou dispositifs médicaux.

Les miels de manuka et les miels multifloraux ont des modes d'activité, anti-bactérienne en particulier, très différents (voie peroxyde/voie non peroxyde). On peut s'interroger sur l'influence de ces différences sur l'efficacité clinique. Majtan met en exergue un risque potentiel d'utilisation du miel de manuka riche en méthylglyoxal dans le traitement des ulcères de pied du diabétique. (101bis) En effet le MGO est un potentiel agent glyquant et un précurseur important des glycotoxines (AGEs Agent Glycation End products) où plusieurs éléments protéinés se reliaient entre eux perdant ainsi de leur mobilité. Ceci diminue la souplesse des structures concernées, collagène en particulier, et favorise une fibrose des tissus qui perdent leur élasticité. Chez le patient diabétique qui a déjà du fait de sa maladie

des taux importants de protéines glyquées on peut s'interroger sur le potentiel effet délétère d'un miel riche en MGO.

A l'inverse la présence de catalases dans les exsudats peut dégrader les peroxydes d'hydrogène apportés par les miels multifloraux.

Au total, malgré les nombreuses études, l'efficacité clinique du miel, ou plutôt des miels, sur les plaies, n'apparaît pas scientifiquement démontrée et de nouvelles études semblent nécessaires pour démontrer, en particulier, l'efficacité des miels « dispositifs médicaux » et les comparer entre eux.

6. Prise en charge du miel dispositif médical

Pour être pris en charge en ville un pansement doit être inscrit à la LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables), soit dans une ligne générique (hydrogel, hydrocolloïde, hydrocellulaire...), soit sous nom de marque.

Aucune ligne générique n'existant pour le miel celui-ci ne peut être inscrit que sous nom de marque. Par ailleurs, depuis le 1er avril 2013 (arrêté du 10 décembre 2012), l'inscription à la LPPR sous description générique est réservée aux pansements exempts de composants ou substances ajoutés possédant une propriété, revendiquée ou connue, de type pharmacologique ou biologique. Tout pansement incorporant ce type de composant ou substance devra être inscrit sous nom de marque ou nom commercial.

Les pansements à base de miel, au vu de leur mode d'action, apparaissent concernés par cet arrêté.

L'inscription à la LPPR se fait après évaluation et avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé (CNEDiMTS).

En décembre 2013 la HAS a publié des recommandations concernant les études cliniques sur les pansements. Le CNEDiMTS préconise en particulier :

- des études contrôlées randomisées (recommandations 1) ;
- de privilégier les études avec une population ayant une seule étiologie de plaie (recommandations 2). Si des plaies de différentes étiologies sont incluses, une stratification par étiologie est nécessaire ;
- des études en aveugle pour l'investigateur et le patient si possible, et dans tous les cas une évaluation en aveugle indispensable du critère de jugement (recommandations 3) ;
- les critères de jugement acceptables sont la cicatrisation complète de la plaie à un temps t ou le délai jusqu'à cicatrisation complète (recommandations 4) ;
- des critères d'amélioration des soins peuvent être utilisés à la place du délai de cicatrisation (douleur, infection, facilité d'utilisation...) (recommandations 5) ;
- le comparateur doit être le pansement de référence dans la pathologie et la phase de cicatrisation. Dans le cas de pansements avec un composant ou substance ajoutée possédant une propriété, revendiquée ou connue, de type pharmacologique ou biologique, le pansement de référence est le même que le pansement étudié, sans le composant ou la substance ajoutée (recommandations 6). (91)

Seul MEDIHONEY® a fait l'objet d'une évaluation par le CNEDiMTS dans l'indication de l'ulcère veineux de jambe. (Annexe 5)

Sur les 14 publications fournies par la société Derma Sciences 13 ont été rejetées : 3 n'étaient pas spécifiques de MEDIHONEY®, 7 n'étaient pas spécifiques des ulcères de jambe et 3 avaient été retractées par leurs auteurs en raison dans l'analyse des données affectant leur conclusion. Seule l'étude de Dunford et al. a été retenue pour analyse. Il s'agit d'une étude prospective non comparative et multicentrique dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité de traiter des ulcères de jambe veineux, artériel ou mixte avec le pansement MEDIHONEY®.

Dans son avis du 27 janvier 2015 la CNEDiMTS considère que les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt de MEDIHONEY® dans le traitement des ulcères de jambe veineux et estime que le service attendu est insuffisant pour l'inscription sur la LPPR.

CONCLUSION

Fruit de la rencontre entre les végétaux et les abeilles, le miel est un cadeau de la nature. Utilisées depuis toujours par l'Homme, les thérapeutiques mellifères ont empiriquement traversé les siècles. De nombreuses publications viennent aujourd'hui confirmer ce que les anciens savaient déjà : *le miel possède de nombreuses propriétés thérapeutiques.*

Les traitements standards actuellement proposés dans les escarres, les brûlures, les ulcères ou toute autre plaie superficielle ou profonde peuvent parfois conduire à des échecs thérapeutiques.

Par ses propriétés bactéricides et cicatrisantes, le miel alimentaire représente un traitement simple, efficace, globalement peu coûteux, sans risque, facile à se procurer, et dont l'efficacité peut être rapidement évaluée sans altérer en aucune façon l'évolution de la cicatrisation. Les situations dans lesquelles il est déconseillé sont rares.

Le miel crée un milieu favorable à la cicatrisation. Il stimule la croissance cellulaire et possède une action anti-bactérienne, anti-inflammatoire, et anti-oxydante.

Depuis quelques années, des dispositifs médicaux à base de miel, stériles ont été développés pour répondre aux exigences de sécurité sanitaire en vigueur.

Le prix des pansements à base de miel mais surtout leur absence de remboursement constitue le principal obstacle à leur utilisation.

Des études apparaissent nécessaires pour confirmer l'efficacité clinique de ces pansements mais aussi pour les comparer entre eux. En effet il n'existe pas un miel mais des miels pas forcément équivalents.

Enfin, n'oublions pas que le miel, si précieux ne peut être synthétisé par l'Homme. Seule l'abeille, véritable alchimiste de la nature, est capable de le produire. C'est pourquoi, il est impératif de préserver la survie de cet insecte.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Cueillette du miel (http://tpemiel.wordpress.com)	11
Figure 2 : Une abeille ouvrière aspirant le nectar (www.larousse.fr)	14
Figure 3 : La roue des odeurs et des arômes des miels (Traité Rustica de l'apiculture)	16
Figure 4 : Sources de contamination du miel (www.agroscope.admin.ch)	21
Figures 5 & 6 : Varroas dans le couvain et sur une abeille adulte (abeilleduforez.tetraconcept.com)	26
Figure 7 : Synthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des thromboxanes à partir des phospholipides membranaires (www.medecine.ups-tlse.fr)	52
Figure 8 : Phase vasculo-exsudative : margination des polynucléaires et diapédèse à travers la paroi capillaire (www.cicatrisation.info)	56
Figure 9 : Angiogénèse avec bourgeons et cordons vasculaires, quelques fibroblastes et trame collagénique grêle, riche en protéoglycans (www.cicatrisation.info)	57
Figure 10 : Ré épithérialisation : à partir des berges de la plaie (www.cicatrisation.info)	58
Figure 11 : Cicatrisation proprement dite : réseau vasculaire raréfié, hiérarchisé, armature dense de collagène en trousseaux, ré-orientation selon les lignes de tension (horizontalisation) (www.cicatrisation.info)	59
Figure 12 : Principes fondamentaux de la cicatrisation en milieu humide (www.escarre.fr)	60
Figure 13 : Bactériocycle de la plaie (Pometan J.P., Chanut M.C., Alla P. Flore bactérienne et escarre Le Moniteur Hospitalier 1989 ; 11 : 3-4)	62
Figure 14 : Comfeel® poudre (laboratoire COLOPLAST) (www.coloplast.fr)	64
Figure 15 : Pâte hydrocolloïde (LURTON Y. (2013))	64
Figure 16 : Mode d'action d'un hydrocolloïde (http://archives.coordination-nationale-infirmiere.org)	65
Figure 17 : Pansement hydrocellulaire (LURTON Y. (2013))	66
Figure 18 : Mode d'action d'un hydrogel (LURTON Y. (2013))	67
Figure 19 : Compresse imprégnée d'hydrogel (LURTON Y. (2013))	68
Figure 20 : Pansement Hydrosorb® (be.hartmann.info/FR/Pansements_hydrogels.php)	68
Figure 21 : Aquacel® mèche : application sur une plaie profonde (www.fr.convatec.ca)	69
Figure 22 : Pansement Durafiber® (feridas.smith-nephew.pt/pro-durafiber.html)	69

Figure 23 : Urgoclean® compresse et mèche (www.urgomedical.com)	70
Figure 24 : <i>Laminaria digitata</i> (www.seaweed.ie)	70
Figure 25 : Compresse et mèche d'alginate de calcium (LURTON Y. (2013))	71
Figures 26 & 27 : Tulle gras vs interface (LURTON Y. (2013))	72
Figure 28 : Film polyuréthane protégeant un escarre fessier (LURTON Y. (2013))	73
Figure 29 : Mepilex® Border Sacrum Ag (www.molnlycke.com)	74
Figure 30 : Actisorb® (laboratoire Johnson & Johnson) (AA Allain, IDE-DU Plaies et cicatrisations, Pôle St Hélier Rennes)	75
Figure 31 : Évolution d'une plaie traitée par le miel de thym, après ablation d'une colostomie (248)	80
Figure 32 : Présentations MEDIHONEY® (outside-us.dermasciences.com)	85
Figure 33 : Gamme de dispositifs médicaux MEDIHONEY® (outside-us.dermasciences.com)	86
Figure 34 : Gamme de dispositifs médicaux commercialisée par le laboratoire Advancis Medical (www.advancis.co.uk)	88
Figure 35 : L-MESITRAN® HYDRO, L-MESITRAN® BORDER & L-MESITRAN® NET (www.aspenmedicaleurope.com)	90
Figure 36 : Évolution d'une plaie traitée par L-MESITRAN® chez un patient diabétique (www.l-mesitran.com)	92
Figure 37 : MANUKAhd® (www.manukamed.com)	93
Figure 38 : Manuka Health Breast Pads (honeywoundcare.com)	94
Figure 39 : MELMAX® (www.wondebedekkers.nl)	95
Figure 40 : Références de commercialisation REVAMIL® (www.melibiotech.com)	97
Figure 41: MELECTIS® gel cicatrisant (www.melipharm.com)	98
Figure 42 : SANOSKIN® MELLADERM® PLUS TULLE (www.ideal-ms.com)	99
Figure 43 : Traitement d'un ulcère veineux par MELLADERM® PLUS (www.sanomed-manufacturing.eu)	100
Figure 44 : Traitement d'une plaie palpébrale par MELLADERM® PLUS (www.sanomed-manufacturing.eu)	100
Figure 45 : Cicatrisation d'une plaie chirurgicale par MELLOXY® GEL (www.promediflex.be)	101

Figure 46 : Cicatrisation d'une plaie chronique à l'abdomen par MELLOXY® GEL (www.promediflex.be)	101
Figure 47 : Cicatrisation d'un ulcère par MELLOXY® GEL (www.thelightclinic.co.uk)	102
Figure 48 : HONEYSOFT® (www.wondbeddekers.nl)	102
Figure 49 : Études comparatives (Cochrane review)	106
Figure 50 : Études comparatives(Cochrane review)	107
Figure 51 : Études comparatives(Cochrane review)	107
Figure 52 : Études comparatives (Cochrane review)	108

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Temps nécessaires à la formation de 40 mg de HMF par kg en fonction de la température

Tableau 2 : Principales limites légales et conseillées pour un miel de qualité

Tableau 3 : DM à base de miel monofloral

Tableau 4 : DM à base de miel polyfloral

FACULTÉ DE PHARMACIE



n° 4

NOM et Prénom : LE BOHAN Aurore

TITRE DE LA THESE

Les parfums au miel dans la revitalisation des peaux
auquel et chimique

- 4 AVR. 2016

Rennes, le 23 / 3 / 16

Le Président de thèse :

J.-C. CORBEC

A handwritten signature of J.-C. Corbec in black ink.

Le Directeur de thèse :

A handwritten signature of D. ALIS in black ink.

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes 1.

D. ALIS
D. ALIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABD-EL AAL A.M., EL-HADIDY M.R., EL-MASHAD NB. *et al.* Antimicrobial effect of bee honey in comparison to antibiotics on organisms isolated from infected burns. Ann Burns Fire Disasters. 2007 Jun 30;20(2):83-8.
- 2 ABUBAKAR MB., ABDULLAH WZ., SULAIMAN *et al.* A review of molecular mechanisms of the anti-leukemic effects of phenolic compounds in honey. Int J Mol Sci. 2012 Nov 15;13(11):15054-73.
- 3 ACTON C. Medihoney : a complete wound bed preparation product. Br J Nurs. 2008 Jun 12-25;17(11):S44, S46-8.
- 4 ADAMS CJ., MANLEY-HARRIS M., MOLAN PC. The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. Carbohydr Res. 2009 May 26;344(8):1050-3.
- 5 Advanced wound care [en ligne]. Disponible sur < manukamed.com > (Consulté le 14.10.15).
- 6 AHMED N., SUTCLIFFE A., TIPPER C. Feasibility study: honey for treatment of cough in children. Pediatr Rep. 2013 Jun 20;5(2):31-4.
- 7 ALGOSTERIL® pour l'hôpital - Brothier. [en ligne]. Disponible sur < www.brothier.com/algosteril.html > (Consulté le 02.09.15).
- 8 ALI AT. Prevention of ethanol-induced gastric lesions in rats by natural honey, and its possible mechanism of action. Scand J Gastroenterol. 1991 Mar;26(3):281-8.
- 9 ALI AT., AI-SWAYEH OA., AL-HUMAYYD MS. *et al.* Natural honey prevents ischaemia-reperfusion-induced gastric mucosal lesions and increased vascular permeability in rats. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997 Nov;9(11):1101-7.
- 10 ALI AT., CHOWDHURY MN., AL HUMAYYD MS. Inhibitory effect of natural honey on Helicobacter pylori. Trop Gastroenterol. 1991 Jul-Sep;12(3):139-43.
- 11 AL SOMAL N., COLEY KE., Molan PC. *et al.* Susceptibility of Helicobacter pylori to the antibacterial activity of manuka honey. JR Soc Med. 1994 Jan;87(1):9-12.
- 12 AL-WAILI NS., SALOM K., BUTLER G. *et al.* Honey and microbial infections: a review supporting the use of honey for microbial control. J Med Food. 2011 Oct;14(10):1079-96.
- 13 ALZAHRANI HA., ALSABEHI R., BOUKRAA L. *et al.* Antibacterial and antioxidant potency of floral honeys from different botanical and geographical origins. Molecules. 2012 Sep 4; 17(9): 10540-9.

- 14 AMAYA R. Safety and efficacy of active Leptospermum honey in neonatal and paediatric wound debridement. *J Wound Care.* 2015 Mar; 24(3):95; 97-103.
- 15 ANSES-Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Pas de miel pour les enfants de moins d'un an [en ligne]. Disponible sur <www.anses.fr> (Consulté le 28.05.15).
- 15bis Antibacterial dressing MEDIHONEY® [en ligne]. Disponible sur <outside-us.dermasciences.com> (Consulté le 12.10.15).
- 16 ANYANECHI CE., SAHEEB BD. Honey and wound dehiscence : a study of surgical wounds in the mandibular bed. *Niger J Clin Pract.* 2015 Mar-Apr; 18(2):251-5.
- 17 ASSIE B., DESCOTTES B. (dir.). Le miel comme agent cicatrisant. 115 p. Thèse d'exercice : Médecine. Toulouse :Toulouse III : 2004.
- 18 ATROTT J., HABERLAU S., HENLE T. Studies on the formation of methylglyoxal from dihydroxyacetone in Manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydr Res.* 2012 Nov 1;361:7-11.
- 19 BAGHEL PS., SHUKLA S., MATHUR RK. *et al.* A comparative study to evaluate the effect of honey dressing and silver sulfadiazene dressing on wound healing in burn patients. *Indian J Plast Surg.* 2009 Jul;42(2):176-81.
- 20 BARBIER EC., PANGAUD CY. Origine botanique et caractéristiques physico-chimiques des miels. *Les Annales de l'Abeille,* 1961;4(1):51-65.
- 21 BERA A., ALMEIDA-MURADIAN LB., SABATO SF. Effect of gamma radiation on honey quality control. *Radiation Physics and Chemistry,* July-August 2009, Vol.78(7):583-584.
- 22 BILSEL Y., BUGRA D., YAMANER S. *et al.* Could honey have a place in colitis therapy? Effects of honey, prednisolone, and disulfiram on inflammation, nitric oxide, and free radical formation. *Dig Surg.* 2002; 19(4):306-11.
- 23 BISWAL BM., ZAKARIA A., AHMAD NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support care cancer.* 2003 Apr;11(4):242-8.
- 24 BOGDANOV S. Contaminants of bee products. *Apidologie,* Springer Verlag (Germany), 2006, 37(1):1-18.
- 25 BOGDANOV S. Nutritional and functional properties of honey. *Vopr Pitan.* 2010;79(6):4-13.
- 26 BOGDANOV S., BLUMER P. Propriétés antibiotiques naturelles du miel [en ligne]. Disponible sur : <www.agroscope.admin.ch> (Consulté le 24.02.15).

- 27 BOGDANOV S., GALLMANN P. Authenticity of honey and other bee products state of the art. Technical-scientific information. ALP science 2008, No. 520 [en ligne]. Disponible sur: <www.bee-hexagon.net> (Consulté le 10.05.15).
- 28 BOGDANOV S., IMDORF A., CHARRIERE JD. *et al.* Station fédérale de recherches laitières, Liebefeld, CH-3003 Berne. Centre suisse de recherches apicoles.
- 29 BOUGHRIET R. Parlement européen : le pollen OGM dans le miel ne sera pas étiqueté [en ligne]. Disponible sur <m.actu-environnement.com> (Consulté le 28.05.15).
- 30 BOUKRAÂ L., SULAIMAN SA. Rediscovering the Antibiotics of the Hive. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery, 2009, 4, 206-213.
- 31 BOUTANG-TREBIER C., PAUTARD G. De la ruche à l'hôpital ou l'utilisation du miel dans les unités de soins. Recherche en soins infirmiers, n°21, juin 1990, p.35-46.
- 32 BRATU L., GEORGESCU C. Chemical contamination of bee honey-Identifying sensor of the environment pollution. Journal of Central European of Agriculture Vol 6 (2005) N°1 (467-470).
- 33 BURDON RH. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. Free Radic Biol Med. 1995 Apr;18(4):775-94.
- 34 CARTEL B. Le feu bactérien [en ligne]. Disponible sur <www.apiservices.com> (Consulté le 28.05.15).
- 35 CERNAK M., MAJTANOVA N., CERNAK A. *et al.* Honey prophylaxis reduces the risk of endophthalmitis during perioperative period of eye surgery. Phytother Res. 2012 Apr;26(4):613-6.
- 36 CETAM-LORRAINE. Les analyses [en ligne]. Disponible sur <www.cetam.info> (Consulté le 03.03.15).
- 37 CHAN CW., DEADMAN BJ., MANLEY-HARRIS M. *et al.* Analysis of the flavonoid component of biocative New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey and the isolation, characterisation and synthesis of un unusual pyrrole. Food Chem. 2013 Dec 1;141(3):1772-81.
- 38 CHEORUN J., JAE KYUNG K., JIN KANG H. *et al.* Irradiation Effects on the Decontamination of Microorganisms in Honey. International Symposium « New Frontier of Irradiated food and Non-Food Products », 22-23 September 2005.
- 39 CLEMENT H. Le traité Rustica de l'apiculture, 2ème édition, Paris, Editions Rustica, 2006, 528p.
- 40 CODEX Norme pour le miel. Codex Stan 12-1981 [en ligne]. Disponible sur <www.codexalimentarius.org> (Consulté le 07.05.15).

41 Consensus international du bon usage des pansements à l'argent dans les soins des plaies [en ligne]. Disponible sur < www.woundinternational.com > (Consulté le 16.09.15).

42 COOPER RA., MOLAN PC., HARDING KG. The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. J Appl Microbiol. 2002;93(5):857-63.

43 COOPER RA., MOLAN PC., KRISHNAMOORTHY L. & al. Manuka honey used to heal a recalcitrant surgical wound. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001;20(10):758-9.

44 CUTTING KF. Honey and contemporary wound care: an overview. Ostomy Wound Manage. 2007 Nov;53(11):49-54.

45 DEREURE O. Dynamique de la cicatrisation normale. Service de Dermatologie CHRU Montpellier [en ligne]. Disponible sur < www.med.univ-montp1.fr > (Consulté le 18.05.15).

46 DESCOTTES B. Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 ans. Phytothérapie, 2009, vol. 7, n°2, p. 112-116.

47 DESMOULIERE A., BONTE F., COUQUET Y. et al. Le miel, quel intérêt dans la cicatrisation ? Actualités pharmaceutiques, décembre 2013, n° 531, p. 17-35.

48 DROUET N. Utilisation du sucre et du miel dans le traitement des plaies infectées. Pres Méd. Oct 1983, (12), 2355-6.

49 EDIRIWEERA ER., PREMARATHNA NY. Medicinal and cosmetic uses of Bee's Honey - A review. Ayu. 2012 Apr;33(2):178-82.

50 EFEM SE. Recent advances in the management of Fournier's gangrene: Preliminary observations. Surgery, 1993;113:200-204.

51 Escarre.fr : La cicatrisation dirigée en milieu humide [en ligne]. Disponible sur < www.escarre.fr > (Consulté le 01.09.15).

52 Évaluation et prise en charge des exsudats - SFFPC. [en ligne]. Disponible sur < www.sffpc.org > (01.09.15).

53 FAURE C. Les pansements [en ligne]. Disponible sur < www.sffpc.org > (Consulté le 01.09.15).

54 FAYOLLE PONCET M. Evaluation de l'exposition au risque chimique lors de la lutte contre le varroa en apiculture [en ligne]. Disponible sur < www.inma.fr > (Consulté le 01.06.15).

55 FRANKEL S., ROBINSON GE., BERENBAUM MR. Antioxidant capacity and correlated characteristics of 14 unifloral honeys. Journal of Apicultural Research 1998;37(1):27-31.

56 GENTRY C. Les maladies, les parasites et les insecticides [en ligne]. Disponible sur < www.apiservices.com > (Consulté le 28.05.15).

- 57 GETHIN G., COWMAN S. Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. *J Wound Care.* 2008 Jun;17(6):241-4.
- 58 GETHIN G., COWMAN S. Manuka honey vs. Hydrogel - a prospective, open label,multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs.* 2009 Feb;18(3):466-74.
- 59 GHARZOULI K., Amira S., Gharzouli A. et al. Gastroprotective effects of honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture against ethanol-, indometacin-, and acidified aspirin-induced lesions in rat. *Exp Toxicol Pathol.* 2002 Nov;54(3):217-21.
- 60 GONNET M. Préserver la qualité des miels [en ligne]. Disponible sur <www.apiservices.com> (Consulté le 04.06.15).
- 61 GOOSSENS A., CLEENEWERCK MB. Nouveaux pansements : classification, tolérance, Mars 2010 [en ligne]. Disponible sur <www.infal-derm.be> (Consulté le 03.09.15).
- 62 GRIMBERT A. Cicatrisation des plaies aiguës et chroniques [en ligne]. Disponible sur <traumatologie-chcambrai.com> (Consulté le 01.09.15).
- 63 GUELDOF N., ENGESETH NJ. Antioxidant capacity of honeys from various floral sources based on the determination of oxygen radical absorbance capacity and inhibition of in vitro lipoprotein oxidation in human serum samples 2002 May 8;50 (10):3050-5.
- 64 GUELDOF N., WANG XH., ENGESETH NJ. Buckwheat honey increased serum antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem.* 2003 Feb 26;51(5):1500-5.
- 65 GUERIN-MOREAU M., GIARD-VANDAMME C. Comment utiliser les différents pansements disponibles ? [en ligne]. Disponible sur <www.med.univ-angers.fr> (Consulté le 02.09.15).
- 66 GUPTA SS., SINGH O., BHAGEL PS. et al. Honey dressing versus silver sulfadiazene dressing for wound healing in burn patients : a retrospective study. *J Cutan Aesthet Surg.* 2011 Sep;4(3):183-7.
- 67 HAFFEJEE IE., MOOSA A. Honey in the treatment of infantile gastoenteritis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Jun 22;290(6485):1866-7.
- 68 HIENNE S., CUNY JF., CALLANQUIN J. et al. Les pansements des plaies. Guide à l'usage des praticiens, Editions Pharmathèmes, Mars 2008, 160p.
- 69 HOLLAND LC., NORRIS JM. Medical grade honey in the management of chronic venous leg ulcers. *Int J Surg.* 2015 Aug; 20:17-20.
Même conclusion que Cochrane.
- 70 HONEYSOFT® [en ligne]. Disponible sur <www.taureon.com> (Consulté le 14.10.15).

70bis HUSSEIN SZ., MOHD YUSOFF K., MAKPOL S. *et al.* Gelam honey attenuates carrageenan-induced rat paw inflammation via NF-kB pathway. PloS One. 2013 Aug 28;8(8):e72365.

71 ILES KE., FORMAN HJ. Macrophage signaling and respiratory burst. Immunom Res, 26:95-105, 2002.

72 INOUE K., MURAYAMA S., SESHIMO F. *et al.* Identification of phenolic compound in manuka honey as specific superoxide anion radical scavenger using electron spin resonance (ESR) and liquid chromatography with colorimetric array detection. J Sci Food Agric, 85:872-8, 2005.

73 INSTITUT PASTEUR. Botulisme [en ligne]. Disponible sur <www.pasteur.fr> (Consulté le 29.10.15).

74 IOIRICHE N. Les abeilles, pharmaciennes ailées, 3ème édition, Moscou, Éditions Mir, 1979, 239p.

75 IRLANDE D. Le miel et ses propriétés thérapeutiques, Utilisation dans les plaies cutanées [en ligne]. Disponible sur : <www.hippocratus.com> (consulté le 18.02.15).

76 ISRAILI ZH. Antimicrobial properties of honey. Am J Ther. 2014 Jul-Aug;21(4):304-23.

77 JENKINS R., BURTON N., COOPER R. Effect of manuka honey on the expression of universal stress protein A in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents. 2011 Apr;37(4):373-6.

78 JULL A., WALKER N., PARAG V. *et al.* Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. Br J Surg. 2008 Feb;95(2):175-82.

79 JULL AB., CULLUM N., DUMVILLE JC. *et al.* Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 3.

80 KAMARATOS AV., TZIROGIANNIS KN., IRAKLIANOU SA. *et al.* Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2014 Jun; 11(3):259-63.

81 KAMARUZAMAN NA., SULAIMAN SA., KAUR G. *et al.* Inhalation of honey reduces airway inflammation and histopathological changes in a rabbit model of ovalbumin-induced chronic asthma. BMC Complement Altern Med. 2014 May 29;14:176.

82 KING LA., POPOFF MR., MAZUET C. *et al.* Le botulisme infantile en France. Archives de Pédiatrie, 2010, vol. 17, n°9, p. 1288-1292.

83 KWAKMAN PH., DE BOER L., RUYTER-SPIRA CP. *et al.* Medical-grade honey enriched with antimicrobial peptides has enhanced activity against antibiotic-resistant pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Feb;30(2):251-7.

84 KWAKMAN PH., TE VELDE AA., DE BOER L. *et al.* How honey kills bacteria. FASEB J. 2010 Jul;24(7):2576-82.

85 KWAKMAN PH., VAN DEN AKKER JP., GUCLU A. *et al.* Medical-grade honey kills antibiotic-resistant bacteria in vitro and eradicates skin colonization. Clin Infect Dis. 2008 Jun 1;46(11):1677-82.

86 LABORATOIRE DU CARI. L'APIculture wallone et bruxelloise [en ligne]. Disponible sur <www.cari.be> (Consulté le 14.01.15).

87 LAMBERT CHAPLIN A. Les familles de pansements, 21 novembre 2013 [en ligne]. Disponible sur <spiralconnect.univ-lyon1.fr> (Consulté le 01.09.15).

88 Legifrance.gouv.fr Décret n°2003-587 du 30 juin 2003 pris pour l'application de l'article L.214-1 du code de la consommation en ce qui concerne le miel [en ligne]. Disponible sur <www.legifrance.gouv.fr> (Consulté le 09.03.15).

89 LE GUYADEC T. Cicatrisation : innovation et perspectives [en ligne]. Disponible sur <www.cicatrisation.info> (Consulté le 12.06.15).

90 Le Parlement européen rejette l'étiquetage du pollen OGM, 15 janvier 2014 [en ligne]. Disponible sur <www.lemonde.fr> (Consulté le 28.05.15).

91 Les pansements - Indications et utilisations recommandées [en ligne]. Disponible sur <www.has-santé.fr> (Consulté le 02.09.15).

92 Les solutions Cicatrisation Urgo Médical [en ligne]. Disponible sur <www.урго-ag.fr> (Consulté le 04.09.15).

93 LE TOUZE, ROBERT M. La cicatrisation et le cicatrice [en ligne]. Disponible sur <www.chu.brest.fr> (Consulté le 18.05.15).

94 Liste des produits et des prestations [en ligne]. Disponible sur <www.codage.ext.cnamts.fr> (Consulté le 01.09.15).

95 Liste des produits et prestations remboursables [en ligne]. Disponible sur <www.ameli.fr> (Consulté le 01.09.15).

96 L-MESITRAN® - Soins des plaies [en ligne]. Disponible sur <l-mesitran.com> (Consulté le 12.10.15).

97 LU J., TURNBULL L., BURKE CM. *et al.* Manuka-type honey can eradicate biofilms produced by *Staphylococcus aureus* strains with different biofilm-forming abilities. Peer J. 2014 Mar 25;2:326.

98 LUND-NIELSEN B., ADAMSEN L., KOLMOS HJ. *et al.* The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds-a randomized study. *Wound Repair Regen.* 2011 Nov;19(6):664-770.

98bis LURTON Y. (2013). *Les pansements*, notes du cours 2 [présentation PowerPoint], Université de Rennes 1.

99 LURTON Y., LE BERRE M. Pansements imprégnés : pourquoi adhèrent-ils à la plaie ? Décembre 2007 TOME XII N°61 *Journal des plaies et cicatrisations.*

100 MAHGOUB AA., EL-MEDANY AH., HAGAR HH. *et al.* Protective effect of natural honey against acetic acid-induced colitis in rats. *Trop Gastroenterol.* 2002 Apr-Jun;23(2):82-7.

101 MAJTAN J. Honey: an immunomodulator in wound healing. *Wound repair Regen.* 2014 Mar-Apr;22(2):187-92.

101bis MAJTAN J. Methylglyoxal - A potential risk factor of manuka honey in healing of diabetic ulcers. *Evid based Complement Alternat Med.* 2011; 2011:295494.

102 MAJTANOVA N., CERNAK M., NEKORANCOVA J. *et al.* The potential use of honey in ophthalmology. *Cesk Slov Oftalmol.* 2013 Aug;69(3):128-32.

103 MAJTANOVA N., VODRAZKOVA E., KURILOVA V. *et al.* Complementary treatment of contact lens-induced corneal ulcer using honey: A case report. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015 Feb;38(1):61-3.

104 MANDAL MD., MANDAL S. Honey : its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2011 Apr;1(2):154-60.

105 MANISHA DEB M., SHYAMAPADA M. Honey : its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2011;1(2):154-60.

106 MA Q., KINNEER K., YE JP. *et al.* Inhibition of nuclear factor kappa B by phenolic antioxidants. Interplay between antioxidant signaling ant inflammatory cytokine expression. *Mol Pharmacol.* 64:211-9,2003.

107 MARCEAU J., NORÉAU J., HOULE E. Les HMF et la qualité du miel [en ligne]. Disponible sur <www.agrireseau.qc.ca> (Consulté le 09.03.15).

108 MAVRIC E., WIITTMANN S., BARTHG. *et al.* Identification and qualification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Molecular Nutrition and Food Research.* 2008 Apr;52(4) :483-9.

109 MELIBIOTECH. L'expert du miel médical [en ligne]. Disponible sur <www.melibio.tech.com> (Consulté le 10.01.15).

110 MELIPHARM Laboratoires [en ligne]. Disponible sur <www.melipharm.com> (Consulté le 02.09.15).

111 MELISSOPOULOSS A., LEVACHER C., LADISLAS R. *et al.* La peau Structure et physiologie. 2ème édition, TEC & DOC, 2012. 263 p.

112 MELLADERM® PLUS, Antibacterial Wound Gel [en ligne]. Disponible sur <www.sanomed-manufacturing.eu> (Consulté le 28.10.15).

113 MELMAX® [en ligne]. Disponible sur <www.principelle.nl> (Consulté le 14.10.15).

114 MICELI SOPO S., GRECO M., MONACO M. *et al.* Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children. An open randomised study and literature review. Allergol Immunopathol (Madr). 2014 Sep 5. pii: S0301-0546(14)00129-3.

115 MOHAMED H., SALMA MA., AL LENJAWI B. *et al.* The efficacy and safety of natural honey on the healing of foot ulcers : a case series. Wounds. 2015 Apr;27(4):103-14.

116 MOLAN PC. Honey wound-care products available as registered medical devices [en ligne]. Disponible sur <www.academia.edu> (Consulté le 14.10.15).

117 MOLAN PC. The anti-inflammatory activity of honey, 2012 [en ligne]. Disponible sur <www.academia.edu> (Consulté le 29.04.15).

118 MOLAN PC. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. Wound Practice and Research. Volume 19 Number 4 – December 2011.

118bis MOLAN PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. Int J Low Extrem Wounds. 2006 Mar;5(1):40-54.

119 MOLAN PC. Manuka honey as medecine. 2014 Sep 30 [en ligne]. Disponible sur <www.publichealthalert.org/manuka-honey-as-medecine.html> (consulté le 25.02.15).

120 MOLAN PC. Web-site of the Honey Research Unit of the University of Waikato, 2001 [en ligne] Disponible sur <<http://honey.bio.waikato.ac.nz>> (consulté le 25.02.15).

121 MONTESTRUCQ L., GUYE O. Les PCB. Les dossiers santé-environnement de l'ORS, décembre 2008-N°2.

122 MOTALLEBNEJAB M., AKAM S., MOGHADAMNIA A. *et al.* The effects of topical applications of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. J Contemp Dent Pract. 2008 Mar 1;9(3):40-7.

123 NDAYISABA G., BAZIRA L., HABONIMANA E. Evolution clinique et bactériologique des plaies traitées par le miel. Analyse d'une série de 40 cas. Médecine d'Afrique Noire: 1992, 39 (8/9).

- 124 NICOLLET B. Le Varroa, ce prédateur trop mal connu... Abeille & Nature [en ligne]. Disponible sur <www.abeille-et-nature.com> (Consulté le 28.05.15).
- 125 NOISETTE C., VERRIÈRE P., Avril 2014. OGM-Le statut légal du pollen dans le miel? Ce sera un constituant... et donc sans étiquetage [en ligne]. Disponible sur <www.infogm.org> (Consulté le 28.05.15).
- 126 ODUWOLE O., MEREMIKWU MM., OYO-ITA A. *et al.* Honey for acute cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 23;12:CD007094.
- 127 OLAITAN PB., ADELEKE OE., OLA IO. Honey : a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. Afr Health Sci. 2007 Sep;7(3):159-65.
- 128 ONYESOM I. Honey-induced stimulation of blood ethanol elimination and its influence on serum triacylglycerol and blood pressure in man. Ann Nutr Metab 2005 Sep-Oct;49(5):319-24.
- 129 OPSITE® Post-Op |Smith & Nephew – Canada [en ligne]. Disponible sur <www.smith-nephew.com> (Consulté le 03.09.15).
- 130 OSATO MS., REDDY SG., GRAHAM DY. Osmotic effect of honey on growth and viability of Helicobacter pylori. Dig Dis Sci. 1999 Mar;44(3):462-4.
- 131 Pansements en fibres de carboxyméthylcellulose, 2010 [en ligne]. Disponible sur <www.aphnep.org> (Consulté le 01.09.15).
- 132 Peau de miel [en ligne]. Disponible sur <www.chu-limoges.fr> (Consulté le 12.12.15).
- 133 PHILLIPE JM. Le guide de l'apiculteur, Editions Edisud, 2007, 315 p.
- 134 PONS-GUIRAUD A. Microbiote cutané et santé de la peau [en ligne]. Disponible sur <www.dermocosmétologie.fr> (Consulté le 04.09.15).
- 135 PORRINI C., GLORIA SABATINI A., GIROTTI S. *et al.* Honey bees and bee products as monitors of the environmental contamination. APIACTA 38 (2003) 63-70.
- 136 PURILON®GEL – Coloplast Canada [en ligne]. Disponible sur <www.coloplast.ca/Purilon-Gel.fr> (Consulté le 01.09.15).
- 137 Qualité des produits apicoles et sources de contamination [en ligne]. Disponible sur <www.agroscope.admin.ch> (Consulté le 28.05.15).
- 138 RASHAD UM., AL-GEZAWY SM., EL-GEZAWY E. *et al.* Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. J Laryngol Otol. 2009 Feb;123(2):223-8.

139 References for the use of MEDIHONEY® Antibacterial Medical honey [en ligne]. Disponible sur <jmprod.weebly.com> (Consulté le 30.09.15).

140 REVOL M., SERVANT JM. Cicatrisation cutanée (Manuel de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Editions Pradel, Paris, 1993) [en ligne]. Disponible sur <www.cicatrisation.info> (Consulté le 04.09.15).

141 ROBSON V. Results of a randomised controlled trial comparing antibacterial honey (Medihoney®) to conventional treatment in wound care and the problems arising during the course of the trial [en ligne]. Disponible sur <www.rcn.org.uk> (Consulté le 30.09.15).

142 ROBSON V., DODD S., THOMAS S. Standardized antibacterial honey (Medihoney®) with standard therapy in wound care : randomized clinical trial. J Adv Nurs. 2009 Mar;65(3):565-75.

143 SANOSKIN® MELLADERM® PLUS [en ligne]. Disponible sur <www.ideal-ms.com> (Consulté le 28.10.15).

144 SANSOT C. Pansements : aspects réglementaires (DU Brûlures, novembre 2013) [en ligne]. Disponible sur <spiralconnect.univ-lyon1> (Consulté le 01.09.15).

145 SANZ ML., POLEMIS N., MORALES V. *et al.* In vitro investigation into the potential prebiotic activity of honey oligosaccharides. J Agric Food Chem. 2005 Apr 20;53(8):2914-21.

146 SCHNEIDER M., COYLE S., WARNOCK M. *et al.* Anti-microbial activity and composition of manuka and portobello honey. Phytother Res. 2013 Aug;27(8):1162-8.

147 SCHWEITZER P. Deux ans ? [en ligne]. Disponible sur <www.beekeeping.com> (Consulté le 04.06.15).

148 SCHWEITZER P. Un miel étrange... [en ligne]. Disponible sur <www.apiservices.com> (Consulté le 20.02.15).

149 SEILER K., PFEFFERLI H., FREY T. *et al.* L'utilisation superflue et onéreuse du paradichlorobenzène souille le miel et la cire. Revue Suisse d'apiculture, 124, 15-19 (2003) [en ligne]. Disponible sur <www.agroscope.admin.ch> (Consulté le 01.06.15).

150 SIMON A., SOFKA K., WISZNIEWSKY G. *et al.* Wound care with antibacterial honey (Medihoney®) in pediatric hematology-oncology. Support Care Cancer. 2006 Jan;14(1):91-7.

151 SIMON A., TRAYNOR K., SANTOS K. *et al.* Medical Honey for Wound Care-Still the 'Latest Resort' ? Evid Based Complement Alternat Med. 2009 Jun; 6(2) : 165-173.

152 SMITH T., LEGEL K., HANFT JR. Topical Leptospermum honey (Medihoney®) in recalcitrant venous leg wounds: a preliminary case series. Adv Skin Wound Care. 2009 Feb;22(2):68-71.

- 153 SUBRAHMANYAM M. Honey dressing versus boiled potato peel in the treatment of burns: a prospective randomised study. *Burns.* 1996 Sep;22(6):491-3.
- 154 SUBRAHMANYAM M. Honey impregnated gauze versus amniotic membrane in the treatment of burns. *Burns.* 1994 Aug;20(4):331-3.
- 155 SUBRAHMANYAM M. Honey impregnated gauze versus polyurethane film (Opsite®) in the treatment of burns : a prospective randomised study. *Br J Plast Surg.* 1993 Jun;46(4):322-3.
- 156 SUBRAHMANYAM M., SAHAPURE AG., NAGANE NS. et al. Free radical control - the main mechanism of the action of honey in burns. *Ann Burns Fire Disasters,* 16:135-7, 2003.
- 157 TAN HT., RAHMAN RA., GAN SH. et al. The antibacterial properties of Malaysian tualang honey against wound and enteric microorganisms in comparison to manuka honey. *BMC Complement Altern Med.* 2009 Sep 15;9:34.
- 158 TAN ST., HOLLAND PT., WILKINS AL. et al. Extractives from New Zealand honeys. White clover, manuka and kanuka unifloral honeys. *J Agric Food Chem.* 36:453-60, 1988.
- 159 TEOT L., MEAUME S., DEREURE O. et al. Plaies et cicatrisation au quotidien. Sauramps médical, 2001. 351 p.
- 160 TONKS AJ., COOPER RA., JONES KP. et al. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine.* 2003 Mar 7;21(5):242-7.
- 161 TSANG KK., KWONG EW., WOO KY. et al. The Anti-Inflammatory and Antibacterial Action of Nanocrystalline Silver and Manuka Honey on the Molecular Alteration of Diabetic Foot Ulcer : A Comprehensive Literature Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:218283.
- 162 UWAYDAT S., JHA P., TYTARENKO R. et al. The use of topical honey in the treatment of corneal abrasions and endotoxin-induced keratitis in an animal model. *Curr Eye Res.* 2011 Sep;36(9):787-96.
- 163 VALLIANOU NG., GOUNARI P., SKOURTIS A. et al. (2014) Honey and its Anti-Inflammatory, Anti-Bacterial and Anti-Oxidant Properties, *General Medicine: Open Access*, [en ligne] 2 (132), Disponible sur <esciencecentral.org> (Consulté le 04.03.15).
- 164 WACKER R. Honey and its contaminants. July 22, 2013 [en ligne]. Disponible sur <www.sgs.com> (Consulté le 01.06.15).
- 165 WAHDAN HA. Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection.* 1998 Jan-Feb;26(1):26-31.

166 WHITE JW., SUBERS MH., SCHEPARTZ AI. The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochim Biophys Acta.* 1963 May 7; 73:57-70.

167 Wound Care Product Opportunity [en ligne]. Disponible sur < www.avarx.com > (Consulté le 14.10.15).

168 Wound Care with Manuka honey [en ligne]. Disponible sur < www.honeywoundcare.com > (Consulté le 14.10.15).

169 YAGHOOBI R., KAZEROUNI A., KAZEROUNI O. Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory, Anto-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur J Nat Phar Prod.* 2013 Aug;8(3):100-4.

170 YAO L., JIANG Y., D'ARCY B. *et al.* Quantitative high-performance liquid chromatography analyses of flavonoids in Australian Eucalyptus Honeys. *J Agric Chem.* 2004 Jan 28;52(2):210-4.

171 ZBUCHEA A. Up-to-date use of honey for burns treatment. *Ann Burns Fire Disaters.* 2014 Mar 31;27(1):22-30.

172 ZUMLA A., LULAT A. Honey : a remedy rediscovered. *J R Soc Med.* 1989 Jul;82(7):384-385.

LEXIQUE

*Angiogénèse : formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants ou néovascularisation

*Bactériocycle : cycle habituel de la flore sur une nécrose

*Chronicisation : une plaie chronique est une plaie dont le délai de cicatrisation est allongé. Une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution, selon son étiologie.

*Couvain : ensemble des œufs, larves et nymphes, soient les alvéoles protégées par les ouvrières

*Diapédèse : migration des leucocytes au travers des parois des vaisseaux sanguins

*Flore commensale : germes vivant aux dépens de leur hôte sans lui causer de dommages

*Immunité innée : première réponse de l'organisme à une infection ou réponse inflammatoire

*Ozonation : traitement chimique par oxydation

ANNEXES

Annexe 1 : Monographie du miel

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 8.0

Miel

Phase mobile : eau R, acétonitrile R (13:87 V/V).

Dépôt : 5 µL en bandes.

Développement : 3 fois sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution préparée comme suit : dissdez 2 g de diphenylamine R et 2 mL d'aniline R dans 100 mL d'acétone R ; ajoutez une solution d'acide phosphorique R à 850 g/L jusqu'à redissolution du précipité formé (environ 15-20 mL). Chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min, puis examinez à la lumière du jour.

Résultats : voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, la faible bande brune due au saccharose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin peut également être présente dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, ainsi qu'une ou plusieurs autres bandes faibles.

Haut de la plaque	
Fructose : une bande brun intense	Une bande brun intense (fructose)
Glucose : une bande bleu-gris intense	Une bande bleu-gris intense (glucose)
Saccharose : une bande brune	2 à 3 bandes gris brun
Solution témoin	Solution à examiner

MIEL

Mel

DÉFINITION

Le miel est produit par l'abeille (*Apis mellifera* L.) à partir du nectar de plantes ou de sécrétions de parties vivantes de plantes, que l'abeille récolte, transforme en les combinant à des substances autogènes spécifiques, puis dépose, déshydrate, conserve et laisse mûrir et maturer dans la ruche.

PRODUCTION

Si l'abeille domestique a été exposée à un traitement en vue de prévenir ou de traiter des maladies ou à des substances destinées à repousser, détruire ou combattre les ravageurs et les espèces indésirables de plantes et d'animaux, des mesures appropriées sont prises afin de s'assurer que le taux des résidus est le plus faible possible.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux qui peut être partiellement cristallin, sensiblement blanc à brun sombre.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 0,6 g de miel dans 50 mL d'éthanol à 30 pour cent V/V R.

Solution témoin. Dissolvez 0,5 g de fructose R, 0,5 g de glucose R et 0,1 g de saccharose R dans 100 mL d'éthanol à 30 pour cent V/V R.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

ESSAI

Indice de réfraction (2.2.6) : au minimum 1,487 (équivalent à une teneur en eau maximale de 20 pour cent).

Homogénéisez 100 g de miel et transférez dans un flacon. Fermez hermétiquement le flacon, puis placez-le dans un bain-marie à 50 ± 0,2 °C jusqu'à dissolution de tous les cristaux de sucre. Refroidissez la solution à 20 °C et homogénéisez à nouveau, puis étalez immédiatement l'échantillon de façon uniforme sur le prisme du réfractomètre. Déterminez l'indice de réfraction après 2 min dans le cas d'un réfractomètre d'Abbe, ou 4 min dans le cas d'un réfractomètre numérique. Utilisez le résultat moyen de 2 déterminations.

Conductivité (2.2.38) : au maximum 800 µS·cm⁻¹.

Utilisez la valeur obtenue pour l'indice de réfraction pour déterminer la teneur en eau du miel à partir du tableau 2051.-1. A l'aide de cette information, disslovez une quantité de miel équivalant à 20,0 g de matière sèche dans de l'eau R, de façon à obtenir 100,0 mL de solution.

Angle de rotation optique (2.2.7) : au maximum + 0,6°.

Utilisez la valeur obtenue pour l'indice de réfraction pour déterminer la teneur en eau du miel à partir du tableau 2051.-1. A l'aide de cette information, disslovez une quantité de miel équivalant à 20,0 g de matière sèche dans 50 mL d'eau R. Ajoutez 0,2 mL d'ammoniaque concentrée R et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R. Si nécessaire, décoloriez la solution par addition de charbon actif R.

Monographies
M

Annexe 2 : Composition moyenne des miels européens

Composition	Pourcentage total	Type de composés	Principaux composants
Hydrates de carbone	75 à 80 %	Monosaccharides	Fructose (38 %), glucose (31 %)
		Disaccharides	Maltose (7,3 %), isomaltose, saccharose (1,3 %)
		Polysaccharides (1,5 à 8 %)	Erlose, raffinose, (mélézitose, kojibiose, dextrantriose, mélibiose)...
Eau	15 à 20 % (moyenne 17 %)		
Substances diverses	1 à 5 % (moyenne 3,5 %)	Acides organiques (0,1 à 0,5 %)	Gluconique (0,1 à 4 %), (maléique), (succinique), (oxalique), (glutamique), (pyroglutamique), (citrique), (glucuronique), formique (0,01 à 0,05 %)...
		Protéines, peptides et acides aminés (0,2 à 2 %)	Matières albuminoïdes, matières azotées, la défensine-1, (proline, tyrosine, leucine, histidine, alanine, glycine, méthionine, acide aspartique)...
		Vitamines	B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8 ou H, B9, C
		Enzymes provenant des glandes hypopharyngiennes	Amylases α et β , gluco-invertase, glucose-oxydase
		Enzymes provenant du nectar	(Catalase, amylases, phosphatases acides)
		Minéraux	K, Ca, Na, Mg, Mn, Fe, Cu, Se, S, Cl, Zn (Co, B, Si, Cr, Ni, Au, Ag, Ba, P, Cs)
		(Acétylcholine)	
Arômes		Esters	Méthylantranilate, acétates, méthyléthylcétone...
		Aldéhydes et acétones	Formaldéhyde, acétaldéhyde...
		Alcools	Méthanol, éthanol, isobutanol, 2-phénylethanol...
Pigments		Caroténoïdes et flavonoïdes	Flavanol, catéchine, quercétine, pinocembrine, pinobanksine, lutéoline, chrysine, galangine, kaempférol,isorhamnétine, méthylflavonol
(Lipides)	Traces	Acides gras	(acide palmitique, butyrique, caprique, caproïque, valérique, oléique, linoléique)
Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces ; les pourcentages sont donnés par rapport au poids total du miel.			

Annexe 3 : Mode d'action du miel et effets observés sur la cicatrisation

Effets observés sur la cicatrisation	Propriétés du miel et mode d'action
Débridement	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Action osmotique</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Maintien d'un milieu humide favorable à la détersión autolytique - Mouvements permanents de fluides à la surface de la plaie
Résorption de l'œdème	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Action osmotique</u> : afflux de fluides en provenance des tissus sous-jacents et périphériques • <u>Propriétés anti-inflammatoires</u> : réduction de l'extravasation de fluides en provenance des vaisseaux sanguins
Réduction de la douleur et de l'exsudation	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Propriétés anti-inflammatoires</u> • <u>Action osmotique</u> : formation d'une interface de miel dilué entre le lit de la plaie et le pansement → retraits des pansements indolores
Elimination des mauvaises odeurs	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Propriétés nutritionnelles</u> : apport de glucose métabolisé par les bactéries à la place des acides aminés (dont la métabolisation engendre la libération de composés malodorants) • <u>Propriétés antibactériennes</u> : inhibition de la prolifération bactérienne
Accélération de la phase inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Action osmotique</u> : maintien d'un milieu humide favorable à la détersión • <u>Acidité</u> : stimulation de l'activité des macrophages • <u>Propriétés immunomodulatrices</u> : libération de cytokines modulant l'activité des phagocytes • <u>Propriétés nutritionnelles</u> : apport d'énergie pour le métabolisme des cellules de l'inflammation
Accélération de la phase de réparation	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Propriétés nutritionnelles</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Apport d'énergie pour le métabolisme des fibroblastes et des kératinocytes - Apport de vitamines, minéraux et acides aminés favorisant la synthèse et la maturation du collagène • <u>Action osmotique</u> : amélioration de l'oxygénation de la plaie et apport de nutriments supplémentaires, maintien d'un milieu humide favorable à la phase de réparation • <u>Propriétés immunomodulatrices</u> : libération de cytokines favorisant l'activité des fibroblastes et des kératinocytes • <u>pH acide et libération d'H₂O₂</u> : stimulation de l'angiogenèse
Elimination de l'infection	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Propriétés antibactériennes</u> • <u>Propriétés immunomodulatrices</u>

Annexe 4 : Classification des pansements en fonction du type de plaie

Type de plaie	Hydro-colloïdes	Hydro-cellulaires	Alginate	Hydrogels	Pansement au charbon	Pansement à l'argent	Pansement Gras
Erythème							
Dermabrasion							
Nécrose							
Détersion Ulcération							
Bourgeonnement							
Réepidermisation							
	Exsudats +	Exsudats ++	Exsudats +++ Infection	Plaie SECHE	Odeur +/- Infection	Risque infection et Infection	

Annexe 5 : Rapport d'évaluation du pansement MEDIHONEY®



**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

27 janvier 2015

CONCLUSIONS

MEDIHONEY, pansement

Demandeur : Derma Sciences Europe Ltd (Royaume-Uni)

Fabricant : Derma Sciences (Canada)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indication revendiquée :	Ulcère veineux de jambe
Service Attendu (SA) :	<p>Insuffisant</p> <p>Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt thérapeutique du pansement MEDIHONEY.</p> <p>L'intérêt de santé publique de MEDIHONEY ne peut être établi.</p>
Données analysées :	<p><u>Dunford et al. 2004</u> (40 patients)</p> <p>Les données analysées sont issues d'une étude prospective non comparative et multicentrique. L'objectif était d'évaluer la faisabilité de traiter des ulcères de jambe veineux, artériel ou mixte avec le pansement MEDIHONEY.</p>

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Deux références sont concernées par la demande :

- MEDIHONEY Tube 100% Miel Leptospermum Scoparium Antibactérien de 20g Référence 398
- MEDIHONEY Tube 100% Miel Leptospermum Scoparium Antibactérien de 50g référence 405

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile.

MEDIHONEY Tube 20g : 5 tubes par boite

MEDIHONEY Tube 50g : 1 tube par boite

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : ulcère veineux de jambe

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le pansement hydrogel

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de MEDIHONEY.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par SGS (n°0120) Royaume Uni

03.2. DESCRIPTION

Le miel utilisé pour fabriquer MEDIHONEY est obtenu à partir de fleurs de Leptospermum Scoparium (connu aussi sous le nom de Manuka). MEDIHONEY est stérilisé par irradiation par rayons gamma.

Il est composé de :

- Sucres (70%):
 - o fructose (38,4%)
 - o glucose (30,3%)
 - o sucrose (1,3%)
- Eau (20%)

- Autres (10%) :
 - minéraux
 - vitamines
 - enzymes
 - acide organiques
 - antioxydant
 - composés phytochimiques

03.3. FONCTIONS ASSUREES

D'après le demandeur, MEDIHONEY assure la détersion des plaies.

03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes sont référencés dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP¹) dans le titre XVI « soins infirmiers », chapitre I « soins de pratique courante »,

Article 2 « pansements courants » :

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
autre pansement	2	AMI ² ou SFI ³

Article 3 « pansements lourds et complexes » :

Pansements lourds et complexes nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse :

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
pansements de brûlure étendue ou de plaie chimique ou thermique étendue, sur une plaie supérieure à 5% de la surface corporelle	4	AMI ou SFI
pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²	4	AMI ou SFI
pansement d'amputation nécessitant détersions, épluchage et régularisation	4	AMI ou SFI
pansement de fistule digestive	4	AMI ou SFI
pansement pour perte de substance traumatique ou néoplasique, avec lésions profondes, sous aponévrotiques, musculaires, tendineuses ou osseuses	4	AMI ou SFI
pansement chirurgical nécessitant un méchage ou une irrigation	4	AMI ou SFI
pansement d'escarre profonde et étendue atteignant les muscles et les tendons	4	AMI ou SFI
pansement chirurgical avec matériel d'ostéosynthèse extériorisé	4	AMI ou SFI

¹ Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP), mise à jour en mars 2011 (<http://www.ameli.fr/>) [consulté le 16 Juin 2011]

² AMI : Actes pratiqués par l'infirmier ou l'infirmière, à l'exception des actes infirmiers de soins qui donnent lieu à application de la lettre clé AIS

³ SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Etudes

Quatorze publications ont été apportées par le demandeur : Gethin G et al. 2009⁴, Gethin G et al. 2008⁵, Gethin G et al. 2008⁶, Dunford C. et al 2004⁷, Jull et al. 2008⁸, Smith T et al. 2009⁹, Regulski M 2008¹⁰, Biglari B et al. 2012¹¹, Biglari B et al. 2011¹², Blaser G et al. 2007¹³, Johnson et al. 2005¹⁴, Robson et al. 2009¹⁵, Robson et al. 2011¹⁶, Kamaratos AV et al. 2012¹⁷.

Les études suivantes n'ont pas été retenues :

- 3 études non spécifiques de MEDIHONEY (Jull et al. 2008, Smith T et al. 2009, Regulski M et al. 2008) ;
- 7 études non spécifiques des ulcères de jambe veineux (Kamaratos AV et al. 2012, Biglari B et al. 2011, Biglari B et al. 2012, Blaser G et al. 2007, Johnson et al. 2005, Robson et al. 2009, Robson et al. 2011) ;
- 2 études dont les publications ont été rétractées en mai et en juillet 2014 (respectivement Gethin et al. 2008⁶ Gethin G et al. 2009). Ces publications ont été rétractées en raison d'erreurs dans l'analyse des données affectant leurs conclusions. La publication de Gethin G et al. 2008⁵ étant issue de la même étude que Gethin et al. 2009, elle n'a pas été retenue.

Une étude a été retenue : Dunford et al. 2004.

Il s'agit d'une étude prospective non comparative et multicentrique dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité de traiter des ulcères de jambe veineux, artériel ou mixte avec le pansement MEDIHONEY.

⁴ Gethin G, Cowman S. Manuka honey vs. hydrogel – a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs* 2009; 18: 466-74.

⁵ Gethin G, Cowman S. Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with Manuka honey or hydrogel: an RCT. *J of Wound Care* 2008;17(6):241-247.

⁶ Gethin G, Cowman S, Conroy R. The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal* 2008;5(2):185-194

⁷ Dunford C, Hanano R. Acceptability to patients of a honey dressing for non-healing venous leg ulcers. *J of Wound Care* 2004;13(5):193-197

⁸ Jull et al. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *Br J Surg* 2008 ; 95: 175-82

⁹ Smith T, Legel K, Hanft JR. Topical Leptospermum honey (Medihoney®) in recalcitrant venous leg wounds: a preliminary case series. *Adv Skin Wound Care*. 2009 Feb;22(2):68-71.

¹⁰ Regulski M. A novel wound care dressing for chronic venous leg ulcerations. *Podiatry Management* 2008; Nov/Dec:235-246.

¹¹ Biglari B, Moghaddam A, Santos K, et. al. Multicentre prospective observational study on professional wound care using honey (Medihoney). *Int Wound J* 2012;

¹² Biglari B, vd Linden PH, Simon A, Aytac S, Gerner HJ, Moghaddam A. Use of Medihoney® as a non-surgical therapy for chronic pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord Epub ahead of print* 20 September 2011

¹³ Blaser G, Santos K, Bode U, Vetter H, Simon A. Effect of medical honey on wounds colonised or infected with MRSA. *J Wound Care* 2007;16(8):325-328.

¹⁴ Johnson et al. Randomized, controlled trial of topical exit-site application of honey (MediHoney®) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005 ;16: 1456-62

¹⁵ Robson et al. Standardized antibacterial honey (Medihoney®) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial. *J Adv Nurs* 2009; 65(3):565–75.

¹⁶ Robson et al. Randomised controlled feasibility trial on the use of medical grade honey following microvascular free tissue transfer to reduce the incidence of wound infection. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011

¹⁷ Kamaratos AV, Tziogiannis KN, Iraklianou SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. Manuka. Honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2012.

Quarante patients ayant un ulcère ne cicatrisant pas en dépit d'un traitement par compression depuis au moins 12 semaines ont été traités par MEDIHONEY associé à des bandages de compression pendant 12 semaines. Le critère principal de jugement était la douleur.

Résultats

Les caractéristiques des patients étudiés sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Age, années	Moyenne Ecart	71 54-96
Etiologie de l'ulcère, n (%)	Veineux [¥] Artériel [§] Mixte*	35 (87,5%) 2 (7,5%) 3 (5%)
Taille de l'ulcère, cm²	Moyenne Ecart	9,68 0,19-61,26

[¥]:0,8<IPS<1,3; [§]:0,5<IPS<0,6 ; *: 0,6<IPS<0,8. IPS = indice de pression systolique

Treize patients ont arrêté l'étude pour les raisons suivantes :

- augmentation de la douleur de l'ulcère (6 patients) ;
- détérioration de l'état général du patient (3 patients) ;
- détérioration de l'état de l'ulcère (2 patients) ;
- erreur de traitement (1 patient) ;
- décès (1 patient).

L'évolution de la taille de la plaie en fonction du score de la douleur¹⁸ est décrite dans le tableau ci-dessous

	Nombre de patients	Score de la douleur		Surface de la plaie (cm²)		% réduction de la plaie
		J0	12 sem.	J0	12 sem.	
Pas de douleur	4	0	0	2,97 ± 2,87	2,42 ± 3,03	20,46 ± 78,84
Douleur diminuée	20	1,7 ± 0,8	0,15 ± 0,37	7,86 ± 7,62	3,98 ± 7,73	57,42 ± 46,67
Douleur constante	5	3 ± 1,58	3 ± 1,58	17,35 ± 24,82	15,07 ± 21,23	24,76 ± 52,45
Douleur augmentée	11	1,36 ± 1,21	2,27 ± 1,56	11,94 ± 13,39	12,94 ± 15,39	-6,42 ± 75,22

Sem. : semaine

Aucun événement indésirable n'a été rapporté.

Commentaires

Il s'agit d'une étude prospective non comparative de faisabilité. La méthodologie utilisée ne permet pas d'évaluer l'efficacité propre de MEDIHONEY sur la cicatrisation des ulcères de jambe veineux.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, aucun événement indésirable n'a été déclaré depuis la commercialisation sur le marché européen de MEDIHONEY en 2004.

¹⁸ Evaluée toutes les deux semaines avec le score de McGill (0 : pas de douleur à 5 : douleur insupportable)

Au total, les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'efficacité de MEDIHONEY sur la cicatrisation des ulcères de jambe veineux.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon l'arrêté du 16 juillet 2010, faisant suite à l'avis du 7 mars 2007, les indications des pansements pris en charge sur la LPPR, par indication, s'établit comme suit :

Indications		Pansements
Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandés
Traitement non séquentiel	Chronique	Hydrocolloïdes Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
	Aiguë	Hydrocellulaires Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginales, Hydrogels
	Aiguë	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocellulaires, Vaselinés
	Aiguë	Vaselinés
Epidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces
Cas particuliers	Etiologie	
Peau fragile	Maladies bulleuses	Interfaces
Prévention de l'infection	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
Plaie infectée	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
Plaie hémorragique	Toutes, et toujours la prise de greffe	Alginales
Epistaxis et autres saignements cutanés et muqueux	Trouble de l'hémostase	Coalgan®
Plaie malodorante	Cancers (ORL, peau et sein principalement)	Au charbon activé

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place de MEDIHONEY dans la stratégie thérapeutique des ulcères de jambe veineux.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt de MEDIHONEY dans le traitement des ulcères de jambe veineux.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Dans la majorité des cas les plaies ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les plaies infectées peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La chronicité des plaies et l'aspect des cicatrices peuvent entraîner une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données françaises concernant les ulcères de jambe sont peu nombreuses. Une enquête de prévalence des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques estime la prévalence globale des plaies chroniques à 8,3%, et celle des ulcères de jambe à 1,6%¹⁹. L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères de jambe dans la population générale repose principalement sur des données internationales. Les résultats issus des études épidémiologiques internationales sont peu comparables compte tenu de l'hétérogénéité des schémas expérimentaux utilisés (études réalisées en population ou dans des sous-groupes spécifiques, classes d'âge non superposables, inclusion ou exclusion des ulcères de pied, existence ou inexistence d'une validation clinique des cas et d'une définition claire de l'ulcération, sélection ou non des ulcères selon l'étiologie). Une analyse sur l'épidémiologie des ulcères de jambe a été réalisée à partir de 13 études publiées entre 1983 et 1997²⁰. Dans cette analyse, la prévalence dans la population générale serait comprise entre 0,10 et 0,80%, ce qui, extrapolé à la population française, représenterait de 63 000 à 502 000 personnes. Des données préliminaires d'une étude française de prévalence en ville montrent que les ulcères des membres inférieurs constituent le type de plaie le plus fréquemment vu par les infirmiers libéraux, soit environ 26% de l'ensemble des plaies prises en charge, et plus de la moitié des plaies chroniques²¹.

04.2.3. IMPACT

MEDIHONEY répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de MEDIHONEY ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

¹⁹ Caron-Mazet J et al. Enquête de prévalence et des pratiques de prise en charge des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques du Haut-Rhin. Ann Dermatol Venereol 2007;134(8):645-51

²⁰ Bégaud B. Épidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Venereol 2002;129(10-C2):1225-6.

²¹ B. Vallois. Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES**N°**

LE BIHAN Anaëlle. - Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques -

144 pages, 52 figures. - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2016 ; N° .

RESUME :

Le miel présente des propriétés anti-bactériennes et cicatrisantes connues depuis des millénaires. Élaboré par les abeilles, le miel est constitué de sucres et d'eau essentiellement. Il comporte d'autres substances d'origine végétale et animale qui font de lui un produit complexe hétérogène et variable au cours du temps.

Des études scientifiques ont démontré que les propriétés antibactériennes du miel sont dues notamment à sa forte osmolarité, son pH acide, à la génération d'eau oxygénée lorsqu'il est appliqué sur la plaie et à des facteurs phytochimiques. Il est également efficace pour la détersión, l'élimination des exsudats et la formation du tissu de granulation. Toutes ces propriétés en font un produit intéressant pour traiter les plaies cutanées dont l'évolution peut parfois s'avérer délétère.

Depuis quelques années, des pansements au miel sont disponibles sur le marché. Bon nombre de publications ont rapporté son efficacité dans le domaine de la cicatrisation sous forme de cas cliniques, série de cas, études rétrospectives, études comparatives avec parfois d'importants biais, études cas-témoins ou études ouvertes, etc. Cependant, peu ont fait l'objet d'études comparatives randomisées en double aveugle et multicentriques de forte puissance ou de méta-analyses d'essais comparatifs randomisés.

Mots clés : Miel, cicatrisation, activité antibactérienne, plaies, pansements, dispositifs médicaux

Honey dressings to heal wounds

SUMMARY :

Honey has been known for its therapeutic properties for centuries.

Honey is produced by bees and it is composed mainly of sugar and water. It also contains other substances of vegetable and animal origins that make it a complex product, heterogeneous and variable in time.

Scientific studies have shown that antibacterial and wound healing properties of honey are due to, inter alia, its osmotic effect, its acidity, the hydrogen peroxide system and phytochemical factors. It also presents healing properties. All these characteristics make it a great product to treat wounds.

For some years now, honey dressings have been commercialized. Many publications reported its wound healing effectiveness, as clinical case, case series, retrospective studies, comparative studies, sometimes with significant bias, case-control studies and open-label studies, etc. However, very few have been the subject of randomized, double-masked, multicenter trials or meta-analysis.

Key words : Honey, wound healing, antibacterial, wounds, dressings, medical devices

Président :

Mr Jean-Charles CORBEL

JURY :

Assesseurs :

Mr Yves LURTON, directeur de thèse

Mr Erwann BRUSQ, juge
