



HAL
open science

Le miel en application cutanée : usages médical et cosmétique

Estelle Boulangé

► **To cite this version:**

Estelle Boulangé. Le miel en application cutanée : usages médical et cosmétique. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03727446

HAL Id: dumas-03727446

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03727446>

Submitted on 19 Jul 2022

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

LE MIEL EN APPLICATION CUTANÉE : USAGES MÉDICAL ET COSMÉTIQUE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par Mme Estelle BOULANGÉ

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 08/07/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Mme le Dr Annabelle GÈZE, Maître de Conférences des Universités en sciences
pharmaceutiques, UGA

Membres :

Mme le Dr Catherine GILLY, Docteur en Pharmacie, MCU émérite en chimie thérapeutique,
UGA, directrice de thèse

M. le Dr Serge KRIVOBOK, Docteur en Pharmacie, MCU en botanique et mycologie, UGA

Mme le Dr Chloé HAROLD, Docteur en Pharmacie

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans
les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dédicaces

À mon binôme de pharmacie, Tom Denat.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de thèse, Catherine Gilly, pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail de recherche. Ses conseils et sa relecture du manuscrit m'ont permis de structurer et de préciser mon propos. Merci pour votre temps et pour votre soutien qui m'ont aidée à aller au bout de ce travail débuté en 2018.

Je remercie également les membres de mon jury qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir évaluer mon travail de thèse: Serge Krivobok et Chloé Harold, pour avoir accepté mon invitation à participer à ce jury ; et enfin Annabelle Geze pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des enseignants et du personnel administratif de l'UFR de pharmacie de Grenoble, pour leur extrême compétence, disponibilité et gentillesse. Je remercie particulièrement Roseline Mazet et Maxime Detavernier pour m'avoir encadré lors de mes stages hospitaliers.

Je voudrais remercier Armelle, Elma, Manon et Elena pour m'avoir guidé, formé, et inspiré au cours de mon aventure Parisienne. Je me suis épanouie à vos côtés, j'espère être à la hauteur de ce que vous m'avez apporté.

Un grand merci à Isabelle, Laurence, Lucille, Karinne, Mélissande, Béatrice, Cyrielle, Léna, et Virginie pour m'avoir accueillie dans leur équipe et m'avoir initiée aux affaires réglementaires. Merci pour votre bienveillance et votre confiance.

Merci à Chloé et Charlotte, avec qui j'ai pu surmonter les épreuves du projet médicament. Merci à Sonia pour ton sourire. Tous les moments passés avec vous auront été précieux et importants pour moi, alors merci.

Merci aux copines, Lara, Manon, Mélanie, Magali, Dolly, Isabelle, Laura, Maud et Maeva qui m'ont accompagné depuis le début de cette thèse, et bien au-delà.

Merci à Marc, Laury, Antoine et Pierrot pour m'avoir offert le cadre idéal pour rédiger ma thèse.

Je remercie mon père, ma mère et toute ma famille pour leur soutien sans faille tout au long de cette thèse, initiée en 2018. Un grand merci à Laurence, qui a su trouver du temps pour m'apporter ses précieux conseils. Merci pour ta relecture de ce travail et pour ta rigueur scientifique qui m'auront permis de valoriser mes recherches.

Merci à tous mes amis qui m'ont offert soutien et attention, qui m'ont motivé jour après jour et qui m'ont permis d'achever ce travail. Merci à tous.

Avant-propos

Cette revue de littérature s'intéresse au miel et à ses bénéfices cosmétique et médical en application cutanée. Un bref historique de l'usage du miel au travers des Âges et des continents est développé en introduction. Afin de traiter le sujet de l'activité biologique du miel sur la peau, il est crucial de comprendre la composition de ce dernier et d'identifier les éléments et les caractéristiques qui participent à ses bénéfices. En complément, une section est dédiée à l'évaluation de la toxicité de cette matière en usage cutané. Les différents produits, dispositifs médicaux et cosmétiques, sont présentés en fin de document. Le cadre réglementaire est également traité.

Cette thèse d'exercice est un travail de recherche sur une matière première d'intérêt, qui trouve son utilité tant dans nos hôpitaux que dans nos produits de beauté. Spécialisée en cosmétologie industrielle et sensibilisée aux enjeux environnementaux et de santé publique de demain, l'idée de ce sujet de thèse s'est naturellement présentée à moi. L'installation de ruches dans le domicile familial fût un élément déclencheur. La crise environnementale et climatique impacte fortement les populations d'insectes dans les pays développés. Si précieuses à nos écosystèmes, les abeilles se retrouvent vulnérables et les apiculteurs sont confrontés à des pertes massives de leurs colonies. Il est crucial de continuer à valoriser le miel et ses bienfaits auprès des professionnels de santé, et plus largement au sein de la population. La sensibilisation du public et le partage des connaissances contribuent activement à la préservation des abeilles.

De très nombreux articles scientifiques sur ce sujet sont disponibles en ligne, facilitant l'accès aux données. Cependant, peu de résultats d'études randomisées à grande échelle, et en double aveugle, sont accessibles sur les bases de données. De nombreux biais sont également présents dans les différentes études sélectionnées pour ce travail.

Table des matières

<i>Dédicaces</i>	5
<i>Remerciements</i>	6
<i>Avant-propos</i>	7
INTRODUCTION.....	1
MÉTHODOLOGIE.....	2
PARTIE I : GÉNÉRALITÉS	3
I. Historique.....	3
1. L'apparition des abeilles	3
2. L'Homme et les abeilles	3
3. Le Moyen Âge	6
4. L'époque moderne	8
5. L'époque contemporaine	10
II. Définitions.....	14
1. Le miel	14
III. L'abeille	14
1. Le genre <i>Apis</i>	14
2. Le genre <i>Melipona</i>	19
IV. La production du miel	20
V. La composition du miel	21
1. Les miels monofloraux et polyfloraux	21
2. Généralités	22
3. La composition qualitative et quantitative du miel.....	23
4. Exemples de miels monofloraux.....	32
VI. Les propriétés physico-chimiques.....	35
1. La densité	35
2. Le pH	35
3. La conductivité électrique.....	35
4. Teneur en eau	35
5. Viscosité.....	36
6. Facteur d'oxydoréduction	36
7. Solubilité.....	36
8. Autres.....	36

PARTIE II : PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU MIEL EN USAGE TOPIQUE	37
I. Historique	37
II. Propriétés antibactériennes	37
1. Définitions.....	37
2. Facteurs principaux	38
3. Composés d'intérêts	39
4. Mécanismes d'action	41
III. Propriétés antiinflammatoires	46
1. Définitions.....	46
2. Mécanismes d'action	46
IV. Propriétés antioxydantes	48
V. Propriétés cicatrisantes.....	49
1. Définitions.....	49
2. Étapes et mécanismes de la cicatrisation	49
3. Facteurs principaux	53
4. Mécanismes d'action	54
VI. Propriétés hydratantes	56
VII. Autres propriétés.....	56
VIII. Perspectives.....	56
1. Traitement des plaies aiguës et chroniques.....	56
2. Traitement des pathologies inflammatoires cutanées	57
3. Lutte contre les infections cutanées et des muqueuses	58
4. Lutte contre les bactéries multi résistantes	59
5. Autre	61
PARTIE III : TOXICITÉ	62
I. Contre-indications	62
II. Effets indésirables	62
1. Résidus toxiques	62
III. Précautions d'emploi	63
PARTIE IV : LES PRODUITS À USAGE TOPIQUE.....	64
I. Les produits médicaux	64
1. Exemples de produits commercialisés en France	64
2. Exemples de produits commercialisés dans le Monde	67
3. Usage hospitalier en France	68

II.	Les produits cosmétiques	70
1.	Généralités	70
2.	Exemples de produits commercialisés	71
3.	Melvita	73
4.	Valmont.....	74
PARTIE V : RÉGLEMENTATION EUROPEENNE		75
III.	LE MIEL ALIMENTAIRE.....	75
1.	Généralités	75
IV.	LE MIEL MEDICAL.....	76
1.	Généralités	76
2.	Les dispositifs médicaux.....	77
3.	Classification.....	77
4.	Marquage CE	78
5.	Inscription à la Lise des Produits et Prestations Remboursables	78
6.	Le conditionnement	79
V.	LE MIEL EN COSMETIQUE.....	79
1.	Généralités	79
2.	Les actifs cosmétiques	80
CONCLUSION		81
BIBLIOGRAPHIE		83
SITOGRAFIE.....		92
RESUMÉ		92
ANNEXES		95

Liste des abréviations

AA: Acide aminé
AMP: Peptide antimicrobien
ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARPP: Autorité de régulation professionnelle de la publicité
CARB: *carbapenemase-producing*
CHU: Centre Hospitalier Universitaire
CLP: *Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures*
COX 1: Cyclooxygénase 1
COX 2: Cyclooxygénase 2
DGCCRF: Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DLU: Date limite d'utilisation
DM: Dispositif médical
ESBL: extended-spectrum beta-lactamase-producing
EGF: *Epidermal growth factor*
FGF: *Fibroblast growth factor*
FT-MIR: *Fourier transform mid infrared*
FT-NIR: *Fourier transform near-infrared spectroscopy*
HMF: Hydroxyméthylfurfural
IFRA: *International Fragrance Association*
IL: Interleukine
INCI : Nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques
KGF: *Keratinocyte Growth Factor*
LMR: Limite maximale de résidus
LPPR: Liste des Produits et des Prestations Remboursables
MDR: *Multi-drug resistant*
MEC: Matrice extracellulaire
MGO: Méthylglyoxal
MMP: Métalloprotéinase matricielle
MRSA: *Methicillin-resistant S. aureus*
MRSE: *Methicillin-resistant S. epidermidis*
NF-κB: *Nuclear factor-kappa B*
NO: Monoxyde d'azote
PGE: Prostaglandine
PNN: Polynucléaire neutrophiles
REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*
RIFM: *Research Institute for Fragrance Materials*
RMN: Résonance magnétique nucléaire
SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
SCCS: Conseil Scientifique pour la Sécurité du Consommateur
SDS-PAGE: *Sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis*
TGF: *Transforming growth factor*
UE/EU : Union Européenne
UFC : Unité formatrice de colonie
VRE: *Vancomycin-resistant enterococci*
VREF: *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium*
VRSA: *Vancomycin-resistant S. aureus*

Liste des définitions

Analyse biométrique : La biométrie regroupe l'ensemble des techniques permettant de reconnaître un individu à partir de ses caractéristiques physiques, biologiques, voire comportementales

Angiospermes : Plantes à fleurs dépendantes à reproduction sexuée dont les ovules sont protégés au sein d'un pistil.

Hémolymphe : Sang des invertébrés, généralement incolore, mais qui peut être coloré en rouge, bleu ou vert, selon les espèces.

Mellitophile : espèce mellifère dont la floraison attire les insectes et dont la pollinisation est faite par des apidés comme les abeilles, les bourdons ou les guêpes.

Index des figures

Figure 1: Graphique de la distribution des articles mentionnant "honey" selon leur date de publication sur la base de données PubMed de 1884 à 2022	2
Figure 2: Graphique de la distribution des documents bibliographiques sélectionnés	2
Figure 3 : Illustration de la peinture rupestre de la Grotte de l'Araignée	3
Figure 4 : Photographie d'un bas-relief de la « Chambre des saisons » à Abou Ghorab, en Basse-Égypte)	5
Figure 5 : Photographies de ruches traditionnelles européennes en osier, paille, ou bois	7
Figure 6 : Photographie d'une scène apicole moderne et de ruches à cadres mobiles	9
Figure 7 : Graphique de la production et des importations de miel aux USA de 1987 à 2020	11
Figure 8 : Graphique de la production et des importations de miel en France de 1995 à 2020 ...	11
Figure 9 : Frise chronologique de synthèse « L'histoire des Hommes et des abeilles ».....	13
Figure 10 : Classification d' <i>Apis mellifera</i>	15
Figure 11: Arbre phylogénique d' <i>Apis mellifera</i>	15
Figure 12 : Photographies d'abeilles du genre <i>Apis</i>	16
Figure 13 : Schéma de la distribution géographique du genre <i>Apis</i>	17
Figure 14 : Tableau de la répartition géographique des variétés de l'espèce mellifera	17
Figure 15 : Tableau des avantages et des inconvénients de certaines variétés d'abeilles élevées en apiculture	18
Figure 16 : Photographie d'une abeille <i>Melipona beecheii</i>	19
Figure 17 : Représentation graphique de la composition du miel	21
Figure 18 : Liste non exhaustive des miels monofloraux récoltés en France et qualité organoleptique	22
Figure 19 : Quantité moyenne d'acide aminé dans le miel d'avocat	24
Figure 20 : Réaction chimique du glucose en acide gluconique catalysée par la glucose oxydase	27
Figure 21 : Réaction chimique du peroxyde d'hydrogène catalysée par la catalase.....	27
Figure 22 : Tableau des principaux composés phénoliques présents dans le miel et activités biologiques associées	28

Figure 23 : Composition générale du pollen	31
Figure 24 :Composition générale de la propolis	31
Figure 25 : Composition générale de la cire	32
Figure 26 : Composés principaux identifiés dans le miel de Manuka	33
Figure 27 : Liste des bactéries sensibles aux propriétés antibactériennes du miel de Manuka	34
Figure 28 : Tableau des principaux flavonoïdes présents dans le miel et mécanismes antibactériens associés.....	40
Figure 29 : Tableau des principaux acides phénoliques présents dans le miel et mécanismes antibactériens associés	41
Figure 30 : Chronologie du processus de cicatrisation	49
Figure 31 : Schéma de la phase vasculaire du processus de cicatrisation.....	50
Figure 32 : Schéma de la phase inflammatoire de la cicatrisation	50
Figure 33 : Schéma de la phase de maturation de la cicatrisation	51
Figure 34 : Schéma de synthèse du processus de cicatrisation	52
Figure 35 : Les mécanismes d'actions du peroxyde d'hydrogène sur la cicatrisation	53
Figure 36 : Tableau de synthèse des effets du miel sur les trois phases de la cicatrisation	55
Figure 37 : Tableau de synthèse des études portant sur l'efficacité du miel contre les microorganismes résistants aux antibiotiques	60
Figure 38 : Caractéristiques des produits Revamil ®	64
Figure 39 : Indications des produits Revamil ®	65
Figure 40 : La gamme MEDIHONEY ® et ses indications	65
Figure 41 : Les gammes de produits au miel de la société Advancis Medical	66
Figure 42 : La gamme de produits Melectis ®	66
Figure 43 : Photographies de la gamme de produits L-Mesitran ®	67
Figure 44 : Illustration du gel SurgihoneyRO™	68
Figure 45 : Types de lésions traitées par le Pr. Descottes au CHU de Limoges de 1984 à 2009	68
Figure 46 : Protocole de pansement au miel du CHU de Limoges	69
Figure 47 : Protocole de soins au miel employé au CHU de Bordeaux.....	70
Figure 48 : Composition du miel et indications en cosmétique	71
Figure 49 : Détails du programme « Guerlain for Bees »	72
Figure 50 : Exemple de produits de la ligne Abeille Royale de Guerlain	73
Figure 51 : Produits de la gamme Nectar de Miels de Melvita.....	74
Figure 52 : Produits de la ligne L'Elixir des Glaciers de la Maison Valmont	74
Figure 53 : Tableau des principales limites légales et conseillées du miel alimentaire	75

INTRODUCTION

Depuis l'Antiquité, le miel est utilisé par l'Homme pour ses vertus médicales et cosmétiques. Il y a plus de 6000 ans, des tribus nomades embellissaient déjà leur regard grâce à des mélanges enrichis en miel (1). Le Papyrus d'Ebers (-1500) mentionne le miel dans de nombreux remèdes dermatologiques et pour lutter contre diverses infections (2). Trois millénaires s'écoulaient jusqu'à ce que Van Ketel démontre pour la première fois les propriétés antimicrobiennes du miel (3). Son usage médical se développe, les recherches se poursuivent et le miel accompagne les soldats russes lors de la première guerre mondiale. Leurs plaies sont bandées avec du miel pour accélérer la cicatrisation et prévenir les infections (4). Les études se multiplient et corroborent les anciennes théories. Le XX^{ème} siècle est ensuite marqué par le développement fulgurant de l'industrie et notamment la découverte des antibiotiques. Les pratiques médicales évoluent, les alternatives naturelles deviennent obsolètes et tombent dans l'oubli dans les pays industrialisés occidentaux. C'est en 1984 que le miel est réintroduit dans les hôpitaux français par le Professeur Bernard Descottes, chirurgien au CHU de Limoges. Son nouveau protocole de prise en charge des plaies chirurgicales par des pansements au miel est un succès. Il montre des résultats surprenants face aux impasses thérapeutiques des prises en charge conventionnelles (5). L'activité biologique du miel est étudiée et ses mécanismes décryptés.

Aujourd'hui, la communauté scientifique s'accorde sur ses propriétés anti-inflammatoire, cicatrisante, antioxydante et antimicrobienne. Le miel représente également une opportunité pour limiter l'usage massif des antibiotiques et pour lutter contre l'émergence de bactéries multi-résistantes. La composition du miel varie au gré des régions et des années, la maîtrise de sa qualité et la reproductibilité de son processus de production deviennent des enjeux majeurs pour son usage en clinique. Au-delà des bienfaits du miel sur la peau, les consommateurs de produits cosmétiques recherchent une expérience multisensorielle et un instant de bien-être au travers de ces produits. De texture visqueuse et collante, le miel n'est pas valorisable sous sa forme brute en cosmétique et un travail de formulation est nécessaire pour offrir des sensorialités agréables.

La crise environnementale et climatique impacte fortement les populations d'insectes dans les pays développés. Si précieuses à nos écosystèmes, les abeilles se retrouvent vulnérables et les apiculteurs sont confrontés à des pertes massives de leurs colonies. Pourtant, la consommation de miel n'a jamais été aussi élevée dans le monde entraînant l'apparition de miels frauduleux, désormais bien présents sur le marché français (6).

Il est crucial de continuer à valoriser le miel et ses bienfaits auprès des professionnels de santé, et plus largement au sein de la population. La sensibilisation du public et le partage des connaissances contribuent activement à la préservation des abeilles.

« On protège ce qu'on aime, et on aime ce qu'on connaît »

Jacques Cousteau

MÉTHODOLOGIE

Une recherche exhaustive sur la base de données PubMed a été menée en utilisant comme mots clés « *honey* », « *skin* », « *wound healing* » et « *cosmetic* ». La recherche a été limitée initialement à la littérature postérieure à 2005 mais des œuvres plus anciennes ont également été considérées. Une majeure partie des données a été tirée d'articles scientifiques. Les recherches ont également inclu des thèses sélectionnées sur la base de données DUMAS. Certains ouvrages disponibles dans les bibliothèques universitaires Grenoble Alpes ont été consultés. L'ensemble des articles, revues, thèses, livres et sites consultés sont rédigés en français ou en anglais.

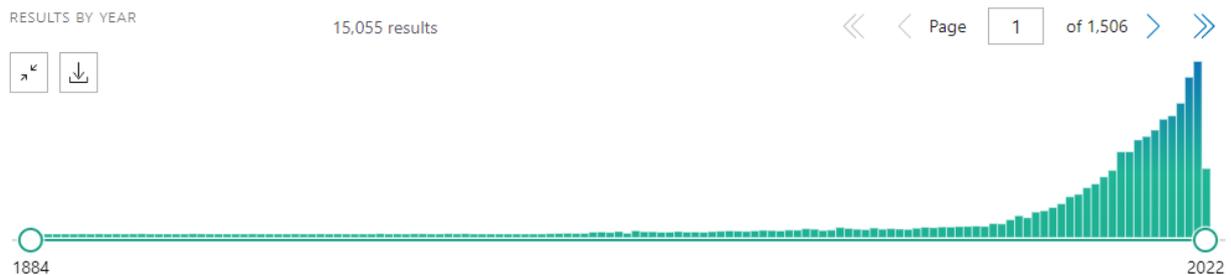
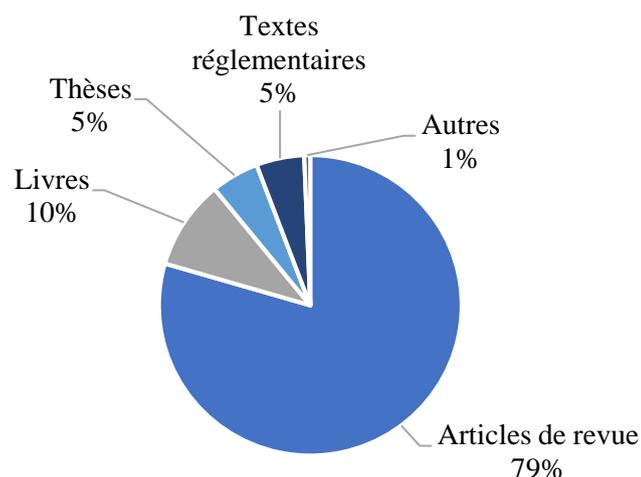


Figure 1: Graphique de la distribution des articles mentionnant "honey" selon leur date de publication sur la base de données PubMed de 1884 à 2022 (173)

Au total, 124 articles de revue, 15 livres, 8 thèses, et plusieurs textes réglementaires ont été étudiés dans le cadre de ce travail.

Distribution des documents bibliographiques sélectionnés



■ Articles de revue ■ Livres ■ Thèses ■ Textes réglementaires ■ Autres

Figure 2: Graphique de la distribution des documents bibliographiques sélectionnés

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS

I. Historique

1. L'apparition des abeilles

Amies des Hommes en tout temps et en tout lieu, on estime que les abeilles sont apparues il y a environ 185 millions d'années (7). Le plus vieux fossile retrouvé, de la famille *Melittosphecidae*, révèle la présence d'un ancêtre des abeilles au Myanmar, il y a 100 millions d'années. C'est à cette période que cette espèce se différencie des guêpes carnivores, évoluant en pollinisateurs vecteurs de pollen. Les abeilles auraient joué un rôle dans le développement rapide des Angiospermes, les plantes à fleurs. L'expansion des Angiospermes à travers le monde coïncide avec l'apparition des premières abeilles et ces deux formes de vie très différentes ont réciproquement facilité la diversification de l'autre. On peut parler de coévolution (142).

2. L'Homme et les abeilles

2.1 La Préhistoire

L'histoire de l'Homme et des abeilles débute il y a environ 10.000 ans. La fin de la dernière période glaciaire offre aux Hommes de nouvelles opportunités et marque le début de l'agriculture. L'Homme s'établit dans des zones favorables aux cultures et également propices à la survie des abeilles. C'est en Espagne, que l'on retrouve l'un des plus anciens témoignages de la rencontre de l'Homme et de l'abeille. Une peinture rupestre (- 7000 environ), représentant une scène de récolte du miel par un Homme, a été découverte dans la Grotte de l'Araignée de la région de Valence. La peinture rupestre fait appel à deux types de pigments : noir et ocre. Le pigment noir est généralement obtenu à partir de charbon de bois, et les pigments ocres sont issus d'argiles naturellement teintées de rouge selon leur teneur en oxyde de fer. L'application se faisait à l'aide de crayons d'ocre et avec des morceaux de charbon de bois. L'application à l'aide d'un pinceau végétal est probable ou possible mais n'est pas attestée (143). Une seconde peinture rupestre de la province de Castellón atteste également de cette première récolte.



Figure 3 : Illustration de la peinture rupestre de la Grotte de l'Araignée (144)

La technique représentée sur ces peintures rupestres est d'ailleurs toujours pratiquée de nos jours dans certains pays, dont le Népal. Dans les contreforts Himalayens, des hommes viennent récolter le miel sauvage de *Apis laboriosa* S. à l'aide d'échelles de bambou, suspendus dans le vide. Ces abeilles sont les plus grandes abeilles contemporaines et peuvent mesurer jusqu'à 3 cm (145). Ces instants ont été immortalisés par le photographe Renan Ozturk notamment (146).

Bien que la raison la plus évidente d'exploiter l'abeille est la production de miel, la cire d'abeille aurait été un matériau tout aussi important pour les populations préhistoriques. La cire d'abeille a été détectée dans des poteries datées de - 7000, retrouvées dans des sites archéologiques en Anatolie. Des traces chimiques de miel et de cire ont été retrouvées dans des pots en argiles en Europe, au Proche Orient et en Afrique du Nord (8). Vers - 4500, en Haute-Égypte, les tribus nomades de la culture tassienne mélangent de la malachite, du cuivre, du spath, de l'huile, de la graisse et du miel pour formuler des préparations cosmétiques pour les yeux. C'est un des premiers témoignages de l'utilisation du miel pour un usage non alimentaire (1).

2.2 L'Antiquité

L'utilisation médicale du miel s'amorce en Mésopotamie, vers - 2700. Les Sumériens et les Akkadiens développent une médecine plus empirique, détachée des croyances et des religions. La littérature médicale foisonne, conservée dans les bibliothèques sous forme de tablettes d'argile. Elles recomposent pour nous des traités de thérapeutiques ou de pronostics, et des recueils d'ordonnances : « Tu instilleras du miel et du ghee à l'intérieur de ses yeux. » (9). Les Assyriens utilisaient également du miel pour embaumer certains de leurs morts. Les morts anonymes du tumulus d'Ananauri 3 (- 2400) ont été momifiés avec du miel, comme l'attestent le pollen et les pattes d'abeilles retrouvés sur les ossements (147).

Vers - 2500, le miel est utilisé en application topique par la médecine ayurvédique. L'ancienne civilisation védique considère le miel comme l'un des cadeaux les plus remarquables de la nature à l'humanité. Selon les textes de l'Ayurvéda, le miel est recommandé pour lutter contre les troubles cutanés tels que les plaies et les brûlures (4).

Dans la « Chambre des saisons » du temple solaire du roi Niousserrê à Abou Ghorab, en Basse-Égypte, un bas-relief permet d'estimer la naissance de l'apiculture égyptienne aux alentours de - 2400. Ces premiers apiculteurs recourent à la technique de l'enfumage et les premières ruches s'apparentent alors à des paniers en osier et à des abris issus de la poterie. Les égyptiens utilisent également des ruches mobiles chargées sur des bateaux pour produire du miel grâce au butinage sur les rives changeantes du Nil (10). Le miel est associé au divin, et plus particulièrement aux larmes du Dieu soleil Rê. Liquide sucré aux reflets ambrés, il est utilisé au cours du processus de momification et pour prendre soin de la peau sous forme de pommade. Le miel est également utilisé pour de nombreux usages thérapeutiques : le papyrus d'Edwin Smith, l'un des plus anciens traités chirurgicaux connus (- 1600), décrit le traitement d'une blessure à la tête à l'aide de pansement en lin imbibé d'huile et de miel (11). Le Papyrus d'Ebers (- 1550) recense près de 877 recettes employées pour un usage thérapeutique mais également des notions d'anatomie et de physiologie. Notons que le prologue de l'ouvrage comporte plusieurs rituels de protection. Il s'agit d'invocations ou de prières à réciter avant de réaliser les soins auprès du patient. Dans cet ouvrage novateur, plus de 400 matières premières d'origine végétale, animale ou minérale sont associées

pour former des remèdes variés. Tous les hiéroglyphes égyptiens n'ont pas été traduits. Pour les égyptologues modernes, 70 à 80 % de ces ingrédients n'ont pas été identifiés. Le miel est mentionné dans les recettes à visée dermatologique, ophtalmologique, urologique et pour lutter contre diverses infections. Plusieurs galéniques sont déjà disponibles afin de s'adapter aux besoins. Il est à la fois utilisé comme vecteur et comme actif en usage interne ou externe. Il est déjà utilisé pour le traitement des plaies ouvertes (2).

« Pour nettoyer l'intérieur du corps : lait de vache 1, fruit entaillé du sycomore 1, miel 1. Ce sera broyé finement, cuit et absorbé quatre jours de suite. »

Exemple issu du papyrus Ébers, traduction de Thierry Bardinet (2)

Le papyrus VI de Chester Beatty décrit également des remèdes oraux à base de miel (12).

En Égypte, l'apiculture se développe à plus grande échelle vers - 1500. Véritable filière économique, le miel est désormais jugé selon sa qualité et sa couleur, comme l'illustre une fresque retrouvée sur la tombe du premier ministre Rekhmire à Louxor (13).

L'abeille est le symbole de la Basse-Égypte et le miel était associé au bonheur. Pendant le premier mois de leur mariage, les jeunes mariés buvaient une boisson à base de miel. Cette tradition serait à l'origine de l'expression « la lune de miel ».

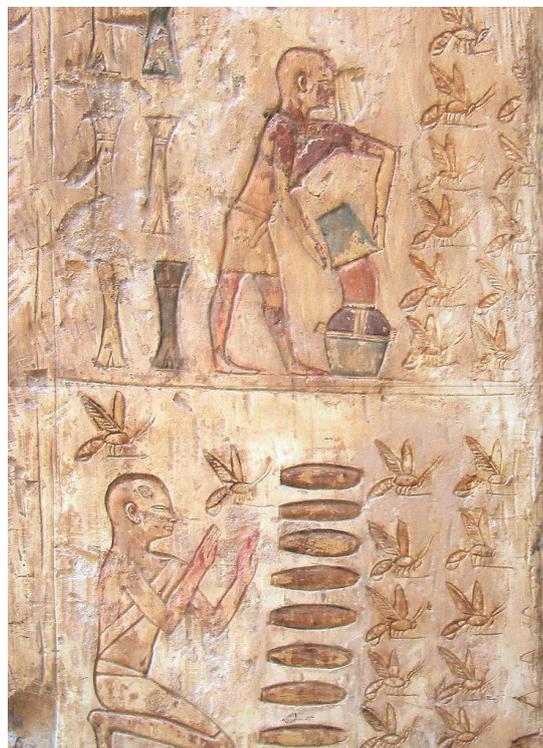


Figure 4 : Photographie d'un bas-relief de la « Chambre des saisons » à Abou Ghorab, en Basse-Égypte (148)

Vers - 1300, le peuple Hittite d'Anatolie punit les voleurs de ruches. Les lois hittites, groupe de recueils de plus de 200 sentences de justice retrouvées à Hattusa, attestent d'une forme d'apiculture par cette civilisation. Le miel est probablement dédié à la consommation et à la conservation des aliments (14).

En Inde ancienne, Sushruta (- 1200), chirurgien indien et co-auteur du traité de chirurgie *Sushruta Samhita*, l'un des textes fondateurs de la médecine ayurvédique, recommande l'application sur les plaies d'une préparation à base de miel, de beurre, d'orge et d'herbes (13).

Dans le Nord de l'Israël, une trentaine de ruches en terre crue, remontant à - 900, ont été retrouvées au sein d'un vaste rucher à Tel Rehov, une ancienne cité de vallée du Jourdain (15).

Hippocrate (- 460 à - 377 environ), médecin grec de renom, utilise le miel par voie orale pour lutter contre la fièvre et prolonger l'espérance de vie, mais également en voie topique pour le traitement des plaies et des brûlures. Le miel est cité à de nombreuses reprises dans la Collection Hippocratique (16).

Dans *Medicamina faciei feminae*, le poète romain Ovide (- 43 à 18 environ) défend l'usage des cosmétiques et propose cinq recettes de soins du visage, contenant du miel et d'autres ingrédients à base de plantes notamment (1).

3. Le Moyen Âge

En Europe, les troncs d'arbres sont aménagés pour accueillir des essaims. On parle d'apiculture forestière. Ces véritables « forêts pour abeilles », intégrant jusqu'à 500 arbres aménagés, sont entretenues par les « bigres », des agents forestiers financés par les seigneurs des terres. Les premières ruches confectionnées à partir d'écorce d'arbres ont été progressivement remplacées par des ruches en vannerie ou en paille dans le Nord de la France, la Germanie et les Flandres, par des ruches-troncs ou ruches cylindriques en liège dans les régions méditerranéennes, ou des ruches en céramique en Afrique du Nord. En l'absence de rayons amovibles, la récolte est destructive et demande de sacrifier une partie de l'essaim en coupant les rayons. Si les écrits ne manquent pas pour aider à retracer l'histoire de l'apiculture, les vestiges archéologiques de ruches sont en revanche rarissimes : la paille, l'osier ou le bois, composés principaux des ruches de l'époque, résistent mal aux aléas du climat et au passage du temps. L'emploi du miel par les apothicaires de l'époque était limité au soin de la peau et à l'embaumement, son usage était surtout alimentaire. Les rois et les seigneurs pouvaient prélever une part des essaims, des ruches et du miel dans le rucher de leurs vassaux selon le droit féodal (149).



Figure 5 : Photographies de ruches traditionnelles européennes en osier, paille, ou bois (150)

La *Schola Medica Salernitana* est la première école de médecine bâtie en Europe au IX^e siècle. Elle préconise diverses utilisations du miel : hydratant pour la peau, teinture pour les cheveux, adoucissant pour les lèvres et masque facial notamment. Un traité sur la parure corporelle, écrit au XIII^e siècle par un anonyme, décrit l'utilisation de miel mélangé avec du jus de persil, du sang de porc et du vin blanc, pour la préparation d'un conditionneur pour faire pousser les cheveux (1).

Avicenne (980 à 1037), scientifique et médecin iranien, recommande le miel comme traitement de la tuberculose (17).

En Angleterre au XI^{ème} siècle, le *Rectitudines singularum personarum* régit les droits et les devoirs des artisans anglais, dont l'apiculteur. Le métier est reconnu et encadré.

Dans de nombreux traités de médecine traditionnelle, le miel est cité pour ses propriétés cosmétiques et thérapeutiques. Selon la médecine traditionnelle chinoise, le miel prévient l'apparition des cicatrices, atténue les taches et améliore l'apparence de la peau. Dans la médecine traditionnelle arabe, le miel est utilisé pour lutter contre les infections fongiques de la peau. En Inde, le miel est mélangé avec de la farine de riz et du jaune d'œuf pour lisser la peau et éliminer les taches du visage. En Lituanie, le miel s'applique en cataplasmes contre les furoncles et les abcès. Au Pakistan, le miel est mélangé à diverses plantes pour lisser la peau, protéger les paupières et traiter les taches de pigmentation de la peau. Dans la région des Balkans, des baumes connus sous le nom de « mehlems » sont préparés en mélangeant des plantes fraîches avec des résines de conifères, du saindoux, de l'huile d'olive et du miel pour soigner la peau (1).

4. L'époque moderne

Au cours du XV^{ème} siècle, époque de la Renaissance italienne, les femmes de Venise raffolent des colorations capillaires. Nuance rare et recherchée, le blond vénitien est adopté par les femmes de la haute société Vénitienne. Parmi les techniques de coloration, on retrouve une formule de lotion à base d'alun, de soufre et de miel, pour obtenir des nuances dorées (1).

Au XVI^{ème} siècle, la civilisation Maya possède de vastes ruchers constitués de 1.000 à 2.000 ruches. Les apiculteurs mayas sont capables de diviser leurs colonies pour accroître le nombre de ruches, conduisant au développement d'un commerce fleurissant autour du miel des abeilles du genre *Melipona* I. Ces abeilles autochtones ne possèdent pas de dard et présentent une organisation du rucher différente des abeilles européennes. Les récits des explorateurs espagnols, qui découvrirent le Yucatán à cette époque, attestent de ce savoir-faire maya (15). Importée par les Européens au XVII^{ème} siècle, l'abeille *Apis mellifera* L. colonise progressivement ce nouveau territoire.

En 1586, Luis Mendez de Torres publie « Tratado breve de la cultivación y cura de las colmenas », un traité d'apiculture qui affirme pour la première fois que l'abeille maîtresse de la ruche est une reine, et non un roi (18). À la même époque, Olivier de Serres, agronome français, étudie l'apiculture et expérimente de nouvelles pratiques pour en améliorer le rendement. Il est notamment l'auteur du traité Théâtre d'Agriculture (19).

Deux manuscrits du XVII^e siècle provenant des archives de Nantes rapportent diverses formes galéniques contenant du miel et de la cire d'abeille à usage externe en thérapeutique et en esthétique (3).

C'est au XIX^{ème} siècle que le cadre mobile est inventé, révolutionnant les pratiques apicoles. La récolte du miel n'est plus destructive de la ruche. C'est le point de départ de l'agriculture moderne. On attribue cette invention à François Huber (1792), naturaliste Suisse, et également à l'apiculteur ukrainien Petro Prokopovych (1806). En 1851, Lorenzo Lorraine Langstroth découvre le *bee space*, la distance idéale entre les cadres de la ruche et ses murs pour éviter le colmatage de ces espaces par les abeilles. C'est l'âge d'or de l'apiculture. Les récoltes augmentent, et plusieurs ouvrages traitant de l'apiculture sont publiés. Le prix Carcenac est créé et valorise les enseignants d'apiculture. De nombreuses innovations et l'enrichissement des connaissances sur les abeilles ont conduit les techniques d'apicultures aux méthodes actuelles (22).



Figure 6 : Photographie d'une scène apicole moderne et de ruches à cadres mobiles (151)

En 1892, Van Ketel démontre les propriétés antibactériennes du miel (3). Au cours de la première guerre mondiale, les plaies sont bandées avec du miel pour accélérer le cicatrisation et prévenir les infections en Russie (4).

Une étude menée par Paula De Vos en 2012 s'intéresse aux produits naturels utilisés dans les médecines traditionnelles européenne et méditerranéenne. Cette étude utilise douze textes médicaux, datés du V^{ème} siècle av. J-C. au XIX^{ème} siècle :

- *Corpus Hippocraticum*
- *De Materia Medica*
- *De Medicina*, Livre 5
- *De Simplicium Medicamentorum Facultatibus*
- *De Re Medica Libri Septem*, Livre 7
- *Liber de Simplici medicina*
- *Circa Instans*
- *Liber pandectarum medicinae*
- *Compendium aromatariorum*
- *De succedaneis medicamentis*
- *Palestra Pharmaceutica Chymico-Galenica*
- Pharmacopée espagnole (1865)

Paula De Vos compile ainsi une liste des simples les plus couramment citées dans la médecine traditionnelle européenne et relève la présence du miel dans 9 des 12 textes sélectionnés. À titre de comparaison, *Piper nigrum* L. est cité dans l'ensemble de ces 12 textes et *Cannabis sativa* L. est cité dans 4 de ces textes (20).

5. L'époque contemporaine

Aujourd'hui, les abeilles peuplent tous les continents, hormis l'Antarctique. Elles prospèrent dans nos milieux urbains ainsi qu'au-delà du cercle polaire où elles butinent une surabondance de fleurs saisonnières. Les 20.000 espèces d'abeilles présentent des caractéristiques uniques et des comportements d'une diversité étonnante. En dehors du miel et des autres produits de la ruche, les abeilles demeurent indispensables à l'humanité par leur rôle primordial dans la pollinisation des arbres fruitiers et des légumes, piliers de notre alimentation. Dans les comtés californiens, c'est plus d'un million de ruches qui assure la pollinisation des amandiers de la région. Il existe environ 130 espèces végétales cultivées par l'Homme dépendantes de la pollinisation des abeilles, et ce dans tous les pays du monde. En 2000, on estime que les abeilles ont participé à l'économie mondiale à hauteur de 153 milliards d'euros annuels (21).

Abeilles et fleurs sont indissociables. Bénéfique à la biodiversité végétale, cette relation inter-espèce participe désormais à la survie et à l'évolution de plus de 80% des espèces de plantes à fleurs. Les abeilles interviennent ainsi dans la pollinisation de plus de 200.000 espèces de plantes à fleurs, qualifiée de mellitophiles. Elles ont permis la reproduction sexuée des plantes dans des environnements où le vent fait défaut comme vecteur, telles les zones tropicales humides qui sont devenues des biomes riches en biodiversité. Pourtant, la population d'abeilles ne cesse de chuter depuis les années 1980. En Chine, certaines cultures sont désormais pollinisées à la main, faute d'insectes pollinisateurs. Depuis une vingtaine d'années, les apiculteurs occidentaux constatent que les reines sont fécondes deux ans, au lieu de trois à quatre ans. D'autres phénomènes liés à la reine sont observés : arrêt brutal de ponte, fécondation insuffisante. Cette dégradation de la qualité des reines est inquiétante et soulève des questions concernant la fertilité des faux bourdons et des impacts environnementaux sur ces derniers (22).

Devenu denrée rare, le miel n'échappe pas aux fraudes qui déstabilisent les prix et dégradent la confiance des consommateurs. Dès le XX^{ème} siècle, le miel est coupé avec du sucre pour augmenter le volume, ou enrichi en matériaux inertes pour donner du poids au fût de miel. De nos jours, on rencontre trois types de fraudes :

- L'ajout de sucre
- Le recyclage de miel dégradé
- Les fausses appellations (6).

En 2020, la production mondiale de miel est d'environ 1,8 million de tonnes. La Chine, la Turquie, l'Argentine, l'Ukraine, le Mexique et les États-Unis sont les principaux producteurs de miel et le miel chinois représente 25% du marché mondial. En Europe et aux USA, les productions nationales de miel tendent à diminuer depuis les années 80. Les importations augmentent pour répondre au besoin croissant. En France, la mortalité observée des colonies est aujourd'hui de 30% en moyenne et peut atteindre 80% dans certains secteurs (152).

L'importation d'abeilles dans de nouvelles zones géographiques impacte la flore et la faune locale et peut perturber l'équilibre de l'écosystème. Les abeilles sauvages autochtones peuvent se retrouver face à une nouvelle concurrence et décliner.

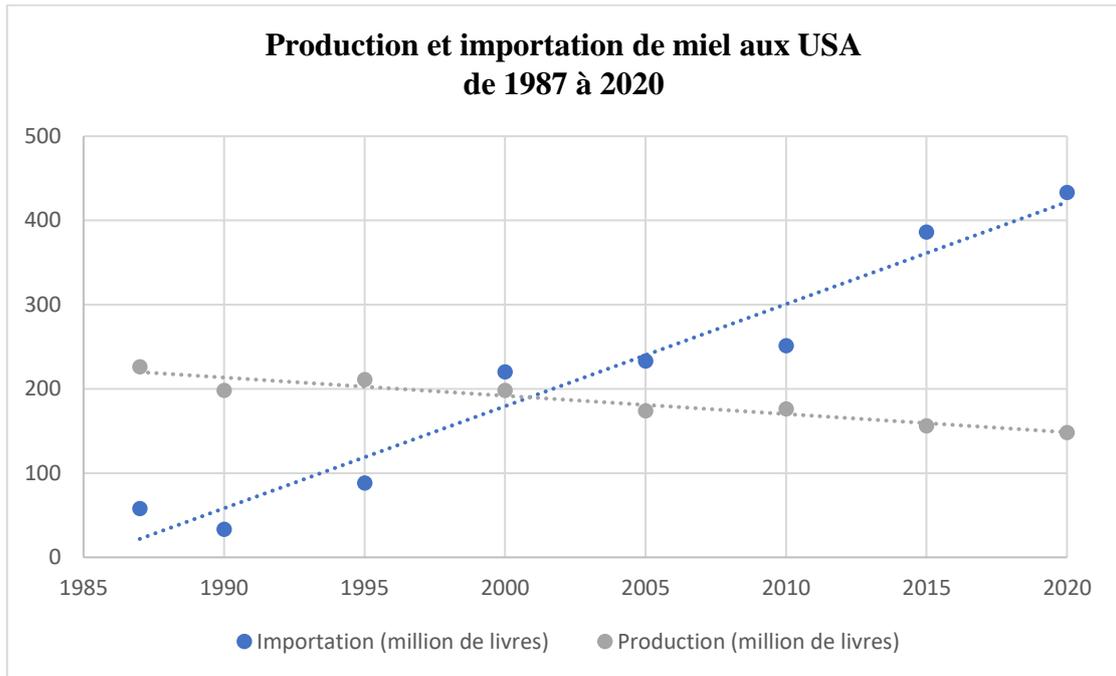


Figure 7 : Graphique de la production et des importations de miel aux USA de 1987 à 2020 (153)

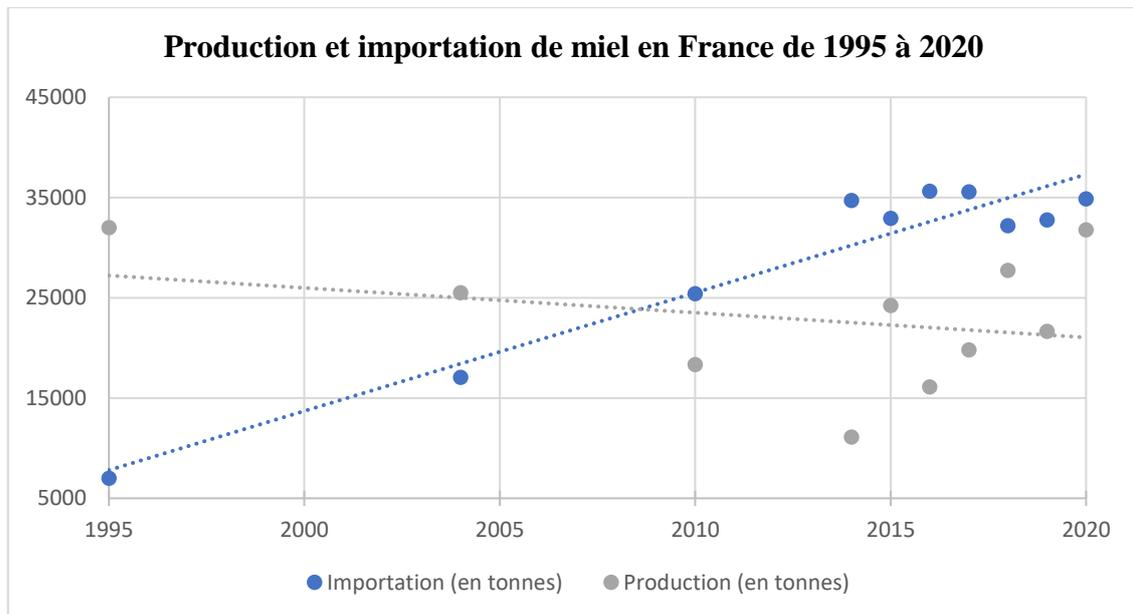


Figure 8 : Graphique de la production et des importations de miel en France de 1995 à 2020 (154)

La France se fournit auprès d'une dizaine de pays, mais quatre partenaires historiques représentent 65 % des volumes importés en 2019 : l'Ukraine, l'Espagne, l'Allemagne et l'Argentine. Près de 2.500 tonnes de miel sont exploitées par des industries non alimentaires (cosmétique, beauté, hygiène, pharmacie, santé), dont 100 tonnes utilisées par l'industrie pharmaceutique (22).

Réchauffement climatique, diminution de la biodiversité, émergence d'épidémies ou de parasites et introduction de prédateurs fragilisent les populations d'abeilles sur l'ensemble des continents. Indispensables pour assurer notre système agricole moderne, les abeilles sont aujourd'hui fragilisées. Certaines denrées alimentaires dépendantes des abeilles ont vu leur prix augmenter, notamment dans le cas des amandes. La valorisation de ces insectes et de leurs produits est nécessaire pour sensibiliser le grand public et les industriels à leur préservation. Le miel est également utilisé dans notre médecine moderne pour ses propriétés thérapeutiques, appuyées par des études scientifiques qui en révèlent les mécanismes. Le miel a d'ailleurs été réintroduit en 1984 dans les hôpitaux français par le Pr. Bernard Descottes, chef du service Chirurgie viscérale et Transplantation du CHU de Limoges (5).

Pour préserver la richesse du monde apicole en France, l'Union Nationale de l'Apiculture Française (UNAF) a lancé en 2005 le programme national « L'abeille, sentinelle de l'environnement ». Depuis lors, des partenaires divers (régions, départements, entreprises privées, villes) ont signé la Charte et soutenu de nombreuses actions en faveur de la sauvegarde de l'abeille.

« Les objectifs de ce programme à but non-lucratif sont nombreux et répondent à des problématiques sociétales majeures :

- La disparition massive des abeilles et des insectes pollinisateurs en France et dans le monde
- L'urgente nécessité de sauvegarder la biodiversité végétale et plus largement notre environnement
- L'indispensable évolution vers une agriculture durable et raisonnable
- La préservation du lien Homme-nature et l'information du public » (155).

Une initiative nationale qui trouve écho dans de nombreux projets en France, mais également à l'international. L'abeille est un pilier essentiel pour la préservation des écosystèmes et joue un rôle crucial dans certaines activités commerciales et sociétales. Un enjeu mondial qui touche des acteurs variés, des consommateurs aux industriels, des industries cosmétiques aux géants de l'agroalimentaire. Sans oublier le secteur pharmaceutique et médical.

L'HISTOIRE DES HOMMES ET DES ABEILLES

LES DATES MARQUANTES : SYNTHÈSE



Figure 9 : Frise chronologique de synthèse « L'histoire des Hommes et des abeilles »

II. Définitions

1. Le miel

À l'échelle internationale, le miel est défini par la norme CXS 12-19811 du *Codex alimentarius* : « Le miel est la substance naturelle sucrée produite par les abeilles *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou à partir de sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou à partir d'excrétions d'insectes butineurs laissées sur les parties vivantes de plantes, que les abeilles butinent, transforment en les combinant avec des substances spécifiques qu'elles secrètent elles-mêmes, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et mûrir dans les rayons de la ruche. » (23).

À l'échelle européenne, le miel est défini par la directive n°2001/11, retranscrite dans le droit français avec le décret 2003-587.

La pharmacopée européenne nous offre également une définition du miel : « 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. » (24).

Le miel se définit par son mode de production et non par sa composition. Ces définitions limitent l'appellation de « miel » à la substance produite par une abeille spécifique : *Apis mellifera*.

III. L'abeille

1. Le genre *Apis*

La classification des espèces vivantes repose sur une hiérarchie fixe de catégories, définie de la façon suivante :

Domaine → Règne → Embranchement → Classe → Ordre → Famille → Genre → Espèce

Le genre *Apis* comprend 9 espèces différentes : *Apis mellifera* L., *Apis cerana* F., *Apis koschevnikovi* E., *Apis florea* F., *Apis laboriosa* S., *Apis dorsata* F., *Apis andreniformis* S., *Apis nigrocincta* S., *Apis nuluensis* T. et al. Parmi ces abeilles, la plus connue et la plus étudiée est *Apis mellifera*, seule espèce capable de produire du miel selon les différentes définitions. Il existe de nombreuses sous espèces d'*Apis mellifera*, largement élevées en apiculture.

Apis cerana, *Apis dorsata*, *Apis florea*, *Apis laboriosa* et *Apis koschevnikovi* sont en mesure de produire une substance apparentée au miel.

L'abeille *Apis mellifera*, citée dans les définitions précédentes, est une espèce spécifique du genre *Apis* L.:

Domaine	Eucaryotes
Règne	Animal
Embranchement	Arthropodes
Classe	Insectes
Ordre	Hyménoptères
Famille	Apidés
Genre	<i>Apis</i>
Espèce	<i>mellifera</i>

Figure 10 : Classification d'*Apis mellifera* (22)

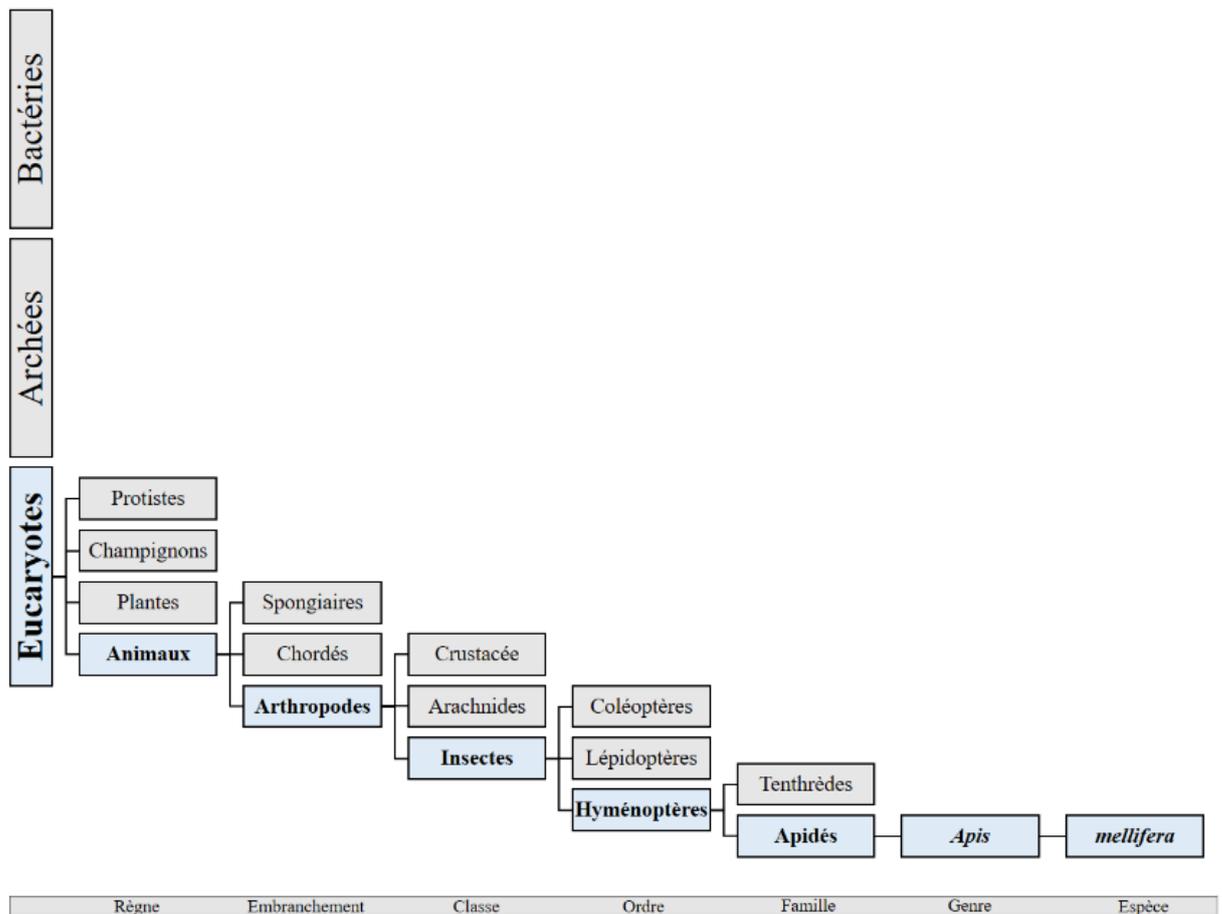


Figure 11: Arbre phylogénique d'*Apis mellifera* (22)



Apis mellifera



Apis cerana



Apis Koschevnikovi



Apis florea



A. laboriosa



Apis dorsata



Apis andreniformis

Figure 12 : Photographies d'abeilles du genre Apis (151)

La majorité des abeilles à miel sont originaires d'Asie. Le genre *Apis* L. s'est adapté aux nombreux biomes de notre planète et se retrouve désormais sur l'ensemble des continents, excepté en Antarctique. L'espèce *Apis mellifera* L. est la plus répandue.

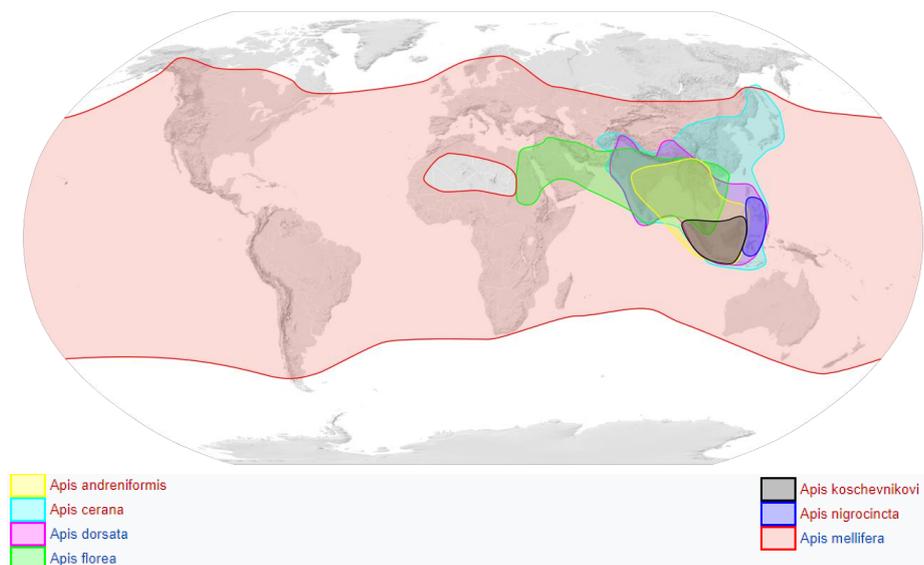


Figure 13 : Schéma de la distribution géographique du genre *Apis* (156)

1.1. L'espèce *Apis mellifera*

Originaires d'Afrique, les ancêtres d'*Apis mellifera* se sont disséminées en Europe et en Asie au cours de deux vagues migratoires. L'abeille présente une forte diversité génétique, grâce au phénomène de polyandrie notamment. Cet avantage adaptatif favorise l'émergence de processus coopératifs efficaces, indispensables pour la survie de la colonie (25). L'espèce *Apis mellifera* est composée de nombreuses variétés distinctes, réparties dans des zones géographiques spécifiques :

EUROPE	MOYENT- ORIENT ET ASIE	AFRIQUE
<i>A. mellifera</i> var. <i>ligustica</i> S.	<i>A. mellifera</i> var. <i>macedonica</i> R.	<i>A. mellifera</i> var. <i>scutellata</i> L.
<i>A. mellifera</i> var. <i>carnica</i> P.	<i>A. mellifera</i> var. <i>meda</i> S.	<i>A. mellifera</i> var. <i>capensis</i> E.
<i>A. mellifera</i> var. <i>caucasica</i> P.	<i>A. mellifera</i> var. <i>remipes</i> G.	<i>A. mellifera</i> var. <i>monticola</i> Smith
<i>A. mellifera</i> var. <i>mellifera</i> L.	<i>A. mellifera</i> var. <i>anatolica</i> M.	<i>A. mellifera</i> var. <i>sahariensis</i> B.
<i>A. mellifera</i> var. <i>remipes</i> G.	<i>A. mellifera</i> var. <i>syriaca</i> S.	<i>A. mellifera</i> var. <i>intermissa</i> B.-R.
<i>A. mellifera</i> var. <i>iberiensis</i> E.	<i>A. mellifera</i> var. <i>pomonella</i> S. et al	<i>A. mellifera</i> var. <i>adansonii</i> L.
<i>A. mellifera</i> var. <i>cecropia</i> K.		<i>A. mellifera</i> var. <i>unicolor</i> L.
<i>A. mellifera</i> var. <i>cypria</i> P.		<i>A. mellifera</i> var. <i>lamarckii</i> C.
<i>A. mellifera</i> var. <i>ruttneri</i> S. et al		<i>A. mellifera</i> var. <i>litorea</i> S.
<i>A. mellifera</i> var. <i>siciliana</i> G.		<i>A. mellifera</i> var. <i>jemenitica</i> R.

Figure 14 : Tableau de la répartition géographique des variétés de l'espèce *Apis mellifera* (22)

Afin de distinguer ces différentes variétés, une analyse biométrique peut être mise en œuvre. Elle repose sur l'observation de caractères morphologiques (pilosité abdominale, coloration de l'abdomen, longueur de la langue). Les résultats sont ensuite comparés aux grilles de références établies par Ruttner (26).

Les variétés d'*Apis mellifera* ont acquis des caractéristiques écologiques et comportementales appropriées à leurs écosystèmes. Chacune de ces variétés présente des avantages et des inconvénients pour les apiculteurs. En voici quelques exemples :

VARIÉTÉ	AVANTAGES	INCONVENIENTS
<i>A. mellifera</i> var. <i>mellifera</i>	Peu essaimeuse Résistante à l'hiver Développement rapide Longévité	Agressive* Langue courte (pas de butinage de fleurs profondes) Tenue en cadre moyenne Production de miel moyenne Sensible aux maladies du couvain
<i>A. mellifera</i> var. <i>carnica</i>	Docile* Langue longue Résistante à l'hiver Développement rapide Consommation faible Résistante aux maladies du couvain Propolise peu	Essaimeuse Peu de construction de rayons Sensible à la nosérose et l'acariose
<i>A. mellifera</i> var. <i>caucasica</i>	Docile* Langue longue Résistante hiver Faible tendance à l'essaimage Bonne tenue de cadre Bonne base pour hybridation	Propolise beaucoup Sensible à la nosérose et l'ascariose Développement moindre
<i>A. mellifera</i> var. <i>ligustica</i>	Très docile* Propolise peu Développement rapide Faible tendance essaimage Bonne capacité d'élevage Bonne tenue au cadre Bonne base pour hybridation	Sensible au pillage Consommation hivernale importante Développement fort du couvain

*L'agressivité des abeilles est mesurée en établissant des comparaisons entre races. Il s'agit du seuil de réponse comportemental de la colonie lorsqu'elle se sent agressée. Ce seuil est finalisé par l'attaque de l'ennemi.

Figure 15 : Tableau des avantages et des inconvénients de certaines variétés d'abeilles élevées en apiculture (22)

Les apiculteurs sélectionnent les variétés les plus appropriées selon le climat, les maladies présentes, l'agressivité des abeilles, la tendance à l'essaimage, la tenue sur cadre, la production de miel, leur capacité hygiéniste. Selon les fleurs ciblées par l'apiculteur, certaines variétés d'abeilles seront plus adaptées (ex : longueur de langue). Pour aller plus loin, l'hybridation entre différentes variétés est possible mais la sélection intensive peut conduire à un appauvrissement de la génétique

des populations. Les variétés hybrides peuvent également représenter une concurrence avec les espèces endémiques ou s'hybrider avec ces dernières.

Les variétés les plus fréquemment employées en apiculture sont les suivantes : *A. mellifera* var. *ligustica*, *A. mellifera* var. *carnica*, *A. mellifera* var. *mellifera*, *A. mellifera* var. *caucasica*, *Apis mellifera* var. *Bukfast* K.

La famille *Apidae* comporte de nombreuses abeilles très différentes du genre *Apis*. Ainsi, les genres *Melipona* et *Trigona* C. regroupent des espèces d'abeilles dépourvues de dards.

2. Le genre *Melipona*

Les indiens d'Amérique produisaient une substance sucrée apparentée au miel, issue d'abeilles sans dard, les mélipones. Au cours de leur évolution, leur dard s'est atrophié et leur comportement est désormais dénué d'agressivité. Le codex *Tro-Cortesianus*, préservé dans les archives du musée des Amériques de Madrid, offre un témoignage de la place de l'abeille dans la société Maya. En effet, le Dieu Maya, appelé Ah-Muzen-Cab, dieu de la vie et de la médecine, est également le père des abeilles. Au XVIème siècle, les conquistadors rencontrent les populations Mayas et soulignent l'importance de l'apiculture au sein de cette civilisation. Ils décrivent des marchés fleurissant à Mexico, où de nombreux miels étaient vendus pour leurs arômes particuliers et parfois, pour de potentielles propriétés thérapeutiques. Le miel possède une dimension sacrée chez les mayas. Seuls les prêtres pouvaient le récolter et les femmes étaient exclues de l'apiculture. Curieux paradoxe lorsque l'on sait que les ruches sont composées majoritairement d'individus féminins.

Les études génétiques menées sur les populations d'abeilles de Cuba, *Melipona beecheii* B., démontrent un lien de parenté avec l'abeille sacrée des Mayas. Le genre *Melipona* représente 500 espèces différentes. Au-delà des distinctions morphologiques, l'abeille mélipone présente une organisation de sa ruche singulière : rayons de couvains horizontaux, miel stocké en jarres, stockage de pollen en attente de fermentation. Également, la jeune abeille destinée à devenir reine n'est pas nourrie à base de gelée royale. L'essaim peut contenir jusqu'à 25% de princesses qui œuvrent au côté des ouvrières. Ces caractéristiques comportementales sont uniques.



Figure 16 : Photographie d'une abeille *Melipona beecheii* (157)

L'effondrement de la société Maya a conduit au déclin des abeilles mélipones. Elles connaissent désormais un nouvel âge d'Or en Amérique du Sud grâce à leur comportement docile. Leur élevage est réalisé à l'aide de techniques plus ou moins rudimentaires, conduisant à une productivité variable. Le miel prélevé dans les jarres contient jusqu'à 34% d'eau. Sa composition singulière rend sa conservation très limitée dans le temps (27).

Bien que non inclus dans la définition du miel, le « miel » d'abeilles mélipones sera également étudié en partie II de ce travail. Les données reliées au genre Melipona seront encadrées en fin de section.

IV. La production du miel

La production du miel commence par le butinage de l'abeille et le recueil du substrat sucré : le nectar floral, composé de 20 à 80% de sucres. La nature des sucres dépend de l'espèce florale (Fructose / glucose ou Saccharose ou Fructose / glucose / saccharose). Le nectar contient également des vitamines, des arômes et des pigments qui vont directement influencer les caractéristiques organoleptiques du miel. Le miel peut également provenir d'un autre substrat : le miellat, une sécrétion d'insectes composée de sucres divers (erlose et mélizitose notamment).

L'abeille butineuse passe de fleur en fleur et recueille le nectar dans son jabot, dont la nature dépend des fleurs butinées. Associées à ces sucres, on retrouve également de la salive et d'autres sécrétions glandulaires. À ce stade, le mélange contient plus de 50% d'eau. De retour à la ruche, l'abeille butineuse transmet le contenu de son jabot à une ouvrière par régurgitation successive. Ce transfert s'opère par trophallaxie et se répète jusqu'à ce que le mélange atteigne 18% d'humidité. Il prend alors l'appellation de « miel ». L'atmosphère de la ruche, finement régulée par la colonie, permet de diminuer progressivement la teneur en eau du mélange. Les abeilles maintiennent la température de la ruche à 34 - 35°C et régule l'humidité relative entre 50 et 70%. Le miel est entreposé dans les rayons qui sont ensuite fermés par un opercule lorsqu'ils ont été entièrement remplis (22).

V. La composition du miel

La composition du miel est complexe et variée, issue d'un processus aux multiples facteurs. On peut ainsi identifier jusqu'à 200 substances différentes dans un seul miel. Ainsi, les compositions qualitative et quantitative des constituants du miel varient selon la nature de la flore environnante, des conditions climatiques, de la localisation de la ruche, de la variété des abeilles, et de l'état de santé de ces dernières entre autres. Majoritairement composé de sucres (trisaccharides, maltose, saccharose, glucose et fructose), le miel regroupe de nombreux autres éléments.

**Composition d'un miel polyfloral
(moyenne sur 490 miels)**

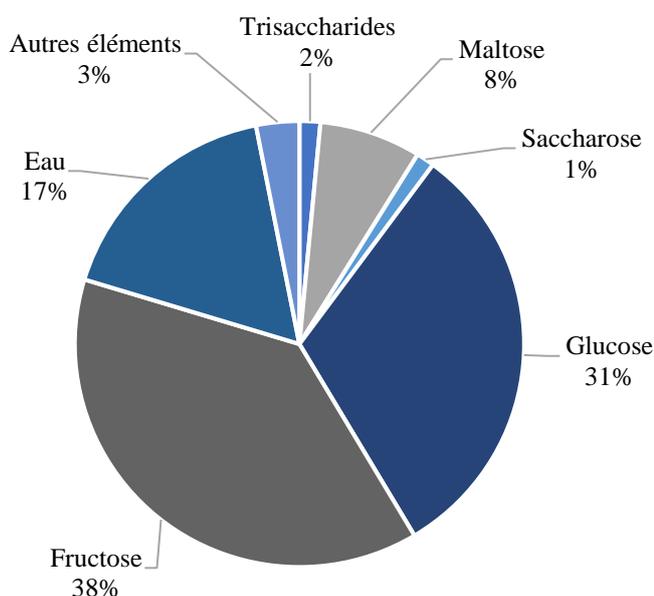


Figure 17 : Représentation graphique de la composition du miel (22)

1. Les miels monofloraux et polyfloraux

1.1. Définitions

Les miels monofloraux : miels élaborés à partir du nectar et / ou du miellat d'une espèce végétale unique ou prépondérante*.

Exemples : Miel de thym, miel d'acacia, miel de Manuka.

**Les possibilités de contrôle des zones de butinage des abeilles sont limitées. L'apiculteur doit positionner ses ruches à proximité des plantes mellifères d'intérêt afin d'inciter les abeilles à les butiner.*

Les miels polyfloraux : miels élaborés à partir du nectar et / ou de miellat de plusieurs espèces végétales dont la floraison a lieu en même temps.

Exemples : Miel de forêt, miel de montagne, miel de garrigue, miel de la Guadeloupe.

2. Généralités

Les caractéristiques chimiques et organoleptiques du miel sont dépendantes de son origine florale.

Origine florale	Couleur	Texture	Arome	Période de récolte*
ACACIA	Limpide, jaune très pâle	Limpide	Suave, doux, sans acidité, Très délicat, floral	Avril à Juillet
ARBOUSIER	Marron foncé à marron claire selon la cristallisation	Limpide à crémeuse	Amertume puissante	Novembre
AUBEPINE	Jaune pâle à ambre	Onctueuse	Suave et fruité, discret	Avril à Mai
BOURDAINE	Ambré	Liquide	Fruité, boisé, subtil	Juillet
BRUYERE BLANCHE	Brun clair à foncé	Onctueuse, crémeuse	Boisé, caramel	Juillet à Septembre
BRUYERE CALLUNE	Ambrée, qui tire sur le rouge	Gélatineuse, visqueuse	Fort et prononcé, amertume	NA
BRUYERE ERICA	Sombre, marron foncé	Crémeuse	Prononcé, boisé, amertume	Juillet à Aout
CERISIER	Légèrement ambrée, tire sur le rouge	Fluide	Fruité, doux	
CHATAIGNIERS	Ambrée, jaune foncé à noir	Liquide	Boisée, corsée, amère	Juillet
CHENE	Foncé à noir	Onctueuse, ferme	Mentholé, fruité, boisé, réglisse	Juillet
CLEMENTINIER	Très clair, irisé, doré	Fluide, liquide	Discret, délicat, frais, fruité, légèrement acide, agrume	Mai
COLZA	Très clair, voir blanc	Fluide	Florale, moutarde	Mai
EUCALYPTUS	Jaune pâle à brun foncé, reflet vert	Crémeuse	Mentholé, caramel	NA
FRAMBOISIER	Jaune pâle, ambré clair à orangé	Liquide	Floral	Juillet
HOUX	Cuivré	Crémeuse	Boisé	Juin à Juillet
LAVANDE	Claire, dorée	Onctueuse	Délicat, fruité	Juillet
LIERRE	Ambré	Crémeuse	Floral, amertume	Septembre à Octobre
LUZERNE	Jaune clair	Onctueuse	Léger, fruité	Mai à Septembre
METCALFA	Brun foncé à noir	Fluide	Intense, suave	Juillet à Aout
PISSENLIT	Jaune vif	Crémeuse	Suave, doux	Mai
RHODODENDRON	Jaune vif à beige	Crémeuse	Fruité, notes d'agrumes	Juillet
ROMARIN	Beige, doré	Crémeuse	Végétal, délicat	Mai
RONCE	Rousse, ambrée.	Crémeuse	Fruité, boisé	Juillet à Septembre
SAPIN	Foncée, presque noire	Fluide	Boisé, résineux	Juillet
SARRASIN	Brune intense	Onctueuse	Puissant, boisé, caramel	Aout à Septembre
SAULE	Jaune à brun clair	NA	Floral, boisé	Avril
THYM	Ambrée à brun	Crémeuse	Fruité, suave	Mai à Juin
TILLEUL	Ambrée claire	Crémeuse	Fruité, léger	Juillet
TOURNESOL	Jaune vif	Crémeuse	Léger	Aout
TREFLE	Blanc à gris pâle	Crémeuse	Délicat, floral	Mai à Juillet

*La récolte du miel est dépendante de la période de floraison des plantes, soumises aux aléas météorologiques. La période de récolte du miel peut donc varier d'une année à l'autre.

Figure 18 : Liste non exhaustive des miels monofloraux récoltés en France et qualité organoleptique (28)

3. La composition qualitative et quantitative du miel

3.1 Eau

Proportion : $\leq 18\%$

Le taux d'humidité conditionne la conservation du miel. Ainsi, un taux compris entre 17 et 18% permet de préserver la qualité du miel et prévient sa fermentation.

3.2 Glucides

Proportion : de 78% à 80%

- **Monosaccharides** : fructose, glucose, rhamnose
- **Disaccharides** : maltose, saccharose, tréhalose, isomaltose, Isomaltulose, maltulose, mélibiose, nigerose
- **Polysaccharides** : mélézitose, erlose, raffinose, kojibiose, dextrantiose, maltotétraose, maltotriose (29)(30).

Le rapport entre le fructose et le glucose influence la fluidité du miel et sa cristallisation. La dégradation du fructose au cours du temps produit un produit secondaire, l'hydroxyméthylfurfural (HMF). Cette molécule est utilisée comme indicateur de qualité du miel.

3.3 Lipides

Proportion : $< 0,1\%$

Les lipides proviennent de résidus de cire d'abeille, sous forme de triglycérides et d'acide gras (acide octadécanoïque).

3.4 Protéines

Proportion : $< 1\%$

Les protéines proviennent de résidus de pollens.

- **Acide aminés (AA)** : acide glutamique, arginine, cystéine, proline, trypsine, histidine, alanine, glycine, méthionine, tyrosine (7,8 à 263,9 mg/kg), phénylalanine (9,5 à 64,1 mg/kg)
- **Peptides** : Peptones, albumines, globulines, nucléoprotéine, defensine-1
- **Protéines** :
 - **Enzymes** : alpha-amylase, beta-amylase, glucose invertase, glucose oxydase, catalase, phosphatase, peroxydase, lysozyme (22)(30).

Le miel est un produit vivant qui évolue et se dégrade avec le temps. Les différentes enzymes restent actives et leur activité dépend de la quantité de substrat, de la température et de la présence d'un éventuel catalyseur. Certaines de ces protéines sont thermolabiles. Pour les miels de qualité médicale, la stérilisation par rayonnement doit être privilégiée afin de limiter l'échauffement du produit et la dégradation des protéines. Si le miel est chauffé au cours de son processus de production, il perd sa désignation de miel.

La proline est l'acide aminé prédominant dans le miel et représente 50 à 80% des AA totaux.

Acide aminé	Concentration (mg/100g)
Acide aspartique	0,18
Asparagine	0,42
Acide glutamique	4,41
Glutamine	3,15
Serine	9,19
Glycine	17,65
Alanine	5,90
Arginine	3,03
Proline	42,16
Valine	2,84
Méthionine	0,03
Isoleucine	0,83
Leucine	0,97
Phénylalanine	2,98
Hydroxyproline	0,34
Thréonine	13,20
Lysine	0,31
Histidine	11,62
Tyrosine	2,74

Figure 19 : Quantité moyenne d'acide aminé dans le miel d'avocat (31)

Certaines protéines du miel possèdent des propriétés remarquables, avec notamment la défensine-1 d'abeille, le lysozyme ou la glucose oxydase.

a. Défensine-1 d'abeille

Proportion : de 0,04 à 5,17 µg / 100 g (32)

La défensine-1 de l'abeille est un peptide antimicrobien (AMP). Elle a été identifiée dans l'hémolymphe de l'abeille, le système sanguin de l'abeille, et les glandes hypopharyngées. C'est l'un des quatre AMP de l'abeille : l'apidaécine, l'abaécine, l'hyménoptacine et la défensine-1. Ils participent à la réponse immunitaire innée chez l'abeille (33).

La défensine-1 est sécrétée par les glandes hypopharyngiennes des abeilles et incorporée directement dans le miel. Sa présence dans le miel n'a pas encore été systématiquement étudiée et des données quantitatives étendues sur ce peptide n'ont pas encore été établies. La défensine-1 a été détectée dans le miel de Manuka et dans un miel d'eucalyptus d'Équateur. La teneur en défensine-1 est variable parmi les variétés de miel ayant des sources florales similaires, mais des origines géographiques différentes. La teneur en défensine-1 pourrait être liée à la diversité génétique des abeilles. Ce peptide est présent dans le miel de qualité médicale Revamil® (34).

La défensine-1 de l'abeille possède une activité antimicrobienne (*voir Partie II*).

b. Glucose oxydase

La glucose oxydase est une enzyme permettant la production de peroxyde d'hydrogène dans certaines conditions. Elle participe à l'activité bactéricide du miel (*voir Partie II*) (29).

3.5 Nucléosides

Constitués d'une base nucléique liée par une liaison glycosidique à un résidu pentose, les nucléosides permettent la formation des nucléotides, monomères constitutifs des acides nucléiques (ADN et ARN).

- **Bases nucléiques et dérivés** : Adénine (8,9 à 18,4 mg/kg), xanthine (1,2 à 3,3 mg/kg)
- **Ribonucléosides** : Uridine (17,5 à 263,9 mg/kg), guanosine (2,0 à 4,1 mg/kg)

Les quantités varient significativement entre les différents types de miel. Par exemple, le miel de canola contient une quantité plus faible d'uridine ($17,5 \pm 3,9$ mg/kg) que le miel de robinier ($51,2 \pm 7,8$ mg/kg).

La présence de nucléosides pourrait contribuer aux effets thérapeutiques du miel par voie topique pour lutter contre les infections herpétiques. La guanosine a démontré une activité antivirale contre le HSV-1 et ses analogues (aciclovir, valaciclovir) sont couramment utilisés dans le traitement de l'herpès (35).

3.6 Acides organiques

Proportion : 0.3%

Les acides organiques du miel sont issus directement de certains nectars, ou incorporés dans le miel lors de l'étape de trophallaxie ou de la fermentation du miel.

- **Acides organiques** : Acide gluconique, acide acétique, acide benzoïque, acide p-aminobenzoïque, acide citrique, acide succinique, acide lactique, acide malique, acide maléique, acide oxalique, acide butyrique, acide pyroglutamique, acide formique, acide fumarique, acide chlorhydrique, acide phosphorique, acide tartrique, acide cinnamique, acide glyoxylique, acide propionique
- **Dérivés de l'acide hydroxycinnamique**: Acide p-coumarique, acide caféique, acide férulique et l'acide sinapique
- **Dérivés de l'acide hydroxybenzoïque** : Acide p-hydroxybenzoïque, acide vanillique, acide syringique, acide salicylique, acide gallique et l'acide ellagique (29)(30)(34)(36) .

La présence de ces acides influence directement le pH du miel.

a. Acide benzoïque

L'acide benzoïque interagit avec le peroxyde d'hydrogène présent dans le miel. La réaction produit des acides peroxydes, plus stables, et qui possède une activité antimicrobienne plus efficace.

3.7 Aldéhydes

a. Le méthylglyoxal

Proportion : de 0,2 à 1541 mg/kg

Les 1,2-dicarbonyles sont des substances issues d'un processus de caramélisation ou d'une réaction de Maillard dans les aliments riches en glucides. Le méthylglyoxal (MGO) est un produit de dégradation des 1,2-dicarbonyles et il a été identifié comme le principal composé antibactérien du miel de Manuka. Les niveaux élevés de MGO trouvés dans cette variété de miel sont formés par la déshydratation de la dihydroxyacétone, qui est notamment présente à des concentrations élevées dans le nectar de *Leptospermum scoparium* F. et al et *Leptospermum polygalifolium* S.

Plusieurs études ont mis en évidence la présence de MGO dans différents types de miel :

- Miels polyfloraux,
- Miels de miellat,
- Miels monofloraux d'agrumes, d'eucalyptus, d'acacia, de châtaignier, de tilleul, de rhododendron et de fraisier.

Les concentrations en MGO de ces variétés de miel varient entre 0,2 et 166 mg/kg. Dans le miel de Manuka, ce composé se retrouve en général à des concentrations plus élevées, allant de 38 à 1541 mg/kg (34).

Le méthylglyoxal possède une activité antibactérienne (voir *Partie II*).

3.8 Eléments minéraux

Le miel contient de nombreux éléments minéraux :

- Argent, aluminium, baryum, brome, cadmium, calcium, césium, chlore, chrome, cobalt, cuivre, fer, fluor, indium, iode, manganèse, magnésium, molybdène, nickel, phosphore, potassium, rubidium, sélénium, silicium, sodium, soufre, strontium, titane, uranium, vanadium, zinc (29).

La composition minérale des miels est très variable selon la géographie et la flore butinée par les abeilles. Une étude a été menée sur des miels prélevés dans différentes zones géographiques de Malaisie. Elle met en avant cette variabilité. Les échantillons de miel étaient constitués de miel de tualang (*Koompassia excelsa* B.), de cajuput (*Melaleuca cajuputi* P.), d'acacia et des miels de forêt (37).

Les éléments minéraux déterminent la conductivité électrique du miel. Un tableau des différents éléments minéraux du miel et de leur quantité respective est disponible en Annexe 3.

3.9 Peroxydes

a. Peroxyde d'hydrogène

Proportion : de 0,5 à 2,5 mM

Au cours du butinage, l'abeille récolte du nectar riche en glucose et en eau. Au contact de la glucose oxydase, produite par les glandes hyopharyngiennes de l'insecte, le glucose est oxydé. La réaction produit du peroxyde d'hydrogène, inhibine principale du miel, ainsi que l'acide gluconique. L'eau étant un substrat indispensable à cette réaction, l'oxydation du glucose n'est possible que dans le miel non mature. L'enzyme antagoniste de la glucose oxydase est la catalase. Cette dernière est également présente dans certains miels, via les résidus de pollen, et permet la réduction du peroxyde d'hydrogène.

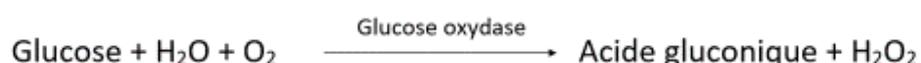


Figure 20 : Réaction chimique du glucose en acide gluconique catalysée par la glucose oxydase



Figure 21 : Réaction chimique du peroxyde d'hydrogène catalysée par la catalase

La concentration en peroxyde dépend donc de l'activité de ces deux enzymes, influencée par la chaleur et la lumière. En condition chaude et lumineuse, l'activité de la glucose oxydase diminue, ralentissant la formation de peroxyde d'hydrogène. De nombreux facteurs influencent la production et la dégradation du peroxyde d'hydrogène, rendant difficile la prédiction de sa concentration dans le miel.

Le peroxyde d'oxygène est connu pour favoriser l'inflammation et engendre des dommages tissulaires en cas d'excès. En application topique à faible dose, il exerce une détersion par effet mécanique, une activation de l'angiogenèse, et une prolifération des fibroblastes. Il limite également la prolifération bactérienne (*voir Partie II*).

3.10 Vitamines

Proportion : < 1%

Les vitamines constituent une faible proportion des composés présents dans le miel. Leur présence dans le miel est directement liée aux résidus de pollen.

- Vitamines : thiamine (B1), riboflavine (B2), acide nicotinique (B3), pyridoxine (B6), acide folique (B9), acide pantothénique (B5), rétinol (A), acide ascorbique (C), tocophérol (E), phytomenadione (K).

La vitamine C améliore l'activité de H₂O₂.

3.11 Composés phénoliques

Proportion : de 0.005% à 0.019%

Les composés phénoliques font partie des métabolites secondaires synthétisés par les plantes afin de se protéger contre le stress oxydatif. Ces composés sont transférés au miel à partir du nectar. Dans le miel, ils appartiennent principalement à deux familles : les acides phénoliques et les flavonoïdes.

- **Acides phénoliques** : Acide p-coumarique, acide caféique, acide férulique
- **Flavonoïdes** : naringénine, hespérétine, pinocembrine, chrysin, galangine, quercétine, kaempférol, myricétine, apigénine, acacétine (29)(30).

Composés phénoliques	Effets biologiques
Chrysin	Anti-inflammatoire (38) Antibactérien (39) Antiviral (39) Antioxydant (40)
Apigénine	Antiviral (39) Antifongique (39) Antioxydant (40)
Galangine	Antiviral (41) Antifongique (42) Antioxydant (40)
Kaempférol	Anti-inflammatoire (43) Antiviral (39) Antifongique (39) Antioxydant (40) Protection UV (44)
Quercétine	Antiallergique (45) Antiviral (39) Antifongique (39) Antibactérien (46) Antioxydant (47) Protection UV (44) Anti-inflammatoire (43)
Pinocembrine	Antifongique (42) Antioxydant (40)
Naringénine	Protection UV (48) Antioxydant (47) Anti-inflammatoire (43) Antiviral (39)
Acide p-coumarique	Antiviral (49) Antibactérien (50)
Acide caféique	Anti-inflammatoire (51) Antiviral (49) Antibactérien (50)
Acide férulique	Antibactérien (50) Photoprotection (52)

Figure 22 : Tableau des principaux composés phénoliques présents dans le miel et activités biologiques associées (29)

Le chauffage du miel entraîne une diminution significative de la concentration de galangine, de kaempferol et de myricétine. La pasteurisation entraîne une diminution de la concentration de myricétine. De plus, plusieurs études ont démontré une corrélation entre la teneur en polyphénols totaux et l'activité anti-oxydante du miel (29).

3.12 Microorganismes

Différents microorganismes ont été détectés dans le miel :

- Bactéries : *Clostridium botulinum* E., *Clostridium perfringens* V. et al, *Bacillus subtilis* E., *Bacillus pumilus* M. et al, *Bacillus cereus* F. et al
- Algues unicellulaires
- Champignons : *Aspergillus spp*, *Saccharomyces rouxii* Y. (53)

Le miel par voie orale est contre indiqué chez les enfants de moins d'un an, du fait de la présence potentielle de spores de *Clostridium botulinum*. De rares cas de botulisme infantiles ont été liés à l'ingestion de miel chez l'enfant. Le miel médical est quant à lui stérilisé par rayonnement gamma et ne présente pas de contre-indication chez l'enfant.

3.13 Polluants

Aujourd'hui les produits apicoles sont produits dans un environnement pollué par différentes sources de contamination. Les contaminants peuvent atteindre les matières premières des produits apicoles (nectar, miellat, pollen, exsudats végétaux) par l'air, l'eau, les plantes et le sol, puis être transportés dans la ruche par les abeilles. Les contaminants les plus importants sont les substances utilisées pour lutter contre les ravageurs des abeilles notamment contre le varroa.

- Pesticides :
 - Organochlorés : lindane, hexachlorocyclohexane, aldrine, dieldrine, endrine, DDT, heptachlore, époxide d'heptachlore, méthoxychole, endosulfan.
 - Organophosphorés : dialiphos, trichlorophon, dichlorvos
 - Carbamates
 - Acide organique : Acide oxalique
- Métaux lourds : plomb (0,001 à 1,8 mg/kg), cadmium (0,001 à 0,10 mg/kg), mercure (0,001 à 0,212 mg/kg), nickel (0,5 µg/kg à 6 µg/kg)
- Polluants organiques : tétracyclines, sulfonamides, streptomycine, chloramphénicol, 1,4-Dichlorobenzène, macrolides, aminoglycosides, biphényles polychlorés, pénicillines, naphthalène
- Isotopes : Potassium 40, Césium 137, Radium 226, Plomb 214, Bismuth 214 (54).

Entre 1986 et 1996, des résidus de pesticides ont été trouvés dans 17,5 % des échantillons de miel français. Les abeilles y sont particulièrement exposées et les concentrations de pesticides du miel sont jusqu'à 1.000 fois inférieures aux concentrations mesurées chez les abeilles (54). Publiée en 2017 dans la revue Science, une étude détecte une contamination aux néocotinoïdes dans 75% des miels analysés. Ainsi, 79% des échantillons des miels européens de cette étude sont contaminés malgré les restrictions d'emploi de ces substances en Europe. Les néocotinoïdes sont connus pour affecter les fonctions cérébrales des abeilles et participer à leur déclin (55).

Le plomb et le cadmium sont les principaux métaux lourds à l'origine de la contamination des colonies d'abeilles et des produits de la ruche. Le plomb, provenant principalement du trafic automobile peut contaminer l'air puis directement le nectar et le miellat. D'autre part, le cadmium provenant de la métallurgie et des incinérateurs, est transporté du sol aux plantes et peut alors contaminer le nectar et le miellat. Les miels destinés à l'alimentation doivent présenter des taux < 0,10 mg/kg de cadmium et de plomb selon le règlement (CE) n° 1881/2006. Le stockage du miel dans des contenants inappropriés peut également favoriser la présence de résidus de métaux lourds. Lors du stockage du miel, des composants inorganiques et organiques peuvent diffuser à partir de la surface interne des récipients et le contaminer (54).

La présence des polluants organiques est attribuée à l'utilisation d'antibiotiques dans l'agriculture, à la contamination de l'environnement et à des pratiques apicoles inappropriées. Les traitements antibiotiques ne sont pas autorisés en apiculture dans l'UE, alors qu'ils sont largement utilisés dans de nombreux autres pays. Dans l'UE, les miels contenant les résidus d'antibiotiques ne sont pas autorisés à la vente. Comme aucun résidu n'est autorisé, aucune LMR n'est établie. Certains pays, tels que la Suisse, le Royaume-Uni et la Belgique ont établi des limites d'action, qui se situent généralement entre 0,01 et 0,05 mg/kg pour chaque classe d'antibiotiques (33).

La présence d'isotopes radioactifs dans le miel est dépendante de la localité. Le miel ukrainien de la région de Tchernobyl présente des taux plus élevés en Potassium 40 et Césium 137. Une étude de 1999 révèle une radioactivité moyenne de 4.430 Bq/kg de césium radioactif dans le miel récolté en Ukraine entre 1986 et 1989. La contamination radioactive, mesurée dans d'autres pays était beaucoup plus faible, en raison de la distance de Tchernobyl (54). Le niveau maximal admissible pour les denrées alimentaires dans l'UE, à l'exception des denrées de moindre importance, est fixé à 1.250 Bq/kg pour les nucléides à période radioactive supérieure à 10 jours, notamment le Césium 137. Les niveaux maximaux admissibles de contamination radioactive pour les denrées alimentaires sont encadrés par le règlement 2016/52 du 15 janvier 2016.

Au sein de l'UE, le pollen est défini comme un composant du miel. La législation européenne actuelle sur l'étiquetage s'applique et précise que les OGM doivent être indiqués s'ils sont présents en quantité supérieure à 0,9% du miel. Le pollen ne représente que 0,1 à 0,5 % du produit, rendant cet étiquetage extrêmement rare, voire inexistant sur le marché (158). Les produits apicoles peuvent également porter la mention « sans OGM dans un rayon de 3 km ».

3.14 Hormones et substances assimilées

On retrouve également des substances assimilées aux hormones dans le miel :

- Phytohormone : Acide abscissique
- Précurseurs androgènes (56).

3.15 Autres

Le miel contient également divers terpènes tel que le thymol, le bisabolol, le farnésol ou le cinéol. Certains éléments du miel sont intégrés dans sa composition par la présence de résidus de pollen, de propolis et de cire.

a. Résidus de pollen

Les protéines présentes dans le miel sont majoritairement issues des résidus de pollen. La composition des pollens varie forcément selon l'origine florale. Le pollen est ainsi composé de :

- Protéines
- Glucides (principalement fructose et glucose)
- Lipides
- Minéraux (potassium, calcium, soufre, magnésium, zinc, phosphore, aluminium, fer, sélénium)
- Autres éléments (Vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E, H, Acide folique, enzymes, stérols, flavonoïdes, pigments, arômes) (22).

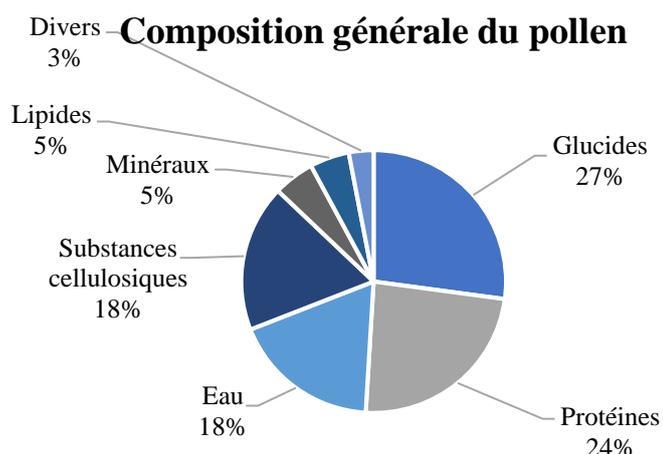


Figure 23 : Composition générale du pollen (22)

b. Résidus de propolis

La propolis est principalement composée de résines, de baumes, de cires d'huiles essentielles et de pollens (22).

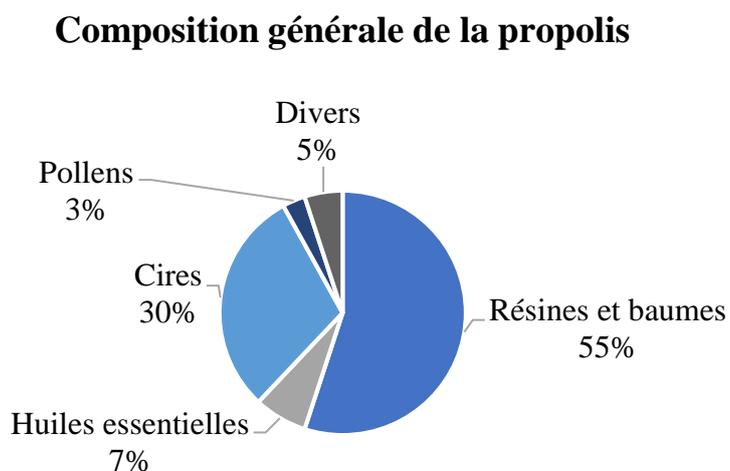


Figure 24 : Composition générale de la propolis (22)

c. Résidus de cire

La cire est généralement composée d'esters, d'hydrocarbures, d'acides libres et d'alcools libres (22).

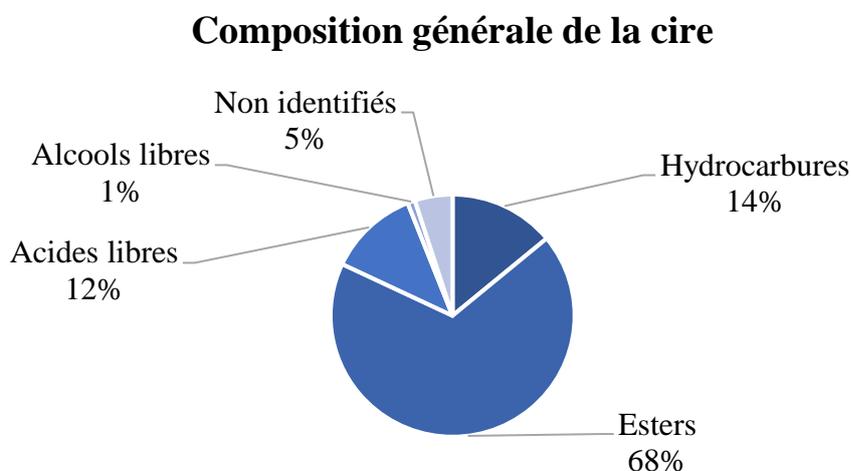


Figure 25 : Composition générale de la cire (22)

4. Exemples de miels monofloraux

4.1 Le miel de thym

Le miel de thym (*Thymus* spp.) est particulièrement prisé pour ses propriétés thérapeutiques. Sa contamination microbienne est très faible et ses propriétés antibactériennes possèdent un large spectre sur les germes les plus fréquemment retrouvés à l'hôpital. Il présente également des propriétés cicatrisantes. Ce miel contient du thymol et du carvacrol.

- Le thymol (90 à 800µg/mL) démontre un effet antibactérien *in vitro* contre les souches *Escherichia coli* E. et *Pseudomonas aeruginosa* M. (gram négatif), et contre *Staphylococcus aureus* R. et *Bacillus cereus* (gram positif). Ce composé phénolique induit une inhibition de la croissance et de la production de lactate et une diminution de l'absorption du glucose par la bactérie (57)(58).
- Le carvacrol (100 à 250 µg/ml) a démontré une activité antibactérienne in-vitro contre les souches *Cladosporium herbarum* L., *Penicillium glabrum* W., *Pseudomonas syringae* V. H. et également des propriétés antifongiques (59)(60).

Egalement, une étude *in vitro* a révélé que le thymol et le carvacrol réduisent la concentration minimale inhibitrice de plusieurs antibiotiques contre *Salmonella typhimurium* SGI 1 et *Streptococcus pyogenes* R. (61).

4.2 Le miel de Manuka

Le miel de Manuka est issu du butinage des fleurs de *Leptospermum scoparium*. Également appelé *tea tree*, cet arbre pousse en Australie et en Nouvelle-Zélande. Utilisé dans la pharmacopée traditionnelle Maori depuis des siècles, le miel de Manuka est reconnu pour son activité bactéricide, en lien avec sa teneur en méthylglyoxal (MGO) qui peut atteindre 1,5g/kg. Il est couramment utilisé comme miel de référence pour évaluer l'activité antimicrobienne d'autres miels. Il contient également des composés phénoliques, notamment l'apigénine, la quercétine et l'acide caféique (62)(63).

Le système de classement UMF (Unique Manuka Factor), ou IAA (Indice d'Activité Microbienne) reflète la concentration en MGO dans le miel de Manuka vendu dans le commerce. Le prix est indexé sur ce facteur. Une étude de 2019 constate que les échantillons de miel de Manuka à indice UMF faible (5+) démontre paradoxalement une activité antimicrobienne accrue, comparativement aux échantillons à indices UMF supérieurs (10+ et 15+). L'équipe émet ainsi l'hypothèse que l'indice UMF n'est peut-être pas un indicateur fiable de l'effet antibactérien. Ces résultats restent à confirmer (64).

- Le méthylglyoxal (MGO) a démontré une activité antibactérienne *in vitro* contre un large spectre de souches, dont *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), *Salmonella enteritidis* L., *Helicobacter pylori* M. et al et *Clostridium difficile* L. et al notamment. Le MGO altère la structure des fibrines et des flagelles bactériens, limitant leur adhérence et leur mobilité (33)(65).

Composés phénoliques et flavonoïdes	Autres composés
Acide caféique	Acide phényllactique
Acide isoférulique	Acide 4-méthoxyphénolactique
Acide paracoumarique	Acide kojique
Acide gallique	5-hydroxyméthylfurfural
Acide 4-hydroxybenzoïque	Acide 2-méthoxybenzoïque
Acide syringine	Acide phénylacétique
Quercétine	Méthyl syringate
Lutéoline	Dehydrovomifoliol
8-méthoxykaempférol	Leptosine
Pinocembrine	Glyoxal
Isorhamnétine	Méthylglyoxal
Kaempférol	3-deoxyglucosulose
Chrysine	
Galangine	

Figure 26 : Composés principaux identifiés dans le miel de Manuka (66)

Le miel de Manuka est autorisé en tant que produit médical en Europe, en Australie, en Nouvelle-Zélande, à Hong Kong et aux États-Unis. Le pansement en tulle MEDIHONEY[®] est utilisé dans certaines cliniques au Royaume-Uni dans la prise en charge des infections chroniques des plaies (62).

Bactéries Gram +	Bactéries Gram -
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> P. et al
Coagulase-negative <i>staphylococci</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> B. et al
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Salmonella enterica</i> L. M. et al
<i>Streptococcus agalactiae</i> L. et al	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Proteus mirabilis</i> H.
Coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> (CONS)	<i>Shigella flexneri</i> C. et al
<i>Hemolytic streptococci</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Enterococcus spp</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> H. et al
<i>Streptococcus mutans</i> C.	<i>Shigella sonnei</i> W.
<i>Streptococcus sobrinus</i> C.	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Actinomyces viscosus</i> G. et al	<i>Klebsiella pneumonia</i> T.
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> P. et al
	<i>Burkholderia cepacia</i> Y. et al
	<i>Helicobacter pylori</i>
	<i>Campylobacter spp.</i>
	<i>Porphyromonas gingivalis</i> S. et al

Figure 27 : Liste des bactéries sensibles aux propriétés antibactériennes du miel de Manuka (66)

4.3 Le miel d'eucalyptus

Le miel d'eucalyptus (*Eucalyptus* spp.) est un miel unifloral très recherché par les consommateurs. Il contient divers acides organiques :

- acide citrique (6 à 20 mg/kg), acide fumarique (0.1 à 0.7 mg/kg), acide maléique (0.1 à 0.5 mg/kg), acide succinique (12 à 101 mg/kg), acide D-gluconique (4,5 à 8,6 mg/kg), acide acétique (62 à 325 mg/kg), acide citrique (47 à 49 mg/kg), acide formique (61 à 64 mg/kg), acide gluconique (3.7 à 804 mg/kg), acide lactique (29 à 78 mg/kg), acide axatique (0 à 14 mg/kg), acide pyruvique (0 à 39 mg/kg) (67).

Des échantillons de miel d'eucalyptus européens ont révélé une teneur en protéines plus élevée (0,9 à 1,24 mg/g) que d'autres miels unifloraux, tel le miel d'oranger (0,58 à 0,66 mg/g), de châtaignier (0,59 à 0,71 mg/g), d'acacia (0,1 mg/g) et de tournesol (0,4 mg/g).

La proline est l'acide aminé prédominant dans le miel d'eucalyptus (45 à 225mg/100g). Il est utilisé comme indicateur de sa qualité. La teneur en proline rapportée pour les échantillons de miel d'eucalyptus varie considérablement selon les origines géographiques, mais aussi selon la méthode d'analyse employée. De plus, la phénylalanine, la tyrosine et l'acide glutamique ont révélé des teneurs élevées, tandis que des quantités de sérine, de méthionine et de cystéine étaient faibles.

Les principaux flavonoïdes détectés dans le miel d'eucalyptus sont la catéchine, la myricétine, la quercétine, l'apigénine, le kaempférol, la lutéoline, la rutine, l'isorhamnétine, la pinocembrine et le gallocatéchine. Les acides hydroxybenzoïques les plus courants sont l'acide gallique, l'acide benzoïque et l'acide vanillique, tandis que les acides hydroxycinnamiques les plus courants sont l'acide caféique, l'acide p-coumarique, l'acide férulique et l'acide cinnamique. Des norisoprénoïdes, des monoterpènes, des dérivés du benzène, des composés aliphatiques et des produits de la réaction de Millard ont été identifiés dans ce type de miel (67).

Son activité antibactérienne a été évaluée. Selon les résultats issus de différentes études, *S. aureus* pourrait être identifié comme l'une des souches les plus sensibles et *P. aeruginosa* l'une des plus résistantes. *Staphylococcus epidermidis* E., *Streptococcus pyogenes* et *Klebsiella pneumoniae* ont également révélé une sensibilité notable au miel d'eucalyptus (67).

VI. Les propriétés physico-chimiques

1. La densité

La densité du miel est comprise entre 1,39 et 1,44 g/cm³ à 20°C.

2. Le pH

Le miel possède généralement un pH acide :

- Miel de nectar : [3,2 - 4,5]
- Miel de miellat : [4,5 - 5,5]

Le miel de bourdaine est une exception, son pH est proche de 7. Il contient des matières minérales basiques qui jouent un rôle tampon. Le pH acide du miel limite la croissance de certains microorganismes.

3. La conductivité électrique

La conductivité électrique du miel est variable. Elle dépend de la teneur en substances minérales de ce dernier, et donc de l'origine florale et géographique.

Exemples :

- Miel du Yémen : 4,18 +/- 0.05 mS/cm
- Miel d'Arabie Saoudite : 0,53 +/- 0.03 mS/cm (68).

4. Teneur en eau

La teneur en eau du miel est comprise entre 17 et 18%. C'est un facteur déterminant de la qualité du miel, de sa stabilité et de sa résistance à la fermentation. Plus la teneur en humidité est élevée, plus la probabilité de fermentation du miel pendant le stockage est élevée. La teneur en eau du miel est influencée par la date de récolte du miel et par les conditions de stockage du miel.

5. Viscosité

La résistance à l'écoulement du miel est extrêmement variable d'un miel à l'autre, certains sous forme solide et d'autres étant liquides. Des échantillons de miels floraux brésiliens ont été testés. Les valeurs de viscosité, mesurées à 293 K, variaient de 1,90 à 8,55 Pa.s (69).

6. Facteur d'oxydoréduction

Le miel possède un pouvoir réducteur.

7. Solubilité

Le miel est soluble dans l'eau et dans l'éthanol dilué.

8. Autres

En général, les miels de nectar démontrent un pouvoir rotatoire lévogyre tandis que les miels de miellat sont le plus souvent dextrogyres. Le pouvoir rotatoire dépend de la proportion et de la nature des sucres présents dans le miel.

L'index glycémique du miel est de 55 en moyenne et son pouvoir sucrant est 30% plus élevé que le saccharose.

PARTIE II : PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU MIEL EN USAGE TOPIQUE

I. Historique

Une des plus anciennes études menées sur les effets thérapeutiques du miel porte sur l'activité antibactérienne de ce dernier. C'est en 1892 que Van Ketel démontre cette propriété (3). Au cours de la première guerre mondiale, les plaies sont bandées avec du miel pour accélérer la cicatrisation et prévenir les infections en Russie (4). En 1919, Sackett démontre un lien entre activité antimicrobienne du miel et son niveau de dilution (70). Des études *in vivo* ont été menées par Dold et Dziao en 1937. Elles apportent de nouvelles preuves de l'activité antibactérienne du miel et introduisent le terme « inhibine » pour la première fois (71).

Avec le développement de l'industrie chimique, la médecine privilégie l'emploi des antibiotiques et des principes actifs issus de la synthèse chimique. Les alternatives naturelles deviennent obsolètes et tombent dans l'oubli dans les pays industrialisés occidentaux. Dans d'autres régions du monde, le miel reste employé pour ses propriétés thérapeutiques, notamment au Ghana pour le traitement des ulcères de jambe (72).

Le miel est réintroduit en 1984 dans les hôpitaux français par le Professeur Bernard Descottes, chirurgien au CHU de Limoges, pour le traitement des plaies chirurgicales à l'aide de pansements au miel. Son succès donne suite au développement de la technique dans d'autres CHU français. En 1998, le plan national d'apithérapie est déployé à Cuba et conduit à l'ouverture du service d'apithérapie de l'hôpital Calixto Garcia de la Havane. Près de 200 médecins sont formés dans le pays. Les produits de la ruche sont aujourd'hui utilisés en milieu hospitalier et officinal un peu partout dans le monde (France, Australie, Nouvelle-Zélande, Angleterre, Japon, et Etats-Unis).

II. Propriétés antibactériennes

1. Définitions

Antibiotique : une substance, d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections causées par les bactéries (159).

Antibactérien : une substance active contre les bactéries (160).

Leur activité peut être liée à de nombreux mécanismes sous-jacents. Ils peuvent être scindés en deux catégories : les bactériostatiques et les bactéricides. Un bactériostatique limite la croissance et la reproduction des bactéries tandis qu'un bactéricide est capable de tuer des bactéries. Les propriétés antibactériennes varient d'une substance à l'autre, en termes de spectres d'action, d'efficacité, et de durée d'action.

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur mode d'action :

- Les inhibiteurs :
 - De l'insertion des précurseurs de la paroi (béta lactamines, glycopeptides)
 - De la synthèse de précurseurs de la paroi (fosfomycine, D-cyclosérine)
 - Du transfert des précurseurs de la paroi (bacitracine)
- Les détergents cationiques (polymyxines, thyrothricine)
- Les inhibiteurs :
 - De la sous-unité 30S (aminoglycosides, tétracyclines)
 - De la sous-unité 50S (macrolides, lincosamides, streptogramines, phénicolés, oxazolidinones)
 - De la fixation des amino-acyl-ARNt et donc de la traduction (acide fusidique)
 - De l'enzyme isoleucyl tRNA synthétase (mupirocine)
- Les inhibiteurs :
 - De l'ARN polymérase (ansamycines)
 - De l'ADN-gyrase et de la topoisomérase IV (quinolones, fluoroquinolones)
- Les inhibiteurs de la synthèse d'acide folique (sulfamides, diaminopyridines) (73).

Leur efficacité peut être temps-dépendante ou concentration dépendante.

2. Facteurs principaux

L'activité antibactérienne du miel est liée à trois éléments principaux. Premièrement, le miel est une solution de sucres sursaturée dont l'activité en eau est faible. L'activité en eau correspond à la disponibilité d'eau « libre », susceptible d'intervenir dans des réactions chimiques, biochimiques ou microbiologiques. On parle d'effet osmotique. Deuxièmement, le pH du miel est compris entre 3,2 et 5,5. Cette acidité limite la croissance de certains micro-organismes. Le peroxyde d'hydrogène produit par la glucose oxydase est le troisième composant antibactérien le plus important.

D'autres mécanismes participent également à l'activité antibactérienne du miel. Ce dernier peut contenir de nombreux composés minoritaires en lien avec ses propriétés actives. Ces substances peuvent être spécifiques à une variété de miel ou peuvent être trouvées à des concentrations variables parmi différents échantillons de miel, en fonction principalement de leur origine botanique.

2.1 Caractéristiques physicochimiques impliquées dans l'activité antibactérienne

a. La pression osmotique et l'activité de l'eau

Le miel est une solution saturée en sucres qui représentent environ 80 % de sa composition. L'eau est le deuxième constituant principal et sa concentration peut varier de 15 % à 20 % en fonction de l'origine botanique, du niveau de maturité du miel, ainsi que des conditions de stockage. Ces deux caractéristiques sont responsables de la faible valeur de l'activité de l'eau du miel et provoquent un stress osmotique chez les micro-organismes. La pression osmotique entraîne un efflux d'eau depuis le cytoplasme bactérien afin de rétablir l'équilibre osmotique. Les bactéries se déshydratent et meurent sous l'effet de la pression osmotique.

$$A_{W\text{miel}} = [0,562 \text{ à } 0,62]$$

De plus, il a été suggéré que les sucres présents dans le miel interfèrent avec la détection du quorum bactérien, aptitude d'un micro-organisme à détecter et à réagir à des signaux moléculaires environnementaux permettant de coordonner leur comportement collectif. Il a également été démontré que la pression osmotique affecte la capacité des bactéries à former des biofilms.

Bien que la pression osmotique entrave la croissance de nombreux micro-organismes, plusieurs études ont vérifié que le miel artificiel, préparé à partir d'un mélange de monosaccharides et de disaccharides aux mêmes concentrations que celles trouvées dans le miel et possédant un pH acide, n'est pas aussi efficace que le miel pour inhiber la croissance bactérienne (34).

b. Le pH

Plus de trente-deux acides organiques ont été identifiés dans le miel. L'acide gluconique, produit par l'action de la glucose oxydase sur le glucose, est prédominant. En raison de la présence de ces acides organiques, le miel est un aliment acide dont la faible valeur de pH crée un environnement défavorable à la croissance des bactéries dépendantes d'un pH alcalin ou neutre (34).

3. Composés d'intérêts

3.1 Le peroxyde d'hydrogène

Le peroxyde d'hydrogène fait partie des espèces réactives de l'oxygène (ERO / ROS) capables d'engendrer un stress oxydant et d'endommager les structures cellulaires. La contribution de H₂O₂ à l'activité antibactérienne du miel a été évaluée dans plusieurs études, qui ont démontré que l'élimination de H₂O₂ à l'aide de la catalase réduit considérablement le potentiel antibactérien du miel (74)(75)(76). Concernant le miel de Manuka, une étude met en évidence le maintien de l'activité antimicrobienne après l'élimination du peroxyde d'hydrogène qui ne semble pas être l'élément majeur de cette activité du miel de Manuka (33).

Les concentrations en H₂O₂ dans le miel sont trop faibles pour engendrer une activité antibactérienne directe. La concentration en peroxyde d'hydrogène dans le miel peut varier entre 0,5 et 2,5 mM. Un niveau minimum de 2,7 mM est nécessaire pour provoquer la dégradation de l'ADN chez *E. coli* (33). Des mécanismes additifs ou synergiques avec d'autres composés du miel sont nécessaires pour expliquer son activité :

- La dégradation de H₂O₂, catalysée par les ions Cu⁺ ou Fe²⁺ naturellement présents dans le miel, produit des radicaux hydroxyles via la réaction de Fenton. Ces radicaux libres engendrent des dommages cellulaires (ADN, protéines, lipides) (34).
- L'hydrolyse de H₂O₂ produit de l'oxygène qui favorise l'auto-oxydation des polyphénols qui agissent alors comme des molécules pro-oxydantes (34).
- H₂O₂ peut réagir avec l'acide benzoïque, l'un des acides phénoliques présents dans le miel, et produire des peracides. Ces derniers sont des agents antimicrobiens plus stables et plus puissants que H₂O₂, capables de résister à l'activité catalase (34).

L'effet antimicrobien du peroxyde d'hydrogène dans le miel augmente avec sa dilution. L'eau étant un substrat indispensable à la réaction de synthèse du peroxyde d'hydrogène, catalysée par la glucose oxydase (33).

3.2 Les composés phénoliques

L'activité antibactérienne de nombreux flavonoïdes a été démontrée. Néanmoins, leur concentration dans le miel ne suffit pas à produire, individuellement, les effets observés (34).

L'activité antibactérienne des flavonoïdes peut être attribuée à plusieurs mécanismes :

- Altération de la membrane cytoplasmique
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques
- Inhibition du métabolisme énergétique
- Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire
- Inhibition de la synthèse de la membrane cellulaire (77)(78).

Flavonoïde	Mécanisme antibactérien
Apigénine	Inhibition de l'ADN gyrase
Catéchine	Production de peroxyde d'hydrogène
Chrysin	Inhibition de l'ADN gyrase
Galangine	Inhibition de la synthèse du ribosome
Génisteine	Altération de l'ADN topoisomérase II
Isorhamnetine	Inconnu
Kaempférol	Inhibition de l'ADN gyrase
Lutéoline	Inhibition de FAS-I (mycobactérie) et inhibition de l'ADN hélicase DnaB et RecBCD.
Myricétine	Inhibition de l'ADN hélicase B
Naringénine	Inconnu
Pinobanksine	Inconnu
Pinocembrine	Induction de la lyse cellulaire
Quercétine	Altération de la membrane cellulaire et de la mobilité
Rutine	Induction du clivage de l'ADN par la topoisomérase IV

Figure 28 : Tableau des principaux flavonoïdes présents dans le miel et mécanismes antibactériens associés (33)

Acide phénolique	Mécanisme antibactérien
Acide 2- <i>cis</i> , <i>A-trans</i> -Abscisique	Inconnu
Acide 2-Hydroxycinnamique	Inconnu
Acide caféique	Stress oxydant
Acide chlorogénique	Augmentation de la perméabilité membranaire cellulaire conduisant à une fuite du contenu cytoplasmique
Acide cinnamique	Inconnu
Acide ellagique	Inconnu
Acide ferulique	Dysfonction de la membrane cellulaire et modification morphologique
Acide gallique	Altération de la membrane cellulaire : formation de pores et fuite du contenu intracellulaire
Acide <i>p</i> -coumarique	Altération de la membrane cellulaire et liaison à l'ADN bactérien
Acide <i>p</i> -hydrobenzoïque	Inconnu
Acide protocatéchuique	Inconnu
Acide sinapique	Inconnu
Acide syringique	Dysfonction de la membrane cellulaire
Acide vanillique	Inconnu

Figure 29 : Tableau des principaux acides phénoliques présents dans le miel et mécanismes antibactériens associés (33)

3.3 Le méthylglyoxal

L'activité antibactérienne du MGO peut être attribuée à plusieurs mécanismes :

- Altération de la structure des *fimbriae* et des flagelles bactériens, limitant l'adhérence et la mobilité des bactéries
- Agit sur l'expression de gènes impliqués dans la stabilité de la paroi cellulaire (Gram -)
- Stimule l'autolysine, enzyme impliquée dans le clivage des composants cellulaires (Gram +) (34).

3.4 La défensine-1

La défensine-1 de l'abeille est un peptide antimicrobien (AMP). Chez l'abeille, ce peptide participe à l'immunité innée et possède une activité contre les champignons, les levures, les protozoaires et les bactéries Gram + et Gram -. Son efficacité contre les bactéries multi résistantes semble être limitée en raison de sa faible concentration dans le miel. La défensine-1 pourrait agir en créant des pores dans la membrane cellulaire bactérienne, entraînant la mort cellulaire. Ce mécanisme est commun aux défensines d'autres espèces. Il a démontré que la défensine-1 de l'abeille joue un rôle important dans l'activité du miel contre le biofilm bactérien (33)(34)(79).

4. Mécanismes d'action

L'effet antibactérien du miel diffère entre les bactéries Gram + et Gram -. Certaines études ont émis l'hypothèse que les cibles cellulaires pourraient être largement spécifiques pour chaque classe de bactéries. La plupart des recherches ont été menées à l'aide du miel de Manuka.

4.1 Modifications structurelles et morphologiques

Une des premières études portant sur les propriétés antibactériennes du miel était centrée sur l'observation en microscopie électronique des caractères morphologiques de diverses bactéries. Il a été observé que le miel de Manuka n'induit que peu de changements de surface chez *Staphylococcus aureus* (Gram +). Concernant *Pseudomonas aeruginosa* (Gram -), l'exposition au miel de Manuka engendre des dommages structurels étendus, conduisant à la lyse cellulaire et à la mort bactérienne (80). Selon une analyse génomique plus récente, le traitement au miel de Manuka entraîne une réduction de l'expression d'OprF, une protéine membranaire essentielle à la stabilité structurelle de l'enveloppe cellulaire chez les bactéries à Gram - (81). Ces résultats ont été confirmés grâce à la cytométrie en flux. Le temps de traitement et la concentration de miel sont des facteurs clés de l'altération membranaire (82). Ces mécanismes ne sont pas exclusivement attribuables au miel de Manuka, et il a été démontré que plusieurs variétés de miel engendrent des altérations morphologiques et structurelles chez les bactéries, telle qu'une forme altérée, une surface modifiée, des débris cellulaires et des vacuoles accrus, ou un cytoplasme irrégulier (34).

Il a aussi été démontré que le miel de Manuka réprime l'expression des gènes régulateurs en lien avec le flagelle de *P. aeruginosa*. Le miel peut également réduire le pouvoir pathogène de certaines bactéries flagellées (34).

4.2 Modification du cycle cellulaire et de la division cellulaire

Les premières études sur le sujet révèlent que le miel de Manuka induit une interruption du cycle cellulaire chez *S. aureus* et chez les SARM, alors incapables de se répliquer (83). Depuis, il a été démontré que le miel de Manuka induit un allongement de la phase de latence du cycle cellulaire de *B. subtilis*, *E. coli* et *S. aureus*. Ce comportement est également observé lorsque ces cultures bactériennes sont exposées au MGO, composant d'intérêt du miel de Manuka. L'allongement de la phase de latence n'a pas été observée avec d'autres variétés de miel. Ce comportement pourrait être directement attribué au MGO (84).

Le miel affecte également l'ADN bactérien. Cet effet semble être lié à l'interaction du peroxyde d'hydrogène et des différents éléments constitutifs du miel, conduisant à la production de radicaux libres et de molécules pro-oxydantes (34).

4.3 Altération du potentiel de membrane

Le potentiel membranaire joue un rôle essentiel dans plusieurs processus physiologiques bactériens. La perte de l'équilibre ionique peut alors affecter la viabilité des bactéries. Des études récentes ont démontré que certains miels induisent une dépolarisation membranaire significative chez *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *E. coli*. Un effondrement du potentiel membranaire signifie que les bactéries ne sont pas capables de mener certains processus physiologiques vitaux, tels que la division cellulaire ou l'activation de pompes à efflux multi drogues (34).

4.4 Altération du métabolisme bactérien

Le miel entraîne une perturbation métabolique chez les bactéries Gram + et Gram -. Le miel de Manuka est capable de réduire l'expression de gènes et de protéines impliqués dans le métabolisme énergétique du SARM. Ces résultats ont été confirmés par d'autres méthodes pour évaluer l'impact du miel de Manuka et d'autres miels sur le métabolisme de *S. aureus* et *E. coli*. L'altération métabolique induite par le miel de Manuka semble être irréversible, contrairement aux autres variétés de miel. Le miel de Manuka agit comme chélateur du fer, élément essentiel pour le métabolisme et la survie des bactéries. De plus, l'altération du potentiel membranaire perturbe plusieurs processus du métabolisme bactérien (34).

4.5 Altération de la détection du quorum bactérien

La détection du quorum bactérien est la capacité de la bactérie à détecter et à réagir à la densité bactérienne environnante afin de coordonner un comportement collectif. C'est un système de communication intercellulaire. De nombreuses fonctions physiologiques bactériennes, telles que la virulence, la motilité, la sporulation ou la formation de biofilms sont régulées par des systèmes de détection de quorum. Pour cette raison, l'interruption de la détection du quorum bactérien est considérée comme une alternative potentielle pour lutter contre les infections.

Peu d'études portant sur l'effet du miel sur la détection du quorum bactérien ont été publiées. Certains gènes impliqués dans ce mécanisme sont régulés à la baisse suite à une exposition au miel. De plus, la sécrétion de substances impliquées dans la détection du quorum bactérien (pyocyanine, pyocheline et pyoverdine) est considérablement réduite en réponse à l'exposition au miel (34).

4.6 Altération du biofilm bactérien

Les biofilms sont formés par des bactéries lors de leur adhésion à une surface, entraînant la production d'une matrice extracellulaire. Cette matrice protège la communauté bactérienne contre les défenses de l'hôte.

Une étude a exploré les effets de plusieurs miels sur des biofilms multi-espèces. Le miel de Manuka et de miellat possède une efficacité antibiofilm contre *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *S. agalactiae*. Toutes les variétés de miel ont réussi à inhiber *P. aeruginosa*, y compris le miel artificiel, alors qu'aucun échantillon n'a été capable d'inhiber *E. faecalis* S. et al. La capacité du MGO à altérer la structure des *fimbriae* et des flagelles bactériens, empêchant finalement l'adhérence aux surfaces, nuit à la formation de biofilm. L'analyse de l'expression génique a également confirmé l'effet du miel sur l'expression de différents gènes liés à la formation et au développement des biofilms. Ces résultats sont prometteurs pour lutter contre les biofilms multi-espèces, en particulier pour le traitement des plaies. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir les concentrations appropriées de miel à administrer (33)(34).

4.7 Modification de la réponse au stress

Le miel affecte l'expression de différents gènes impliqués dans la réponse au stress bactérien. Ainsi, l'exposition au miel de Manuka génère une régulation négative de la protéine de stress UspA dans le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), réduisant la capacité des bactéries à survivre dans des conditions de stress cellulaire et métabolique. D'autres études ont démontré des effets similaires après l'exposition de cellules d'*E. coli* à des échantillons de miel monofloraux. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats (34).

4.8 Modification de l'activité des pompes à efflux

Les pompes à efflux sont des glycoprotéines membranaires, transporteurs actifs de molécules. Elles peuvent être spécifiques à un substrat donné et permettre son expulsion de la bactérie. Elles sont l'un des mécanismes les plus importants de la résistance aux antibiotiques, réduisant les concentrations de ces traitements au sein du microorganisme.

Le miel de Manuka perturbe l'activité de la pompe à efflux chez une souche d'*E. coli*, qui surexprime plusieurs pompes à efflux lorsqu'elle est exposée à de fortes concentrations de tétracycline, suivant une tendance dose-dépendante. Cet effet pourrait être associé à la perturbation métabolique, l'efflux d'antibiotique étant un mécanisme actif. Le miel de Manuka pourrait également augmenter l'absorption des antibiotiques en raison de l'augmentation de la perméabilisation de la membrane. Ces mécanismes pourraient expliquer la capacité du miel de Manuka à restaurer l'activité des tétracyclines contre des souches bactériennes résistantes (34).

4.9 Contournement des mécanismes de résistance aux antibiotiques

Le miel possède un large spectre antibactérien. L'un des premiers tests portant sur l'efficacité du miel contre les micro-organismes résistants aux antibiotiques a été réalisé *in vivo*, pour traiter un ulcère de jambe colonisé par le SARM (85). Suite à cette étude, de nombreux travaux utilisant le miel de Manuka ont confirmé ses effets contre le SARM *in vitro* et *in vivo*. De plus, des études *in vivo* ont confirmé l'efficacité du Medihoney, miel de Manuka de qualité médicale, dans la prévention des infections associées au cathétérisme. Le miel de Manuka s'est avéré efficace contre un large spectre de bactéries résistantes aux antibiotiques : SARM, *S. aureus* résistant à la vancomycine, entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), *E. coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu (EBSL), *Klebsiella pneumoniae* producteur de BLSE, *Klebsiella pneumoniae* producteur de carbapénèmase, *P. aeruginosa* multirésistant, *Ureaplasma parvum* R. et al et *Ureaplasma urealyticum* S. et al) (34).

Après ces premiers travaux, la communauté scientifique a réalisé le potentiel du miel dans le traitement des bactéries résistantes aux antibiotiques, et de nombreuses études ont examiné différentes variétés de miel du monde entier. L'une des dernières études pour évaluer le potentiel antibactérien du miel a montré que toutes les variétés de miel n'ont pas de bonnes performances. Il est donc crucial de tester et de sélectionner une variété adéquate de miel (34). L'utilisation de miel n'engendre pas de résistances bactériennes sur le long terme, contrairement à l'usage des antibiotiques (86).

4.10 Synergie avec les traitements antibiotiques

Le large spectre antibactérien du miel, en particulier contre les organismes résistants aux antibiotiques, a conduit à des recherches sur la synergie entre le miel et les antibiotiques. Diverses combinaisons d'antibiotiques et de miel ont maintenant été explorées, avec des résultats prometteurs. L'appariement du miel de Manuka avec la tétracycline a montré un effet antimicrobien accru contre *P. aeruginosa* et *S. aureus*. Le miel, à des concentrations sous-inhibitrices, permettrait également de rétablir la sensibilité du SARM à l'oxacilline. De plus, il a été démontré que des combinaisons de miel de Manuka et d'antibiotiques ont des actions synergiques et additives contre les biofilms (34).

Ces observations peuvent être expliquées par 3 hypothèses:

- Le miel module l'expression de gènes liés aux mécanismes de résistance aux antibiotiques. Une diminution de l'expression du gène *mecA*, codant pour une transpeptidase spécifique à la résistance à la méthicilline, a été observée chez MRSA après exposition au miel. Le miel préviendrait l'émergence de résistance aux antibiotiques.
- Le miel augmente la perméabilité membranaire des bactéries. Ce phénomène induit une augmentation de la concentration en antibiotiques au sein de ces bactéries, renforçant leur diffusion et leur efficacité.
- Le miel agirait sur des mécanismes similaires aux antibiotiques et engendrerait un effet synergique avec les antibiotiques (87).

4.11 Stimulation du système immunitaire de l'hôte

En complément de son action antibactérienne directe détaillée précédemment, il a été rapporté que le miel stimule la multiplication des lymphocytes T et B et qu'il active la phagocytose des polynucléaires neutrophiles en culture. Le miel stimule les monocytes et augmente la synthèse des cytokines TNF- α , des interleukines IL-1 et IL-6, médiateurs essentiels de l'immunité. Le miel favoriserait également l'activation des macrophages dans les tissus, et stimulerait son activité de phagocytose. De plus, il stimule la production d'anticorps et favorise ainsi la réponse immunitaire humorale (88)(89).

Étude(s) relative(s) aux abeilles n'appartenant pas au genre *Apis* :

L'effet antimicrobien du « miel » des abeilles *Tetragonisca angustula* L., *Trigona spp.* et *Trigona carbonaria* S. a été confirmé. Le « miel » de *Melipona subnitida* D. a démontré une efficacité antimicrobienne contre les bactéries Gram - telles que *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli* et *Acinetobacter sp.* (90).

III. Propriétés antiinflammatoires

1. Définitions

Inflammation : Réaction de défense de l'organisme face à une infection ou une lésion des tissus. Une inflammation peut entraîner une rougeur, une douleur, une sensation de chaleur et, parfois, un gonflement à l'endroit où elle se produit (161).

Le processus d'inflammation implique de nombreux acteurs de la réponse immunitaire innée et adaptative. L'inflammation est une réaction vasculaire et cellulaire, indispensable au processus de cicatrisation des tissus. En effet, la première phase du processus de cicatrisation correspond à la phase vasculaire et inflammatoire. L'inflammation peut devenir indésirable et néfaste en cas de persistance de l'agent pathogène ou en cas d'anomalie de régulation du processus inflammatoire. Une inflammation excessive empêche la guérison favorise l'activité protéolytique au niveau du site de l'inflammation (91).

2. Mécanismes d'action

L'activité anti-inflammatoire du miel est la conséquence de différents mécanismes. La réduction de l'inflammation observée en clinique après l'application de miel est étayée par des preuves histologiques d'un nombre réduit de cellules inflammatoires présentes dans les tissus de la plaie ou infectés. Ainsi, son activité antiinflammatoire réduit rapidement la douleur, l'œdème et l'exsudat (91).

Les premières hypothèses attribuèrent les effets anti-inflammatoires du miel à son activité antibactérienne. Cependant, l'activité anti-inflammatoire était également observée dans les plaies induites en laboratoire, exemptes d'infection. Ces résultats indiquent que le miel possède des propriétés anti-inflammatoires propres. Par la suite, des essais cliniques impliquant des patients souffrant de brûlures superficielles ont démontré les effets anti-inflammatoires du miel chez l'Homme (92).

2.1 Inhibition de COX1 et de COX2

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le miel diminue l'activité des cyclooxygénases 1 et 2 (COX1 et COX2) qui interviennent dans la synthèse des prostaglandines PGE2, PGF2 α ainsi que du thromboxane A2. Les prostaglandines participent à la réponse inflammatoire en produisant une vasodilatation, en augmentant la perméabilité des vaisseaux sanguins et en permettant le passage des leucocytes, en agissant comme agent antiplaquettaire et en stimulant les terminaisons nerveuses de la douleur. La diminution de la concentration plasmatique des prostaglandines peut induire une diminution de l'inflammation, de l'œdème et de la douleur (89). L'acide ellagique empêche la libération de PGE2 par les monocytes et d'autres composés phénoliques tels que la quercétine, la chrysin et la lutéoline qui ont des effets inhibiteurs sur l'activité de la COX-2, sur la synthèse de PGE2 et sur NF-kB (93).

2.2 Inhibition du facteur de nécrose tumorale

De plus, le miel inhibe l'expression du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et réduit la concentration de cytokines pro-inflammatoires. Le miel inhibe également NF- κ B, impliqué dans la synthèse de NO via l'activation de l'enzyme inductible NO synthase (iNOS). Le NO est un médiateur de l'inflammation aiguë et chronique. Il provoque une vasodilatation et favorise la formation de l'œdème. Il participe au processus de réparation des tissus. Cependant, un excès de NO peut être préjudiciable et contribuer au développement de pathologies liées à l'inflammation (89).

2.3 Protection antioxydante

Au cours du processus inflammatoire, on observe une forte concentration de radicaux libres dans les tissus lésés. Les composés antioxydants du miel agissent en synergie et réduisent les dommages causés par ces radicaux. L'activité anti-inflammatoire du miel a été principalement attribuée aux composés phénoliques. Cependant, aucune corrélation n'a été trouvée entre le niveau d'activité anti-inflammatoire des différents échantillons de miel et la teneur en composés phénoliques (89). Certaines études ont évalué l'impact des composants phénoliques tels que les acides ellagique et gallique en tant qu'agents anti-inflammatoires (93).

2.4 Modulation du système immunitaire

In vitro, le miel stimule la prolifération des lymphocytes et favorise l'activation des phagocytes à une concentration de 0,1%. Il favorise également la libération de cytokines par les (TNF- α , IL-1, IL-6) et amplifie alors la réponse immunitaire lorsque sa concentration atteint 1% (16). Le miel inhiberait également la voie classique du complément ainsi que l'infiltration leucocytaire au niveau du foyer inflammatoire (93).

Étude(s) relative(s) aux abeilles n'appartenant pas au genre *Apis* :

Melipona marginata L. est une espèce menacée d'abeille sans dard du Brésil qui produit un miel aux caractéristiques physico-chimiques particulières. L'activité anti-inflammatoire de ce miel a été évaluée. La présence de 11 composés phénoliques tels que le kaempférol et l'acide caféique a été détectée. L'application topique de l'extrait de miel de *M. marginata* a permis de réduire l'œdème, de diminuer l'activité de la myéloperoxydase induisant une infiltration leucocytaire plus faible. Cette activité anti-inflammatoire pourrait être due à un effet synergique des composés phénoliques identifiés dans l'échantillon de miel. Pris ensemble, ces résultats ouvrent de nouvelles possibilités pour l'utilisation de l'extrait de miel de *M. marginata* dans les troubles cutanés (90).

IV. Propriétés antioxydantes

Au sein de l'organisme, il existe une production physiologique des espèces réactives de l'oxygène (ROS), notamment au niveau des mitochondries. De nombreux ROS sont des radicaux libres, capables de réagir avec leur environnement et d'oxyder des éléments cellulaires (lipides membranaires, ADN). Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre l'activité des radicaux libres et les systèmes de défense de l'organisme, conduisant à des dommages cellulaires. Pour équilibrer l'état oxydatif, le corps humain possède différents systèmes endogènes de protection antioxydante (catalase, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase). Un antioxydant est un élément capable de diminuer le stress oxydant au sein de l'organisme. Il peut donc prévenir la synthèse de radicaux libres ou les contrer directement. Les antioxydants peuvent être classés selon leurs modes d'actions : systèmes enzymatiques, inhibiteurs d'enzymes oxydantes, chélateurs de métaux et piègeurs de radicaux libres (94,95).

L'activité antioxydante du miel est due à une grande variété de composés, tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques, les vitamines (E) et certaines enzymes (catalase, superoxyde dismutase). De plus, les mélanoidines, produits de la réaction de Maillard, ont été décrites comme les principaux composants du miel responsables de la capacité de neutralisation des radicaux. Ces éléments réduisent les dommages causés par les ROS et les espèces réactives de l'azote (RNS). Elles inhibent les enzymes responsables de la production d'anions superoxydes, agissent comme chélateurs de métaux, interfèrent dans les réactions en chaîne des radicaux libres et peuvent jouer un rôle préventif dans le processus de leur formation. Grâce à ces mécanismes antioxydants, le miel contribue à la cicatrisation des plaies et des brûlures. De plus, dans les plaies chroniques, les neutrophiles et les macrophages libèrent des niveaux élevés de ROS. L'exposition prolongée aux ROS endommage les cellules et peut retarder la cicatrisation des plaies. Les ROS formés dans la phase inflammatoire de la cicatrisation stimulent également l'activité des fibroblastes qui produisent les fibres de collagène du tissu cicatriciel. Si la phase inflammatoire se prolonge, elle pourrait induire une fibrose (89).

L'activité antioxydante du miel dépend de son origine florale ainsi que de sa zone géographique. Une étude de 2020 portant sur les propriétés du miel d'eucalyptus met en avant cette hétérogénéité. Ainsi, l'activité antioxydante du miel d'eucalyptus en provenance de diverses localisations brésiliennes varie entre 2.6 et 105,3 mg/mL (test DPPH*). Cette dernière varie entre 0.1 à 0.2 g/mL (test DPPH*) dans le cas d'un échantillon de miel d'eucalyptus portugais (67). Afin de garantir une efficacité constante, il est nécessaire d'évaluer l'activité antioxydante du miel et de mettre en place un cahier des charges strict permettant une reproductibilité du processus et un système qualité assurant la sécurité et le contrôle des performances.

** Test DPPH : Le test DPPH permet de mesurer le pouvoir antiradicalaire de molécules pures ou d'extraits végétaux. Il mesure la capacité d'un antioxydant à réduire le radical chimique DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) par transfert d'un hydrogène. Le DPPH, initialement violet, se transforme en DPPH-H, jaune pâle. La réduction du DPPH est mesurée par spectrophotométrie à 515 nm (162).*

Étude(s) relative(s) aux abeilles n'appartenant pas au genre *Apis* :

L'exposition cutanée au "miel" de *Melipona marginata* réduit la production d'espèces réactives de l'oxygène. Le miel de *Melipona* possède également une activité antioxydante (90).

V. Propriétés cicatrisantes

1. Définitions

Lésion cutanée : correspond à une rupture de la continuité du tissu qui peut être due à une agression physique, thermique ou mécanique (96).

Cicatrisation : réponse du revêtement cutané à toute atteinte de son intégrité. Toute lésion tissulaire induit une réaction inflammatoire dont le but est d'éliminer l'agent agresseur et les tissus nécrotiques afin de permettre la réparation des tissus lésés. Cette réparation peut-être une régénération tissulaire complète lorsque l'architecture normale des tissus est restituée, ou une régénération tissulaire imparfaite lorsque les tissus détruits sont remplacés par une cicatrice fibreuse (96).

2. Étapes et mécanismes de la cicatrisation

Le processus de cicatrisation est classiquement divisé en 4 étapes : hémostase (quelques secondes à plusieurs minutes), inflammation (3 à 5 jours), prolifération (4 à 15 jours) et maturation (8 jours à 1 an). Une fois l'hémostase obtenue, les débris et les bactéries sont éliminés de la plaie au cours de la phase inflammatoire. En phase de prolifération, la régénération du tissu conjonctif et de l'épithélium s'intensifie et la plaie se contracte. Au cours de la phase finale, le collagène est réarrangé et l'excès de tissu est éliminé par apoptose. Le contrôle de la charge bactérienne d'une plaie est l'un des aspects les plus importants pour assurer un environnement de cicatrisation optimal.

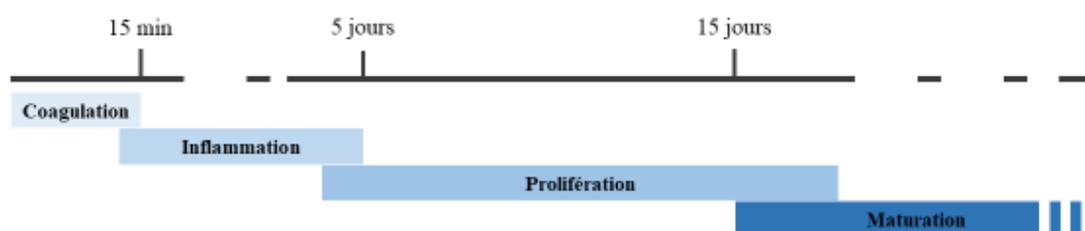


Figure 30 : Chronologie du processus de cicatrisation

2.1 Phase vasculaire

La rupture de la paroi vasculaire entraîne une vasoconstriction immédiate et transitoire, ainsi que l'extravasation de divers éléments sanguins. L'arrêt du saignement est provoqué par la formation d'un caillot sanguin, suite à l'activation plaquettaire. Ce thrombus exerce une action hémostatique et sert de matrice provisoire pour la migration des cellules pro-inflammatoires notamment. Parallèlement, les plaquettes libèrent des facteurs de croissance comme le TGF β et le PDGF, ainsi que certains composants du complément.

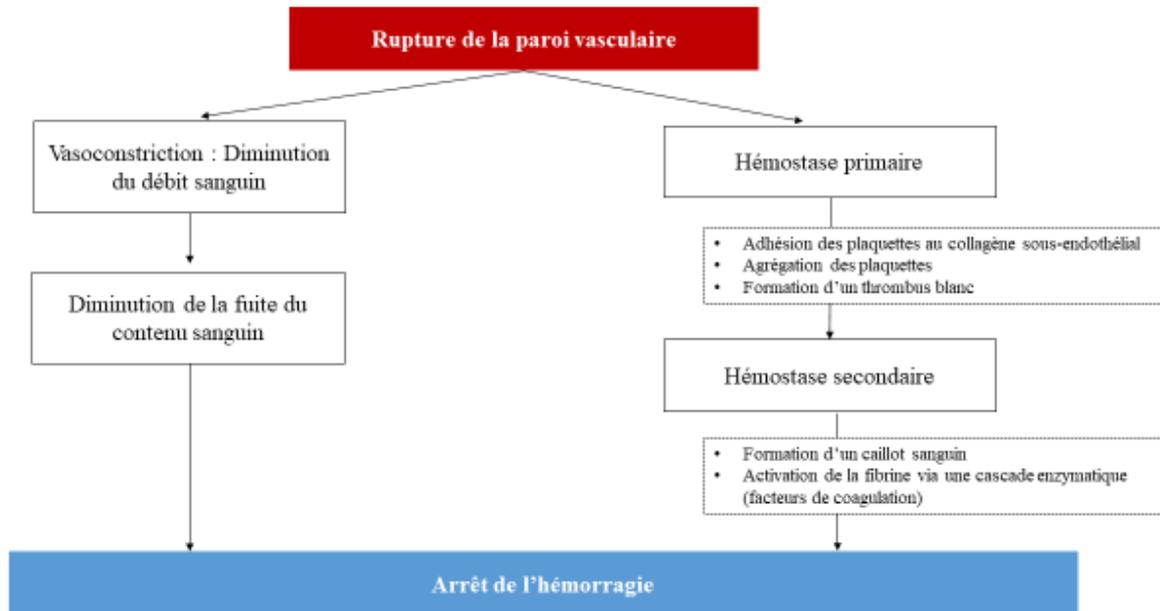


Figure 31 : Schéma de la phase vasculaire du processus de cicatrisation

2.2 Phase inflammatoire

La phase inflammatoire se caractérise par une vasodilatation. La perméabilisation des vaisseaux sanguins permet aux polynucléaires neutrophiles et aux monocytes d'atteindre les tissus lésés. Les monocytes se transforment alors en macrophages dans les tissus. Ces cellules phagocytent les microbes et libèrent des enzymes qui dégradent les tissus lésés par un mécanisme dit de détergence. Les macrophages sont également, comme les plaquettes, source de cytokines (PDGF, EGF, $TNF\alpha$, IGF-1) et amplifient la réponse inflammatoire. Ils stimulent aussi la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène (96).

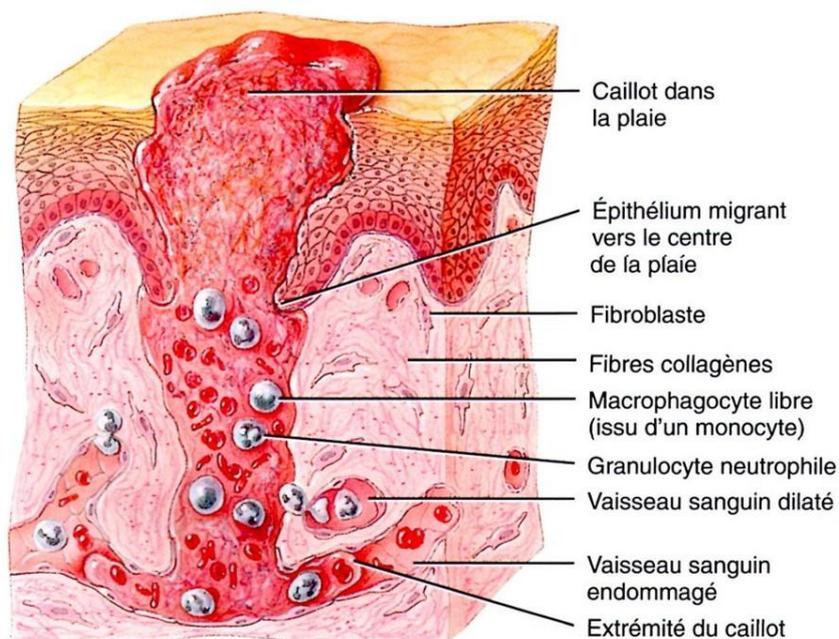


Figure 32 : Schéma de la phase inflammatoire de la cicatrisation (97)

2.3 Phase proliférative

a. Formation du tissu de granulation

L'étape de « bourgeonnement » est orchestrée par les différents facteurs de croissance présents dans la zone inflammatoire. Des fibroblastes prolifèrent et migrent du bord de la plaie vers l'intérieur, formant une matrice provisoire. Ces fibroblastes synthétisent ensuite une nouvelle matrice extracellulaire (MEC), composée principalement de collagène de type III. Une néo-angiogenèse est alors observée, permettant la réorganisation des cellules endothéliales à partir des vaisseaux intacts les plus proches. Le bourgeon charnu est alors composé de fibroblastes, de fibrine et de néo-vaisseaux. Des mononucléaires sont également présents. Les fibroblastes du tissu de granulation ont acquis des propriétés particulières qui permettent un système contractile semblable à celui des fibres musculaires lisses. Ceci permet la contraction des berges et referme jusqu'à 80% de la plaie (16)(96).

b. Épidermisation

Sous l'influence des facteurs de croissance (EGF, FGF, KGF, TGF), les kératinocytes vont se multiplier et migrer latéralement à partir des berges de la plaie. Ils continuent leurs mitoses tout en restant indifférenciés et modifient leur phénotype pour exprimer des protéines propres à la migration. Une fois l'intégrité du derme restaurée, le processus continue avec la différenciation des kératinocytes, conduisant à la reformation d'un épiderme stratifié opérationnel. Ce n'est qu'ensuite que se produit la colonisation de l'épiderme par les cellules de Langerhans et les mélanocytes (96).

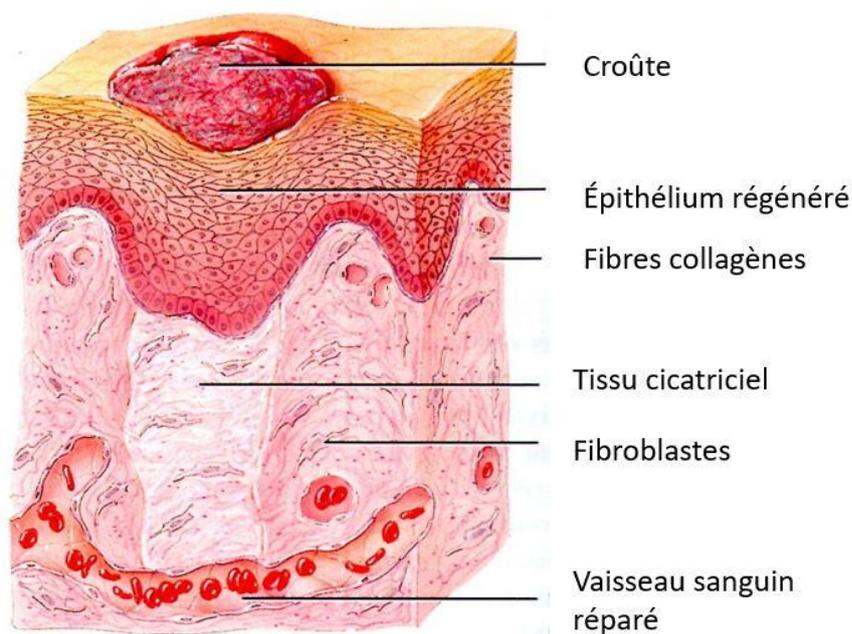


Figure 33 : Schéma de la phase de maturation de la cicatrisation (97)

2.4 Phase de maturation

a. Remodelage

Cette phase est la plus longue du processus de cicatrisation qui peut durer jusqu'à 2 ans. Le tissu de granulation n'est pas aussi résistant que le tissu normal et doit donc être remplacé. La maturation correspond à une réorganisation des fibres de collagène au contact des kératinocytes. La fibronectine et l'acide hyaluronique sont progressivement remplacés par les collagènes, les fibres d'élastine, et les glycosaminoglycanes. La matrice riche en collagène de type III est progressivement remplacée par une matrice riche en collagène de type I. Finalement, le nombre de cellules présentes dans le tissu diminue par apoptose pour ne laisser qu'un nombre normal de fibroblastes. Le remodelage de la MEC résulte d'un équilibre entre la synthèse de ses constituants et leur dégradation par des enzymes, notamment par les métalloprotéinases matricielles (MMP). Le remodelage va accroître la résistance de la cicatrice de façon considérable, jusqu'à 80 à 90% de sa force finale après 6 semaines (96).

b. Néovascularisation

Parallèlement, les nombreux vaisseaux créés lors de la formation du tissu de granulation diminuent en nombre et augmentent en maturité. Les facteurs de croissance stimulent les cellules endothéliales des veinules adjacentes à la plaie et de nouveaux capillaires sanguins bourgeonnent de celles-ci. Ces vaisseaux fusionnent et donnent naissance au nouveau réseau capillaire (96).

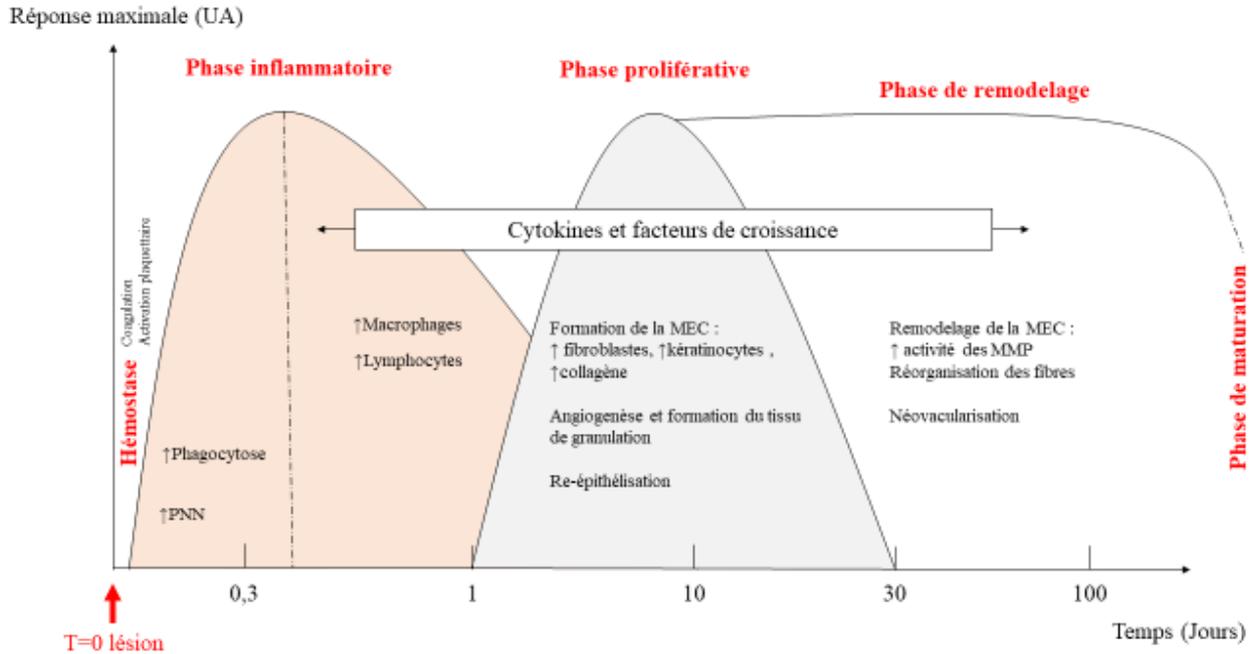


Figure 34 : Schéma de synthèse du processus de cicatrisation (98)

3. Facteurs principaux

3.1 Caractéristiques physicochimiques

a. La pression osmotique

L'osmolarité élevée du miel entraîne un flux d'eau au niveau des tissus lésés, créant un milieu humide favorisant l'activité autolytique des protéases et la cicatrisation. Ce flux de fluides permanent provoque une action de déterSION et emporte les débris cellulaires de la plaie en direction du miel. Lors du changement de pansement, les débris sont ainsi éliminés. De plus, le flux de liquide permet de limiter la macération, en permettant l'absorption des liquides et des cellules mortes par le miel et favorise la résorption des œdèmes par un phénomène d'exsudation. Le miel améliore le confort du patient en limitant l'adhérence des pansements et protège physiquement le tissu de granulation (56).

b. Le pH

L'acidification du tissu lésé génère une libération accrue d'oxygène par l'hémoglobine, favorisant l'oxygénation du tissu. Dans un environnement acide, certaines protéases liées à la dégradation de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération des fibroblastes perdent en efficacité, leur pH optimal étant de 7 (16).

3.2 Composés d'intérêts

a. Le peroxyde d'hydrogène

En complément de son activité antibactérienne, le peroxyde d'hydrogène joue un rôle essentiel dans le processus de cicatrisation. Au cours de la phase vasculaire et inflammatoire, il provoque une déterSION efficace contre des tissus nécrotiques, limitant la génération de radicaux libres par ces derniers. En faible quantité, il semble activer certaines MMP et des sérine-protéases à l'origine de phénomènes d'autolyse. De plus, le peroxyde d'hydrogène stimule la prolifération des fibroblastes et des cellules épithéliales, et favorise également le développement d'une néo-vascularisation. En activant TGF- β , il favoriserait la synthèse de collagène et la formation du tissu de granulation (5)(16)(99).

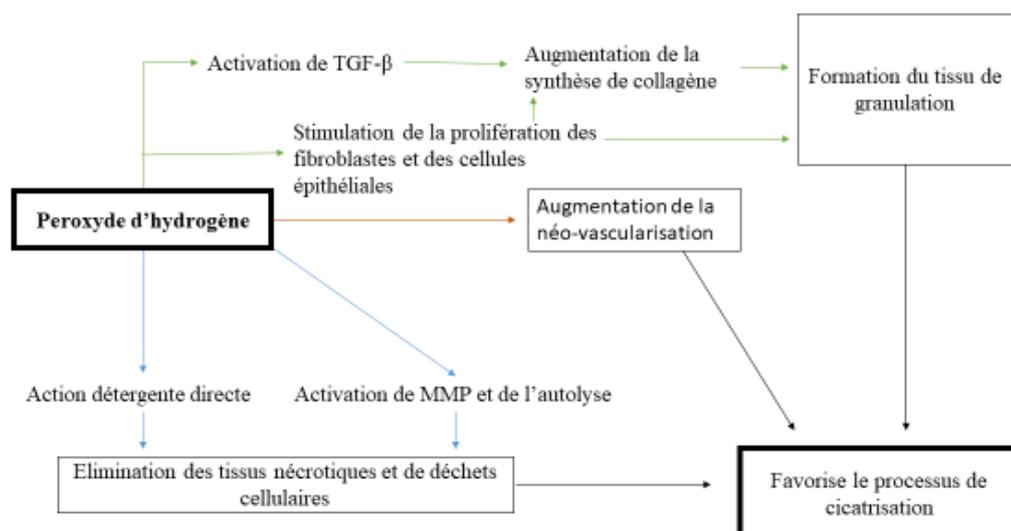


Figure 35 : Les mécanismes d'actions du peroxyde d'hydrogène sur la cicatrisation

4. Mécanismes d'action

4.1 Activité antiinflammatoire et antioxydante

Nous avons vu que le miel possède une activité antioxydante et antiinflammatoire. Au cours des premières phases de la cicatrisation, il module la réaction immunitaire et régule différents médiateurs de l'inflammation. Le miel exerce un effet analgésique en diminuant la pression tissulaire et en inhibant la libération de prostaglandines (16). De plus, il limite les dommages causés par les radicaux libres, générés en grande quantité dans le tissu lésé. Une concentration élevée de radicaux libres pendant la phase inflammatoire de la cicatrisation des plaies peut endommager les composants cellulaires, engendrant une nécrose tissulaire. Les espèces réactives de l'oxygène qui se forment dans la phase inflammatoire stimulent l'activité des fibroblastes, qui produisent les fibres de collagène du tissu cicatriciel. La prolongation de la phase inflammatoire favorise l'apparition d'une fibrose tissulaire. Par conséquent, la réduction de la phase inflammatoire par le miel minimise les risques de cicatrisation hypertrophique (93).

4.2 Stimulation des MMP9

La défensine-1 d'abeille stimule la sécrétion de MMP-9 par les kératinocytes, engendrant la dégradation des fibres de collagène de type IV. Le MGO, présent dans différents miels, active également les MMP9 (33)(34). Au cours de la phase inflammatoire, cette activité limite l'accumulation de fibres de collagène, et donc la formation de fibrose cicatricielle.

Au cours de l'étape de ré-épithélisation, les MMP sont des éléments essentiels pour la migration des kératinocytes. En stimulant l'activité des MMP9, le miel agit également à cette étape. Certaines cytokines inflammatoires, notamment l'IL-1b et le TNF-a, peuvent également induire la production du facteur de croissance des kératinocytes FGF-7, suggérant qu'elles peuvent indirectement favoriser la ré-épithélialisation (100). Il a été démontré que le miel stimule la production de cytokines inflammatoires par les monocytes et les leucocytes. Dans une étude récente, il a été rapporté pour la première fois que le MGO stimule la production de cytokines inflammatoires via l'activation d'un récepteur Toll-like (101). Des effets immunomodulateurs ont été démontrés *in vitro* à partir de la lignée cellulaire monocyttaire après incubation avec des miels naturels (102). Le miel favorise le processus de ré-épithélisation. (103).

4.3 Modulation de l'angiogenèse

Le développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants fournit l'oxygène nécessaire à la plaie, étape importante du processus de cicatrisation. La stimulation de l'angiogenèse par le miel a été démontrée par plusieurs études, associée à une accélération de la formation de tissu de granulation dans la zone de la plaie (89)(103)(104).

4.4 Résorption de l'œdème

La pression osmotique exercée par le miel entraîne un flux de fluide au sein de la plaie. En permettant l'absorption de liquides, le miel favorise la résorption de l'œdème (56).

4.5 Stimulation de la réparation cellulaire

Certaines études ont mis en évidence l'existence d'un lien entre l'application locale de substances nutritives et la formation accrue de tissu de granulation (99). Par sa richesse en sucres, en acides aminés et en oligoéléments, le miel améliorerait la cicatrisation en favorisant la réparation cellulaire en apportant des éléments directement assimilables par les cellules. Les sucres augmenteraient le métabolisme des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Également, les vitamines B favoriseraient la régénération cellulaire. La vitamine C, également présente dans le miel, ainsi que le fer et le cuivre, stimulent également la production de collagène (16). En complément de l'action des MMP9 sur la migration des kératinocytes, la pinocembrine, flavonoïde présent dans le miel, pourrait accélérer la cicatrisation des plaies cutanées en stimulant directement la migration des kératinocytes (30).

Phases vasculaire et inflammatoire	Les phases de la cicatrisation	
	Phase proliférative	Phase de maturation
Augmentation de la production des cytokines TNF- α , IL-1, IL-6	Destruction des débris et des tissus nécrotiques	Augmentation de l'effet hygroscopique
Augmentation de la concentration en H ₂ O ₂	Croissance du tissu de granulation	Augmentation de la vitesse du remodelage
Augmentation de l'activité antioxydante	Augmentation de l'activité de fibroblastes	Réduction du tissu cicatriciel et de la marque cicatricielle
Augmentation de l'apport en nutriments	Augmentation de l'angiogenèse	Diminution des contractions
Diminution du pH	Diminution de l'œdème	
Diminution de la charge microbienne	Diminution des exsudats	
Diminution de la douleur		

Figure 36 : Tableau de synthèse des effets du miel sur les trois phases de la cicatrisation (11)

Étude(s) relative(s) aux abeilles n'appartenant pas au genre *Apis* :

Un article a révélé que le miel de *Melipona subnitida* réduit le temps de cicatrisation des plaies (90).

VI. Propriétés hydratantes

Les sucres, les protéines et l'acide lactique, composants principaux du miel, peuvent agir comme agents hydratants. Plusieurs études ont suggéré que les vitamines B, E et K, ainsi que plusieurs minéraux comme le potassium, le phosphore et le calcium, qui sont présents dans presque tous les miels, contribuent à ses propriétés hydratantes (105). En cosmétique, le miel est employé comme émoullient ou comme humectant (29).

VII. Autres propriétés

Le miel est un produit à haute valeur nutritive. Sa teneur élevée en glucides, la présence d'acides de fruits et d'oligo-éléments en font une matière première pertinente pour les produits cosmétiques. Le miel améliore l'élasticité de la peau, revitalise sa couleur et lisse les rides. Son pH acide et sa richesse en acides organiques procurent un effet exfoliant et favorise l'élimination des cellules mortes. Le miel apaise également les irritations cutanées. En raison de la présence de flavonoïdes, le miel pourrait également jouer un rôle important dans la protection solaire grâce à son activité antioxydante (29).

Le miel possède également des propriétés antivirales, notamment contre le virus de l'herpès simplex (HSV) (106). Des études ont également évalué ses propriétés antifongiques, notamment contre *Candida sp.* (107). Différents miels ont montré des effets antifongiques contre les levures *Malassezia* impliquées dans la dermatite séborrhéique (1).

VIII. Perspectives

1. Traitement des plaies aiguës et chroniques

En France, des miels de qualité médicale sont commercialisés pour le traitement des plaies et des brûlures superficielles, notamment Medihoney[®] et Revamil[®]. Medihoney[®] est élaboré à partir de miel de Manuka, tandis que le miel présent dans Revamil[®] est produit sous serre, en conditions standardisées. L'activité de Medihoney[®] est basée sur la présence du MGO, tandis que Revamil[®] agit principalement par le biais du peroxyde d'hydrogène et de l'activité de la défensine-1 d'abeille. Des études de cas cliniques décrivent des résultats encourageant dans la prise en charge de la cicatrisation des plaies (ulcères, greffe de peau, hématomes), notamment pour prévenir l'infection, réduire les temps de cicatrisation et l'inconfort du patient. Le faible nombre de sujets de ces études restent un biais majeur dans l'interprétation des résultats (33). Le miel pourrait être plus efficace que certains pansements conventionnels, mais il existe une incertitude considérable quant à la reproductibilité et à l'applicabilité de ces preuves (108). Depuis 1984, un protocole à base de miel a été mis en place au CHU de Limoges pour le traitement des plaies chirurgicales. De 1984 à 2009 près de 3.000 lésions ont été traitées au miel avec un taux de cicatrisation complète de 98 %. Le protocole est toujours utilisé de nos jours au CHU de Limoges (5).

Les preuves concernant l'utilisation du miel pour le traitement des plaies chez les nouveau-nés et les nourrissons sont prometteuses mais non suffisantes : taille des échantillons faible, absence de randomisation, absence de groupe de contrôle (109).

1.1.Traitements des plaies de patients diabétiques

Le traitement de l'ulcère chronique du pied chez les patients diabétiques représente un défi clinique. Le diabète est la première cause d'amputation non traumatique des membres inférieurs en France (8.000 à 10.000 amputations par an) (164). Les différentes activités biologiques du miel en font un excellent candidat dans le traitement des ulcères diabétiques. Les pansements imprégnés de miel semblent favoriser la guérison des ulcères neuropathiques et ischémiques. Bien qu'il existe une abondante littérature au sujet de l'efficacité du miel dans la cicatrisation des plaies, peu d'articles ont été publiés spécifiquement sur le traitement du pied diabétique. Une méta analyse a étudié les effets du pansement au miel sur le processus de cicatrisation de ces ulcères, comparativement aux autres pansements. À partir de diverses bases de données, cette étude met en évidence que les pansements au miel raccourcissent efficacement le temps de débridement de la plaie, le temps de cicatrisation et le temps de clairance bactérienne, et qu'ils augmentent le taux de cicatrisation des plaies. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats afin que cette forme de traitement puisse être largement appliquée (110)(111)(112).

2. Traitement des pathologies inflammatoires cutanées

2.1 Acné

L'acné est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle qui affecte la peau du visage, du cou et de la partie supérieure du tronc. L'acné se développe au niveau des follicules pilosébacés et se traduit par la formation de lésions non inflammatoires (comédons) et de lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules). En général, *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium acnes* S. et al sont les principales bactéries cutanées retrouvées dans les foyers inflammatoires. L'activité antimicrobienne du miel est efficace contre *P. acnes* et *S. epidermidis*. Grâce à ces différentes propriétés biologiques, le miel représente une opportunité dans le traitement topique de l'acné (113). Une étude a évalué l'efficacité de Honevo[®], mélange composé de miel de Kanuka de qualité médicale (90%) et de glycérine (10 %), comme traitement topique de l'acné du visage. Cet essai contrôlé randomisé, réalisé sur 136 participants, n'a pas mis en évidence de bénéfices significatifs de l'application d'Honevo[®] dans le traitement de l'acné (114).

2.2 Dermatite

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire prurigineuse chronique. Sa physiopathologie n'est pas entièrement comprise du fait de sa complexité. Cette dermatose multifactorielle est liée à un dérèglement immunitaire, à l'altération de l'intégrité de la barrière cutanée, à une susceptibilité génétique et à des expositions environnementales. Sa prise en charge repose sur l'usage d'anti-inflammatoires topiques lors des exacerbations. Une proportion importante de patients intègre des traitements de médecine complémentaire et alternative comme complément au traitement conventionnel. Une étude de 2003 a montré une réduction de la gravité de la dermatite atopique après l'application d'un mélange de miel, de cire d'abeille et d'huile d'olive chez 21 patients, permettant une réduction de 75 % de la dose de corticoïdes sans détérioration clinique. Une autre étude, réalisée sur 15 patients présentant une otite externe eczémateuse récurrente, a évalué l'efficacité de gouttes auriculaires de miel médical. Une réduction significative de l'inconfort, des rougeurs, de la desquamation et des démangeaisons a été observée. Les limites de ces études comprennent la faible taille de l'échantillon, l'absence de groupe témoin placebo, et de randomisation notamment (115).

Une étude interventionnelle multicentrique en simple aveugle a été menée sur 31 patients présentant un intertrigo pour étudier l'effet de deux traitements topiques : une pommade à l'oxyde de zinc versus une crème au miel. Les patients ont été utilisés comme leurs propres témoins. Il n'y avait pas de différence significative dans l'effet du traitement entre les groupes d'intervention. L'utilisation de la crème au miel a montré une diminution du prurit plus efficace, favorisant le confort du patient (116).

Certaines dermatites sont associées à une exposition prolongée de la peau à une forte humidité (transpiration, incontinence urinaire ou fécale, exsudat de plaie, sortie de stomie). La peau humide est plus sensible aux frottements de la peau contre les vêtements, les draps ou les protections pour incontinence, ce qui engendre des altérations de la barrière cutanée. Les surinfections peuvent accentuer ces dommages. La crème Medihoney[®] peut être utilisée pour un certain nombre d'indications de dermatites, y compris la dermatite associée à l'incontinence. Il a été démontré que l'utilisation de Medihoney Barrier Cream[®] réduit le prurit et favorise le confort du patient. L'auteur de cette étude a déclaré avoir été supporté par le laboratoire Integra LifeSciences, fabricant du dispositif médical Medihoney (117).

3. Lutte contre les infections cutanées et des muqueuses

Le miel est un élément prometteur pour lutter contre les infections persistantes ou chroniques (34).

3.1 Prévention

a. Infections liées à la dialyse péritonéale

Le miel est un élément prometteur en tant qu'agent prophylactique topique. Une étude de 2014 a évalué son potentiel pour la prévention des infections liées à la dialyse péritonéale. Les durées médianes de survie sans infection liées à la dialyse péritonéale n'étaient pas significativement différentes entre le groupe témoin (mupirocine intranasale) et le groupe traité au miel. Cependant, le miel a diminué le délai avant la première infection liée à la dialyse péritonéale et a augmenté le risque de péritonite chez les participants diabétiques. Les incidences des événements indésirables graves et des décès n'étaient pas significativement différentes dans les groupes miel et témoin. Ainsi, les auteurs de cette étude concluent que le miel ne peut pas être recommandé systématiquement pour la prévention des infections liées à la dialyse péritonéale (118). Une seconde étude de 2018 a mis en évidence que l'application de miel médical au site de sortie est plus efficace que l'application de povidone iodée pour prévenir les infections liées aux cathéters, et cet effet n'est pas modifié par la présence ou l'absence de diabète (119). De nouvelles études sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

b. Prévention des mucites radio-induites

Les traitements de première intention pour les patients atteints de cancer de la tête et du cou sont la résection chirurgicale et la radiothérapie. Ainsi, jusqu'à 66 % des patients traités par radiothérapie développeront une mucite buccale grave, une affection caractérisée par un érythème et la formation d'ulcères. Plusieurs études ont rapporté que le miel semble prévenir la formation de mucite buccale radio-induite, responsable de douleurs et de la réduction de la qualité de vie.

Une méta-analyse a démontré une réduction globale du risque relatif de 80 % dans le groupe de traitement au miel par rapport au groupe témoin. Les résultats sont prometteurs et d'autres études sont nécessaires pour renforcer les preuves (120).

3.2 Traitement

a. Traitement de la candidose

La candidose vulvo-vaginale est la vaginite la plus répandue chez les femmes. 70 % des femmes connaîtront au moins un épisode au cours de leur vie, *Candida albicans* B. étant responsable à 80% de ces infections (121). Cependant, une résistance aux antifongiques peut se développer chez ce micro-organisme, limitant les possibilités de prise en charge. Une étude a été menée pour comparer l'efficacité d'une pommade vaginale au miel versus une pommade vaginale au clotrimazole pour le traitement candidose vulvo-vaginale. Dans les deux groupes, les symptômes ont disparu après le traitement. Au huitième jour de traitement, il y avait une différence significative dans l'évolution de l'inflammation et des pertes vaginales entre les deux groupes, en faveur du groupe clotrimazole. Il n'y avait pas de différence significative dans la gravité de l'irritation et la satisfaction à l'égard du traitement entre les deux groupes. Dans les deux groupes, aucun effet secondaire n'a été rapporté. Grâce à sa disponibilité et à son rapport coût-efficacité, le miel pourrait représenter une alternative de traitement pour la candidose vulvo-vaginale (122).

4. Lutte contre les bactéries multi résistantes

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel qui se produit lorsque les bactéries sont exposées aux antibiotiques. Sous la pression sélective des médicaments, les bactéries sensibles sont tuées ou inhibées. Les bactéries qui sont naturellement résistantes, ou qui ont acquis des caractéristiques de résistance aux antibiotiques, ont plus de chances de survivre et de se multiplier. La surconsommation et le mauvais usage des antibiotiques amplifient et accélèrent cette situation. Aujourd'hui, certaines infections courantes sont devenues difficiles, voire impossibles à traiter. Outre l'impact économique, l'augmentation de la mortalité est une autre conséquence de la résistance aux antibiotiques. Des estimations basées sur les données d'EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) montrent que chaque année, environ 33.000 personnes en Europe meurent des suites directes d'infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques. Par conséquent, la recherche et le développement d'une nouvelle génération d'antimicrobiens pour atténuer l'expansion de la résistance aux antibiotiques sont devenus une priorité. Cependant, le développement de nouveaux antibiotiques nécessite de nombreuses années (34).

Le miel est un agent antimicrobien agissant sur des cibles multiples, et inhibe un large éventail de bactéries (123). Ceci, combiné à la difficulté que les bactéries semblent rencontrer pour développer une résistance aux mécanismes antimicrobiens du miel, indique qu'il pourrait devenir une alternative efficace dans le traitement des bactéries résistantes aux antibiotiques. Une étude de 2020 offre un aperçu complet des preuves scientifiques qui appuient l'utilisation du miel comme alternative antimicrobienne potentielle contre les bactéries résistantes aux médicaments, soit seul, soit en combinaison.

De nombreux travaux utilisant le miel de Manuka ont confirmé ses effets contre le SARM *in vitro* et *in vivo*, *S. aureus* résistant à la vancomycine et les entérocoques résistants à la vancomycine

(ERV). Revamil[®] a également montré une activité antibactérienne contre des bactéries résistantes aux antibiotiques. Une autre étude révèle que toutes les variétés de miel n'ont pas de bonnes performances. Le miel d'Allemagne dilué était relativement inefficace contre le SARM et significativement moins efficace que le miel de Manuka, même non dilué. Cette étude met en évidence l'importance de tester et de sélectionner une variété adéquate de miel (34).

Type de miel	Microorganismes	Type d'étude	Références
Manuka	MRSA	<i>In vivo</i>	(85,124)
		<i>In vitro</i>	(64,125–130)
	VRSA	<i>In vitro</i>	(131)
	VRE	<i>In vitro</i>	(124)
	ESBL-E.coli	<i>In vitro</i>	(64,132)
	ESBL- <i>K. pneumoniae</i>	<i>In vitro</i>	(64,133)
	CARB- <i>K pneumoniae</i>		
	MDR- <i>P.aeruginosa</i>	<i>In vitro</i>	(64)
	<i>Ureaplasma parvum</i>	<i>In vivo</i>	(134)
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
Revamil [®]	MRSA	<i>In vitro</i>	(135–137)
	MRSE		
	ESBL- <i>E. coli</i>		
	ESBL- <i>P. aeruginosa</i>		
	ESBL- <i>E. cloacae</i>		
	ESBL- <i>K. osytoca</i>		
VREF			

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; VRSA: vancomycin-resistant *S. aureus*; VRE: vancomycin-resistant enterococci; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase-producing; CARB: carbapenemase-producing; MDR: multi-drug resistant; MRSE: methicillin-resistant *S. epidermidis*; VREF: vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.

Figure 37 : Tableau de synthèse des études portant sur l'efficacité du miel contre les microorganismes résistants aux antibiotiques (34).

La présence de centaines de composés, qui pourraient agir de manière additive ou synergique sur de multiples cibles bactériennes, rend difficile l'adaptation des bactéries à celles-ci et, par conséquent, complique le développement de la résistance. Des tests *in vitro* indiquent qu'il n'a pas été possible de générer des mutants résistants au miel au cours d'une période d'entraînement à la résistance par étapes à court terme. De plus, il a été observé que le miel agit en synergie avec plusieurs antibiotiques, réduisant les doses nécessaires pour inhiber la croissance bactérienne ou renversant la résistance aux antibiotiques précédemment acquise. Des essais cliniques robustes à grande échelle sont nécessaires pour confirmer que l'efficacité du miel est avérée pour un usage en clinique (34).

Opérant dans des zones de combat, les médecins des opérations spéciales ont besoin de produits destinés à la prévention de l'apparition d'infections sur les blessures traumatiques et à l'accélération du processus de cicatrisation. Il est important que le traitement soit facile d'utilisation et stable dans des environnements parfois extrêmes. Le bureau de l'US Air Force pour la modernisation médicale (AF/SG5) et le programme de recherche médicale dirigé par le Congrès ont récemment demandé aux chercheurs des solutions pour répondre au besoin de contrôle des infections contre les organismes multirésistants (MDRO), notamment contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) et *Acinetobacter baumannii* B et al. Une étude de 2014 a évalué l'efficacité *in vitro* de MediHoney[®] pour prévenir les infections par des MDRO des plaies de soldats blessés. Les résultats de l'étude apportent une preuve de l'efficacité de MediHoney[®] contre MRSA et *A. baumannii* *in vitro* (138).

5. Autre

Dans une étude réalisée en 2007, l'efficacité d'un miel médical a été évalué pour la fixation de greffe de peau demi-épaisse. Le miel s'est révélé être un excellent agent adhésif. L'ensemble des greffes ont toutes pris sans qu'aucun effet indésirable (rejet de greffon, infection) n'ait été relevé parmi les 11 patients de l'étude (86).

Le miel a également été employé en tant que colle pour les greffes de peau dans le cadre d'une étude clinique. Le protocole de soin se déroule sans agrafe ni colles biologiques, mais exclusivement avec l'application de miel médical. Les premiers points d'évaluation dans les zones greffées avec application de miel étaient le rejet de greffon, l'infection, et l'hématome. Aucune complication de ce type n'a été observée chez aucun patient. Les auteurs ont ainsi observé une réduction de l'œdème et des exsudats de la plaie du receveur. L'application de miel est simple, peu onéreuse et permet un gain de temps (139).

PARTIE III : TOXICITÉ

I. Contre-indications

Il existe plusieurs contre-indications à l'emploi du miel :

- Hypersensibilité ou allergie au miel ou aux produits de la ruche
- Enfants < 1 an : Risque de botulisme par ingestion de spores de *Clostridium botulinum**

*Aucun cas de botulisme infantile n'a été relié à l'utilisation de miel par usage topique.

Il n'y a pas de contre-indication chez le patient diabétique pour l'application cutanée du miel. Une surveillance médicale est toutefois recommandée si les lésions traitées sont très étendues.

II. Effets indésirables

Plusieurs effets indésirables liés à l'application topique de miel médical ont été recensés :

- Sensation de brûlures, douleurs ou picotements*
- Coloration des pansements

*Afin de limiter l'inconfort du patient, il est recommandé d'humidifier la plaie avant le soin et de prévoir un traitement antidouleur, si nécessaire. Ces effets sont temporaires et disparaissent généralement dans l'heure qui suit la réalisation des soins. Si les symptômes persistent, il est nécessaire d'envisager le report voire l'arrêt définitif du traitement

Bien que l'allergie au miel soit rare, une allergie au pollen ou aux protéines d'abeille dans le miel est possible. Une déshydratation des tissus se produit en cas d'application excessive de miel. Dans les études animales, aucun effet indésirable n'a été signalé avec l'application de miel sur les plaies (101).

Sur 500 cas sélectionnés dans les publications sur l'utilisation du miel sur les plaies et plus de 140 cas d'utilisation du miel en ophtalmologie, il n'y a eu aucune mention d'effets indésirables autres qu'une sensation de picotement ressentie par certains patients, qui semble être due à l'acidité du miel (91).

1. Résidus toxiques

Certaines plantes butinées par les abeilles sont connues pour produire du nectar contenant des substances toxiques. Les alcaloïdes sont le principal groupe de toxines potentiellement présent dans le nectar. Par exemple, *Rhododendron ponticum* L., appartenant à la famille des *Ericaceae*, contient des substances toxiques (hydrocarbures cycliques polyhydroxylés ou diterpénoïdes). Les cas d'intoxications alimentaires au miel ont rarement été rapportées dans la littérature. Les symptômes observés d'un tel empoisonnement au miel par voie orale sont des vomissements, maux de tête, maux d'estomac, inconscience, délire, nausées. En général, les plantes vénéneuses sont connues des apiculteurs locaux et le miel, qui peut éventuellement contenir des substances toxiques, n'est pas commercialisé.

III. Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi sont dépendantes de la galénique et du packaging du produit à base de miel.

Exemples de précautions d'emploi :

- Ne pas utiliser après la date de péremption
- Ne pas utiliser un tube ou un pansement endommagé
- Tube 30g : conservation 3 mois après ouverture
- Tube unidose : conservation 3 jours après ouverture
- Conservation à l'abri de la lumière, de l'humidité et de la chaleur

PARTIE IV : LES PRODUITS À USAGE TOPIQUE

I. Les produits médicaux

1. Exemples de produits commercialisés en France

1.1. Revamil®

Fabricant: Bfactory Health Products B.V. (Pays Bas)

Miel sélectionné : Miel de qualité médical, pur 100% (origine florale non précisée)

Revendications du miel: Cicatrisation des plaies, antimicrobien, anti-inflammatoire et prébiotique.

Autre : Revendication d'une activité antibactérienne contre le SRAM et SASM, *Pseudomonas* résistantes et sensibles, et contre les entérocoques résistants à la Vancomycine.

Les produits Revamil sont tous des Dispositifs Médicaux de type IIb.

<i>Revamil Wound Gel</i> ®	<i>Revamil Wound dressing</i> ®	<i>Revamil Balm</i> ®
Soin des plaies chroniques	Soin des plaies aiguës	Soin des peaux abîmées et irritées
Miel médical stérile conditionné en tube de 18g	Compresse stériles en polyacétate impregnées de miel médical. 5 x 5 cm // 8 x 8 cm // 10 x 20 cm	Onguent dermoprotecteur conditionné en tube de 15g
		

Figure 38 : Caractéristiques des produits Revamil® (164)

Ces produits sont indiqués pour le traitement de plaies variées et leur indication dépend du type de plaie traitée.

	Revamil Wound Gel ®	Revamil Wound dressing ®	Revamil Balm ®
Plaies chroniques	***	***	*
Plaies infectées	***	***	*
Plaies profondes et cavitaires	*	*	*
Plaies superficielles	*	***	**
Brûlures	-	***	**
Peaux abîmées	-	-	***

Figure 39 : Indications des produits Revamil ® (16)

1.2. Medihoney ®

Fabricant : DermaSciences

Distributeur (France) : Apotecnia

Miel sélectionné : Miel de Manuka

Les produits Medihoney sont des Dispositifs Médicaux de type IIb. Ils sont indiqués pour le traitement de différents types de plaies : escarres, ulcères, brûlures superficielles, plaies infectées, plaies nécrotiques, plaies chirurgicales, sites donneurs de greffe.

Apinate dressing MEDIHONEY ® 95% de miel + 5% d'alginate de calcium mèche (1,9 x 30 cm) plaque (5 x 5 cm et 10 x 10 cm)	Plaies fortement et moyennement exsudatives : plaies en phase de détersion ou de bourgeonnement, plaies infectées
Gel Sheet MEDIHONEY ® 80% de miel + 20% d'alginate de sodium plaque (5 x 5 cm et 10 x 10 cm).	Plaies fortement et moyennement exsudatives : plaies en phase de détersion ou de bourgeonnement, plaies infectées
HCS adhesive & non adhesive MEDIHONEY ® 85% de miel + 15% de tulle plaque (10 x 10 cm)	Plaies légèrement exsudatives : phase de bourgeonnement
Antibacterial Medial Honey MEDIHONEY ® 100% miel stérile tube de 20 ou 50 g	Plaies profondes, cavitaires, sinueuses, infectées, malodorantes ou encore chirurgicales.
Antibacterial Wound gel MEDIHONEY ® 80% miel stérile + 20% de cire et d'huiles naturelles tube de 10 ou 20 g.	Ulcères veineux, les escarres, les brûlures ou les zones de prise de greffe
Barrier Cream MEDIHONEY ® 30% de miel + 70% d'ingrédients naturels tube de 50 g ou sachet de 2 g	Protection des plaies et des irritations Non stérile

Figure 40 : La gamme MEDIHONEY ® et ses indications (16)

1.3. Activon[®], Algivon[®], et Actilite[®]

Fabricant : Advancis Medical (Royaume Uni)

Miel sélectionné : Miel de Manuka

La société Advancis Medical a développé toute une gamme de produits à base de miel de Manuka de qualité médicale. Les produits de la gamme ACTIVON[®], ALGIVON[®] et ACTILITE[®] sont classiquement indiqués en cas d'ulcères, d'escarres, de plaies chirurgicales, de brûlures, de greffes cutanées, de plaies infectées ou nécrosées et de plaies cavitaires. ACTILITE[®] peut être utilisé comme interface dans le cadre d'une TPN (16)(56).

ACTIVON Tube[®]	Miel médical de Manuka à 100% conditionné en tube de 25 g
ACTIVON Tulle[®]	Pansement de gaze imprégné de miel médical de Manuka à 100% (5 x 5 cm et 10 x 10 cm)
ALGIVON[®]	Pansement d'alginate imprégné de miel médical de Manuka à 100% (5 x 5 cm et 10 x 10 cm).
ALGIVON Plus[®]	Pansement d'alginate à fibres renforcées imprégné de miel médical de Manuka à 100% (5 x 5 cm et 10 x 10 cm).
ACTILITE[®]	Pansement de gaze imprégné de miel médical de Manuka à 99% et d'huile de Manuka à 1% (5 x 5 cm, 10 x 10 cm et 10 x 20 cm).

Figure 41 : Les gammes de produits au miel de la société Advancis Medical (16)

1.4. Melectis[®]

Le laboratoire français Melipharm a été cofondé avec le Professeur Bernard Descottes. Il commercialise deux gammes de produits à base de miel. La gamme Melectis[®] propose des dispositifs médicaux brevetés à base de miels mono floraux stériles, pour la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques, adaptés aux différentes phases de la cicatrisation (165).

MELECTIS[®] GEL	Gel cicatrisant 100% miel
MELECTIS[®] D	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	Gel associant le miel MELECTIS [®] à l'acide hyaluronique conçu pour les plaies en phase de granulation
MELECTIS[®] BAUME	Baume protecteur indiqué pour protéger les mamelons en période d'allaitement

Figure 42 : La gamme de produits Melectis[®] (165)

1.5. Autres

MANUKAhd[®] Super Lite est un pansement absorbant enduit de miel de Manuka, indiqué pour les plaies chroniques et aiguës. Il est commercialisé par le laboratoire ManukaMed USA.

ANTISCAR[®] est un gel cicatrisant à base de glycérol et de miel, préconisé par le laboratoire pour les plaies cutanées chroniques de type escarres et ulcères. C'est un dispositif médical de classe IIa commercialisé par le laboratoire Dimepol (166).

2. Exemples de produits commercialisés dans le Monde

En 2007, la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a approuvé le premier produit au miel dédié au traitement des plaies, un pansement stérile à usage unique, pour le soin des plaies, imprégné de 95 % de miel et 5 % d'alginate de sodium. Il a été approuvé aux États-Unis pour une utilisation dans les coupures et brûlures traumatiques ou chirurgicales mineures, et sur certains ulcères. Divers pansements, gels, pommades et pansements hydrogel ont depuis été commercialisés depuis (11).

2.1 L-Mesitran[®]

Fabricant : L-Mesitran

Miel sélectionné : Miel de qualité médical de Manuka

Revendications du miel : Cicatrisation des plaies, antimicrobien, stimule la croissance cellulaire, désodorisant.

Les produits L-Mesitran[®] sont commercialisés dans plus de 60 pays, dont les États-Unis, Singapour, le Sénégal, le Luxembourg, et le Brésil. Les indications de la gamme sont les plaies aiguës et chroniques, infectées ou non (plaies traumatiques ou chirurgicales, ulcères, escarres, sites donneurs de greffe, plaies fibrineuses ou nécrotiques, brûlures) (16).

Les produits L-Mesitran[®] ont démontré *in vitro* leur activité contre le SARM, et *in vivo* leur applicabilité prometteuse pour traiter les ulcères diabétiques chroniques, en prévenant les amputations dérivées d'infections résistantes aux antibiotiques (34).



Figure 43 : Photographies de la gamme de produits L-Mesitran[®] (167)

2.2 SurgihoneyRO[®]

SurgihoneyRO[®] est un dispositif médical de classe IIb destiné à la prise en charge des plaies infectées, chroniques et aiguës jusqu'à la cicatrisation. Ce gel antimicrobien s'est avéré efficace contre les micro-organismes multirésistants. Il est indiqué pour les plaies infectées, chroniques et aiguës jusqu'à la cicatrisation : ulcères du pied diabétique, escarres, ulcères de jambe, plaies infectées, plaies chirurgicales, plaies traumatiques, coupures, écorchures, brûlures, sites donneurs et receveurs. Ce DM est commercialisé au Royaume Uni notamment.



Figure 44 : Illustration du gel SurgihoneyROTM (168)

2.3 MelMax[®]

MelMax[®] est un pansement stérile imprégné de miel de sarrasin. Il est commercialisé par le laboratoire américain Dermagenics.

2.4 Autres

HONEYSOFT[®] est un pansement d'acétate de cellulose enduit de miel multifloral chilien, commercialisé par le laboratoire Taureon.

3. Usage hospitalier en France

3.1 CHU de Limoges

Le miel a été réintroduit en 1984 dans les hôpitaux français par le Pr. Bernard Descottes, chef du service Chirurgie viscérale et Transplantation du CHU de Limoges. De 1984 à 2009, il traite près de 3.000 lésions grâce au miel dans son service, essentiellement situées au niveau de la paroi abdominale. Le protocole associé à l'application du miel a permis une cicatrisation complète dans 98 % des cas pris en charge. Le protocole est toujours utilisé de nos jours au CHU de Limoges.

Type de lésions	Nombre
Lésions diverses	52
Kystes sacrococcygiens	33
Plaies après ablation stomies	102
Désunions cicatrices	2825
Total	3012

Figure 45 : Types de lésions traitées par le Pr. Descottes au CHU de Limoges de 1984 à 2009 (5)

Durant la période de l'étude expérimentale, la surface et le volume des plaies prises en charge ont été enregistrés. La vitesse de cicatrisation des plaies après l'application de miel, de la BIOGAZE[®] et du DEBRISAN[®] a été comparée. Cette étude a permis de mettre en évidence une vitesse de cicatrisation significativement plus rapide après l'application du miel (56).

Le Pr. Descottes a également créé, avec Catherine Ballot-Flurin, l'Association Francophone d'Apithérapie en 2008.

Protocole de pansement : L'utilisation du miel dans le traitement des plaies nécessite l'accord du patient. Cet accord doit faire suite à une information sur le miel et la cicatrisation. Il est impératif que la feuille d'autorisation du traitement soit signée par le patient ou par sa famille, si ce dernier est dans l'impossibilité de le faire.

Types de plaies : L'utilisation du miel se fait sur une plaie saine, profonde ou pas, pouvant toutefois présenter des zones atones ou nécrosées, des sites d'infection.

- Plaies chirurgicales désunies
- Kystes sacro-coccygiens
- Emplacement de stomies
- Plaies accidentelles
- Autres...

Technique de pansement : Matériel : le matériel dépend de l'état de la plaie.

Miel : le miel est actuellement distribué en petits pots par la pharmacie centrale de l'hôpital de Limoges. La commande dans les services est faite sur le cahier de la pharmacie. Le miel se conserve avant ouverture dans la partie basse du réfrigérateur. Lors de son utilisation le pot est identifié au nom du patient et la date d'ouverture est notée sur le couvercle de ce dernier. Après ouverture, le pot se conserve un mois hors du réfrigérateur.

Figure 46 : Protocole de pansement au miel du CHU de Limoges (140)

3.2 CHU de Bordeaux

Au sein du service de chirurgie plastique, esthétique et reconstructrice et chirurgie de la main du CHU de Bordeaux, on retrouve une unité de plaies et cicatrisation par le miel. Le protocole de soin des plaies et des brûlures par le miel est utilisé en derniers recours pour tous les types de plaies. Le miel utilisé est un miel de thym alimentaire.

Ces soins sont non stériles mais propres : Pas de BETADINE ®, EOSINE ®, antiseptiques, antibiotiques locaux.

Bien laver la peau péri-lésionnelle au savon, bien rincer (eau du robinet), bien sécher (dans certains cas la plaie peut être lavée, mais bien rincer).

Attention : le savon de Marseille assèche !

Les plaies peuvent être douchées. La plaie :

1. Nettoyer la plaie au sérum physiologique et la sécher sans frotter à l'aide d'une compresse stérile.

2. Appliquer une fine couche de miel de thym sur toute la surface de la plaie (coton-tige, cuillère, abaisse-langue, sonde cannelée, matériel propre). Les instruments sont lavés avec du liquide vaisselle, rincés à l'eau courante et séchés avec du linge propre.

3. Recouvrir :

o D'ALGOSTERIL ® sec (une compresse + une bande)

o Un JELONET+ ® (une compresse + une bande)

o Un pansement sec.

Préférer les pansements non adhésifs.

Renouvellement du miel : A la demande si exsudats importants 24 à 48h selon le cas.

Conservation du pot de miel de thym à température ambiante et à l'abri de la lumière. Pot à conserver 1 mois.

Figure 47 : Protocole de soins au miel employé au CHU de Bordeaux (140).

II. Les produits cosmétiques

1. Généralités

De texture visqueuse et collante, le miel n'est pas valorisable sous sa forme brute en cosmétique. Le travail de formulation le sublime et offre des sensorialités agréables et subtiles. Au-delà de l'efficacité, les consommateurs de produits cosmétiques recherchent une expérience multisensorielle et un instant de bien-être au travers de ces produits.

Le miel est considéré comme particulièrement adapté aux soins de la peau et peut retarder la formation des rides. Un grand nombre de formules de soins de la peau contenant du miel sont disponibles sur le marché français et dans le monde. Le miel est utilisé dans des proportions variables selon le type de cosmétique. Généralement, des quantités plus faibles sont utilisées dans les produits moussants, les crèmes et les émulsions (0,5 à 5 %), tandis que des quantités plus élevées sont présentes dans les onguents anhydres (10 à 15 %). Cependant, des concentrations plus élevées peuvent être atteintes en mélangeant le miel avec des huiles, des gélifiants et des émulsifiants, qui peuvent arriver à inclure jusqu'à 70 % de miel, tout en maintenant une performance satisfaisante pour l'application.

Le miel est hygroscopique et antibactérien. Il nourrit la peau et contribue à réguler le pH à la surface de la peau. Le miel a également été revendiqué pour posséder des propriétés kératolytiques à exploiter dans les préparations antirides et éclat du visage. De plus, le miel présente des propriétés adoucissantes et anti-irritantes qui le rendent particulièrement adapté aux soins des peaux sensibles. Par pression osmotique, la microcirculation du derme est stimulée, ce qui se traduit par une meilleure nutrition et oxygénation, favorisant les processus de régénération cutanée. Des propriétés dépigmentantes pour la peau et les cheveux ont également été signalées. L'application sur la peau de miel brut n'est généralement pas valorisée dans l'industrie cosmétique, en raison de son caractère collant. Le miel a été proposé comme alternative aux émulsifiants dans les préparations de soins corporels pour le bain et le shampoing (1).

Composés		Propriétés
Sucres		Hydratant, antimicrobien
Acides aminés		Humectant
Acides organiques		Humectant
Vitamines		Antioxydant
Protéines	Glucose oxydase	Antimicrobien
Autres	Phénols	Antioxydant
	MGO	Antimicrobien

Figure 48 : Composition du miel et indications en cosmétique (1)

2. Exemples de produits commercialisés

1.1. Guerlain

Depuis 1853, la Maison Guerlain a fait de l'abeille son emblème.

Lancée en 2010, la ligne ABEILLE ROYALE est enrichie en miel de l'Abeille Noire de l'Île d'Ouessant, riche en fructose, en oligo-éléments et en acides aminés. Cette île est un écosystème préservé, classé réserve de biosphère par l'UNESCO. Les produits de la ligne ciblent principalement une action anti-âge et la réparation de la peau*.

**Les cosmétiques s'appliquent uniquement sur une peau non lésée.*

La biodiversité est au cœur de nos créations. Et l'Abeille, sentinelle de l'environnement, est au cœur de la biodiversité. Témoin de notre temps, fragilisée aujourd'hui, faire notre part pour la protéger s'imposait comme une évidence. Nous lui avons dédié plusieurs partenariats et initiatives de sens réunis au sein du « *Guerlain for Bees Conservation Programme* ».

DEPUIS 2011

Guerlain est mécène de l'Association du Conservatoire des Abeilles Noires de l'Île d'Ouessant (ACANB), proposant deux piliers d'aide : un soutien financier et un soutien à la recherche et à la communication.

DEPUIS 2015

Guerlain est partenaire de l'Observatoire Français d'Apiculture (OFA), créé par Thierry Dufresne. Il a contribué à la constitution de stocks de ruches à travers l'Europe et à la promotion de la carrière d'apiculteur.

DEPUIS 2018

Guerlain a opéré *Bee School* en collaboration avec l'OFA. Ce programme de sensibilisation des enfants du primaire est animé par les collaborateurs de la Maison Guerlain, permettant aux jeunes de découvrir le rôle des abeilles et leur protection. Après une phase pilote de deux ans en France, *Bee School* a été lancée à l'international en 2021 et fonctionnera de mai à octobre.

DEPUIS 2020

Lancement de « *Women for Bees* » en partenariat avec l'UNESCO et en collaboration avec l'OFA. Ce programme d'entrepreneuriat apicole au féminin est destiné à former de nouvelles apicultrices, créer de nouvelles exploitations apicoles dans le monde au sein de réserves de biosphères de l'UNESCO et à mesurer les bénéfices de la pollinisation. En 2025, ce partenariat aura permis la formation de 50 apicultrices, la création de 2500 ruches soit 125 millions d'abeilles.

Un mécénat avec la Fondation *GoodPlanet* créée par le photographe - réalisateur et écologiste mondialement reconnu Yann Arthus-Bertrand. Ce partenariat a pour vocation de sensibiliser les jeunes générations aux enjeux de la protection des abeilles via l'installation et l'animation d'un espace artistique et pédagogique consacré à la découverte du monde apicole.

DEPUIS 2021

Un mécénat de 3 ans avec le Comité français de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN) afin d'aboutir à la Liste Rouge des Espèces Menacées d'abeilles sauvages en France. Créé en 1948, l'UICN s'est donné pour mission de contribuer à la conservation de la biodiversité et à une utilisation durable et équitable des ressources naturelles.

Un mécénat de 3 ans avec le Muséum national d'Histoire naturelle pour soutenir leur programme « *Spipoll* ». Ce projet participatif invite tout promeneur à prendre des clichés d'insectes pollinisateurs puis à les poster sur une application utilisant l'intelligence artificielle. Par son soutien financier, Guerlain permet aujourd'hui d'accélérer la performance et la portée de l'application, précieuse base de données pour la communauté scientifique et outil de sensibilisation à la biodiversité pour le grand public.

Un partenariat avec le *Shan Shui Conservation Center*. L'ONG chinoise œuvre à la préservation des espèces et des écosystèmes pour favoriser l'harmonie entre l'homme et la Nature. Son attention se focalise sur la faune menacée en Chine, parmi lesquelles les abeilles à miel.

Parallèlement, Guerlain partage avec Shan Shui son programme de la *Bee School*, en collaboration avec le Département de l'Éducation Nationale Chinoise. Ce partenariat était déjà porté localement depuis un an par la filiale chinoise de la Maison.

Figure 49 : Détails du programme « *Guerlain for Bees* » (169)

a. Advanced Huile-en-Eau Jeunesse

Actifs : miel de l'Abeille Noire de l'Île d'Ouessant, trois autres miels issus d'îles préservées (Corse, Ikaria, Åland) et gelée royale.

Revendication des actifs : accélère les mécanismes naturels d'autoréparation cutanée.

b. Sérums Double R Renew & Repair

Actifs : miel de l'Abeille Noire de l'Île d'Ouessant et gelée royale.

Revendication de l'actif : stimule les mécanismes clés du processus de réparation de la peau pour aider à corriger en continu rides et perte de fermeté tissulaire. Le complexe d'actif stimule TIEG1, gène permettant de stimuler la synthèse de collagène I et IV, et d'acide hyaluronique afin de restaurer les structures de la peau.

c. Skin Défense

Actifs : miel d'Ouessant, miel d'Euphorbe du Maroc et gelée royale

Revendications des actifs : Stimulation de la synthèse du collagène et protection de la fibre



Figure 50 : Exemple de produits de la ligne Abeille Royale de Guerlain (170)

1.2. Melvita

Créée en 1983, la marque française Melvita a été fondée par Bernard Chevilliat, apiculteur et biologiste. Dès 1999, la marque lance une première gamme de soin enrichi en miel : Apicosma. Afin de préserver et de protéger la biodiversité, la marque finance plusieurs programmes de mécénat pour la protection des abeilles et la lutte contre les pesticides. En 2020, plus de 1.150 ruches ont été installées grâce à de nombreux projets (Abeilles de Cocagne et Palais des papes notamment). Melvita est également en partenariat avec France Nature Environnement pour sensibiliser les citoyens sur les effets néfastes des pesticides sur la biodiversité et la qualité de l'eau.

a. Nectar de Miels

La gamme Nectar de Miels est enrichi en miel de thym biologique qui aide à réparer et à apaiser la peau. Le Baume multi usages Nectar de miels est enrichi en miels de thym, d'acacia et de fleur d'oranger.



Figure 51 : Produits de la gamme Nectar de Miels de Melvita (171)

1.3. Valmont

En Suisse, Valmont a imaginé en 2017 la gamme L'Elixir des Glaciers, *Essence of Bees*. Tous les produits de la ruche utilisés par Valmont sont romands, le miel est fourni par une apicultrice genevoise. Le Masque Majestueux, la Cure Majestueuse, le Sérum Majestueux Vos Yeux et le Teint Majestueux sont enrichis en miel hydratant. Le miel est combiné à de la propolis et de la gelée royale pour nourrir, réparer et apaiser la peau.



Figure 52 : Produits de la ligne L'Elixir des Glaciers de la Maison Valmont (172)

PARTIE V : RÉGLEMENTATION EUROPEENNE

III. LE MIEL ALIMENTAIRE

1. Généralités

Le miel est un produit réglementé en Europe par la directive 2001/110/CE et en France par le Code de la consommation (L. 214-1, L. 214-2 et R. 112-1 à R. 112-33) et par le décret n°2003-587. Certaines caractéristiques de composition des miels sont encadrées afin de garantir la qualité du miel et la sécurité du consommateur. Les dénominations, les descriptions et les définitions du produit sont également encadrées par le décret n°2003-587.

	Limites légales	Limites recommandées
Teneur en eau	≤ 20%*	≤ 18%
Hydroxyméthylfurfural (HMF)	≤ 40 mg/kg**	≤ 15 mg/kg
Acidité libre	≤ 50 méq/kg	
Indice de saccharose	-	10
Teneur en saccharose	≤ 5%***	
Teneur en glucose et en fructose		
- Miel de nectar	≥ 60%	
- Miel de miellat	≥ 45%	
Teneur en matières insoluble	≤ 0.1%	

*Sauf pour le miel de bruyère (*Calluna*) et les miels destinés à l'industrie

**Sauf pour les miels destinés à l'industrie, les miels en provenance de régions au climat tropical.

***Sauf pour les miels de *Robinia pseudoacacia*, *Medicago sativa*, *Banksia menziesii*, *Hedysarum*, *Eucalyptus camadulensis*, *Eucryphia lucida*, *Eucryphia milliganii*, agrumes spp. : ≤ 10 g/100 g & *Lavandula* spp., *Borago officinalis* : ≤ 15 g/100 g ;

Figure 53 : Tableau des principales limites légales et conseillées du miel alimentaire (22)

La conformité réglementaire du miel implique deux aspects : l'authenticité en termes de production (ajout de substances exogènes) et en termes de description (origine géographique et botanique). La vérification de l'authentification d'un miel nécessite différentes techniques d'analyse, notamment l'analyse du pollen, l'évaluation statistique des données physicochimiques et l'identification de marqueurs chimiques par des techniques chromatographiques. De nos jours, on rencontre trois types de fraudes :

- **L'ajout de sucre** : issu de la canne à sucre, la fraude est détectable par la présence de résidus de cellules de canne à sucre par la quantification de C13 ;
Issu de la chicorée et de betterave, la fraude est difficilement détectable si le produit bénéficie d'une étape d'ultrafiltration. Les techniques de détection doivent évoluer avec les pratiques pour limiter l'ampleur du phénomène.
- **Le recyclage de miel dégradé** : incorporation de miel fermenté asséché, désaromatisé puis filtré ou mélange avec du miel HMF >10. La traçabilité du miel permet de limiter ces types de fraude.

- **Les fausses appellations :** origine botanique ou géographique inexacte. Pour contrôler la géographie revendiquée, il est possible de mener des analyses sur les résidus de pollens. Des techniques de méliissopalynologiques, sensorielles et physico-chimiques (chromatographies) sont utilisées pour étudier les caractéristiques de miels de différentes origines végétales et zones géographiques. La combinaison de ces techniques analytiques avec des modèles statistiques offre une solution pour classer le miel selon l'origine géographique ou botanique. Le développement à l'échelle européenne de profils analytiques des miels monofloraux et la construction d'une base de données commune optimise les contrôles des origines botaniques revendiquées (6).

La falsification du miel peut être directe ou indirecte. Dans le premier cas, une substance est ajoutée directement au miel et représente une forme de fraude à motivation économique. Dans le cas de la falsification indirecte, les abeilles sont nourries avec différentes substances sucrées afin d'augmenter le rendement de la production de miel. Elle peut également résulter de mauvaises pratiques de gestion du rucher (67).

L'authenticité du miel est généralement déterminée par des méthodes isotopiques, spectroscopiques (FT-MIR, FT-NIR, RMN), chromatographiques et électrochimiques (électrophorèse SDS-PAGE). Pour évaluer l'origine florale du miel, les méthodes mise en œuvre dépendent du type de miel analysé. Par exemple, la méthode la plus simple pour déterminer l'authenticité du miel d'eucalyptus est l'analyse palynologique car ce miel surreprésente les grains de pollen. Une fréquence pollinique de 70% à 90% atteste de son origine florale (67).

IV. LE MIEL MEDICAL

1. Généralités

Le miel médical peut être directement apposé sur des tissus lésés. De nombreux contrôles sont obligatoires afin de garantir l'innocuité du produit et son efficacité thérapeutique. Pour assurer la sécurité du produit, le miel médical doit être exempt d'herbicides, de pesticides, de métaux lourds et présenter une moindre radioactivité. La stérilité du miel doit être garantie afin d'éviter une infection secondaire de la plaie. Ainsi, la charge bactérienne doit être ≤ 30 UFC/g de miel. Afin d'éviter l'échauffement du produit, la stérilisation par rayonnement γ (Cobalt 60) est privilégiée. Pour garantir la qualité et l'efficacité du traitement, le miel médical doit démontrer une constance qualitative et quantitative dans ses composants actifs. La composition du miel variant selon la méthode de production, un cahier des charges strict doit être élaboré afin de garantir la reproductibilité de chaque étape du processus, notamment la récolte du miel. Chaque lot de fabrication devra bénéficier d'analyses physicochimiques et d'une évaluation du pouvoir bactéricide et de l'activité peroxydase.

2. Les dispositifs médicaux

1.1. Définitions

Les dispositifs médicaux sont définis par l'article R.5211-1 du Code de la Santé Publique et par le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux.

Ainsi, un dispositif médical correspond à tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:

- Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- Communication d'informations au moyen d'un examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les produits ci-après sont également des dispositifs médicaux :

- Les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,
- Les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs médicaux.

3. Classification

Les dispositifs médicaux (DM) sont classés en différentes catégories selon la destination du DM désignée par le fabricant et tient compte du temps d'utilisation du DM. Elle dépend du caractère invasif de l'échantillon, de la partie du corps en contact, de la visée thérapeutique ou de diagnostic et la présence de médicament. La stérilité ou la fonction de mesure sont également pris en compte.

- Classe I : Faible degré de risque
- Classe IIa : Degré de risque moyen
- Classe IIb : Potentiel élevé de risque
- Classe III : Potentiel très sérieux de risque

La classification s'effectue sur la base des critères de la classification selon le règlement (UE) 2017/745 (Annexe VII). Ainsi, les DM intégrant du miel dans leur composition et destinés à l'application sur peau ou muqueuse lésée seront classés selon les critères suivants :

« Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau ou de la muqueuse lésée :

- relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats,
- relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme ou de la muqueuse et ne pouvant se cicatriser que par deuxième intention, 5.5.2017 FR Journal officiel de l'Union européenne L 117/141
- relèvent de la classe IIa s'ils sont destinés principalement à agir sur le microenvironnement de la peau ou muqueuse lésée, et
- relèvent de la classe IIa dans tous les autres cas.

La présente règle s'applique également aux dispositifs invasifs qui entrent en contact avec une muqueuse lésée. » (Règlement (UE) 2017/745 - Annexe VII)

4. Marquage CE

Les dispositifs médicaux doivent être munis du marquage CE, matérialisant leur conformité aux dispositions du règlement 2017/75, afin de permettre leur libre circulation dans les états membres de l'Union Européenne et d'être mis en service conformément à leur destination. Les DM sur mesure et les DM destinés à l'investigation clinique sont exclus de cette obligation.

La procédure suivie par le fabricant pour obtenir le droit d'apposer le symbole CE sur son produit dépendra de la classification de son produit. Le marquage CE est renouvelable tous les 5 ans auprès des organismes notifiés, ou par le fabricant dans le cas des DM de classe I.

Le marquage CE n'est pas une certification de produit ou d'entreprise, ni une homologation, ni une marque.

5. Inscription à la Liste des Produits et Prestations Remboursables

L'inscription des DM à la Liste des Produits et des Prestations Remboursables (LPPR) permet le remboursement du produit par la sécurité sociale. Aujourd'hui, aucun des DM enrichi en miel ne bénéficie de ce statut, ce qui représente un frein majeur à son utilisation en France.

Le 27 Janvier 2015, la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé a publié son avis concernant la demande d'inscription de MEDIHONEY (Tube 20g et Tube 50g) à la LPPR. Le service attendu est jugé insuffisant pour l'indication revendiquée par le fabricant, le traitement de l'ulcère veineux de jambe. Les données cliniques soumises à la commission sont jugées insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt thérapeutique du produit.

6. Le conditionnement

L'emballage primaire et secondaire des dispositifs médicaux doit également répondre à certaines exigences, notamment concernant les symboles utilisés sur les emballages (normes ISO 15223-1 et EN 980). Le marquage CE doit être indiqué sur l'emballage pour identifier le miel comme étant de qualité médicale. La mention de la stérilisation du produit doit être présente sur l'emballage. L'organisme notifié sera en charge de vérifier les allégations présentes sur l'emballage.

L'étiquetage doit être conforme à la législation en vigueur. Les mentions suivantes devront être présentes sur ce dernier :

- La dénomination de vente
- La liste des ingrédients
- Le poids net
- Le nom et l'adresse de l'apiculteur
- L'indication de l'origine*
- Le numéro du lot de conditionnement
- La date limite d'utilisation ou de consommation (2 ans après le conditionnement du miel)

Les mentions de l'origine florale ou végétale, l'origine régionale, la période de récolte sont facultatives.

**Depuis 2022, le décret n°2022-482 prévoit une obligation, pour les mélanges de miels conditionnés en France, d'indiquer le nom des pays d'origine. Il est précisé que cette indication devra également respecter l'exigence de loyauté qui résulte des dispositions du règlement (UE) n° 1169/2011 s'agissant notamment de l'ordre dans lequel le nom des pays d'origine doit apparaître. Par ailleurs les miels conditionnés en dehors du territoire national pourront faire référence à une origine UE et/ou non UE.*

V. LE MIEL EN COSMETIQUE

1. Généralités

Les produits cosmétiques sont définis par le règlement 1223/2009 : « On entend par « Produit Cosmétique » toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ». Ainsi, les cosmétiques sont restreints à un usage topique. On applique le cosmétique là où il doit agir, il ne peut y avoir une action systémique. Les produits destinés à l'ingestion, l'inhalation, ou l'injection ne sont pas des cosmétiques.

Les ingrédients cosmétiques autorisés ne sont pas listés en Europe. Il existe cependant des listes de produits interdits ou à usage restreint dans les Annexes II à VI du Règlement Cosmétique.

2. Les actifs cosmétiques

Le miel dans les cosmétiques est nommé « HONEY » ou « MEL » selon la nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques (INCI). Certains cosmétiques contiennent des dérivés de miel, définis dans l'INCI comme « MEL EXTRACT », « HYDROGENATED HONEY », et « HYDROXYPROPYLTRIMONIUM HONEY » (29).

Il n'y a pas de réglementation spécifique aux actifs cosmétiques. Les actifs doivent être conformes:

- À la réglementation sur les substances chimiques et les mélanges: REACH et CLP
- À la réglementation cosmétique: règlement 1223/2009
- Aux recommandations professionnelles:
 - SCCS,
 - IFRA et RIFM,
 - ANSM.
- Les revendications doivent correspondre à la définition des cosmétiques et doivent être justifiées.
 - ARPP,
 - ANSM,
 - DGCCRF (biens de consommation),
 - Règlement CLAIM cosmétiques: 655/2013 et ses mises à jour.

THÈSE SOUTENUE PAR : Madame Estelle BOULANGÉ

TITRE : LE MIEL EN APPLICATION CUTANÉE : USAGES MÉDICAL ET COSMÉTIQUE

CONCLUSION :

En 2021, plus de 1.500 articles traitant du miel ont été publiés sur la base de données PubMed. Aujourd'hui, plus de 15.000 articles sont consultables sur ce sujet sur ce seul site (173). La communauté scientifique s'accorde sur les propriétés médicales du miel et les mécanismes biologiques sous-jacents sont progressivement décryptés. Ainsi, le miel est reconnu pour ses propriétés antibactérienne, anti-inflammatoire, antioxydante et cicatrisante. Démontrées principalement par des études *in vitro*, ses activités ont également été appuyées par des études *in vivo* et cliniques. Des praticiens français se reposent sur ces données et sur leur expérience pour proposer des protocoles de prise en charge des plaies et des brûlures à base de pansements imprégnés de miel. Les patients des CHU de Limoges et de Bordeaux peuvent bénéficier de ces traitements.

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques commercialisent des dispositifs médicaux enrichis en miel médical pour favoriser la cicatrisation des plaies. Le miel à usage médical doit être exempt de toute forme de contamination et doit répondre à un cahier des charges strictes afin d'assurer sa sécurité et sa reproductibilité. Ces produits sont présents dans une majorité de pays. Des recherches et des essais cliniques robustes sont encore nécessaires pour élargir les indications du miel médical dans les pathologies cutanées.

L'émergence et la propagation rapide de bactéries résistantes aux antibiotiques est une préoccupation majeure pour la santé humaine et animale. De nombreuses études scientifiques sont menées pour évaluer le potentiel antimicrobien de différentes substances, formules ou principes actifs traditionnellement utilisés pour lutter contre les infections. Le miel a démontré une activité antibactérienne contre de nombreuses souches multi-résistantes, notamment présentes au niveau des plaies cutanées. Son usage pourrait se démocratiser dans les années à venir dans cette indication. Son faible coût, sa facilité d'emploi et sa stabilité permet son usage dans des environnements variés, des CHU aux zones de conflits pour le traitement des plaies des soldats. Tous ces éléments suggèrent que le miel pourrait trouver une place dans la pratique clinique pour traiter les bactéries multirésistantes dans les applications topiques et les infections de demain.

Dans le secteur cosmétique, le miel inspire les marques et de nombreuses gammes de produits à base de miel sont proposés aux consommateurs. Avec 23% de parts de marché mondial en 2019, l'industrie française des cosmétiques domine largement ses concurrents (174). Certains acteurs participent activement à la préservation des abeilles à l'aide de programmes ambitieux regroupant sensibilisation du grand public, mécénat, et protection de la biodiversité notamment. Essentielle pour l'équilibre de nos écosystèmes et à la production de denrées alimentaires, l'abeille est un pilier de notre civilisation. Son avenir est pourtant incertain et notre responsabilité individuelle et collective est engagée. Les programmes nationaux de préservation des abeilles et les initiatives internationales œuvrent pour protéger cette espèce et assurer sa pérennité. L'introduction d'insecticides moins nocifs pour les abeilles dans les pratiques

courantes et la transition vers des pratiques agricoles favorisant la biodiversité ouvrent une voie vers la cohabitation de l'agriculture et de l'apiculture.

*« Nous n'héritons pas de la terre de nos parents, nous l'empruntons à nos enfants. »
Antoine de Saint Exupéry*

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 21/06/22

LE DOYEN



Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

Dr Catherine GILLY



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

Dr Catherine GILLY



BIBLIOGRAPHIE

1. BURLANDO B, CORNARA L. Honey in dermatology and skin care: a review. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2013. <https://doi.org/10.1111/jocd.12058>
2. BARDINET T. Les papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique: traduction intégrale et commentaire. Edt Fayard. 1995.
3. BOGDANOV S. Nature and Origin of the Antibacterial Substances in Honey. 1997. <https://doi.org/10.1006/fstl.1997.0259>
4. ETERAF-OSKOU EI T, NAJAFI M. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013.
5. DESCOTTES B. Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. *Phytothérapie*. 2009. <https://doi.org/10.1007/s10298-009-0378-7>
6. ESCUREDO O, SEIJO MC. Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Foods*. 2019. <https://doi.org/10.3390/foods8110577>
7. SANN M, NIEHUIS O, Peters RS, et al. Phylogenomic analysis of Apoidea sheds new light on the sister group of bees. *BMC Evolutionary Biology*. 2018. <https://doi.org/10.1186/s12862-018-1155-8>
8. ROFFET-SALQUE M, REGERT M, EVERSLED RP, et al. Widespread exploitation of the honeybee by early Neolithic farmers. *Nature*. 2015; <https://doi.org/10.1038/nature15757>
9. HECKEL A. Emergence de la médecine en Mésopotamie. Université Henri Poincaré NANCY 1. 2003.
10. KUENY G. Scènes apicoles dans l'ancienne Egypte. *Journal of Near Eastern Studies*. 1950.
11. STEWART JA, MCGRANE OL, WEDMORE IS. Wound care in the wilderness: Is there evidence for honey? *Wilderness & Environmental Medicine*. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.06.006>
12. BOUKRAA L, SULAIMAN SA. The use of honey in traditional and modern medicine. CRC Press. 2013.
13. AVISSE I, ODOUX JF. Grand traité des miels. Edt Le Bureau. 2014.
14. PUNDYK G. The Honey Spinner. Edt Murdoch Books. 2008.
15. BAUDEL M. L'apithérapie. Université de Picardie Jules Verne. 2017.
16. KOECHLER S. Le miel dans la cicatrisation des plaies : un nouveau médicament ? Université de Lorraine; 2015.
17. MOLAN PC. Why honey is effective as a medicine. *Bee World*. 1999. <https://doi.org/10.1080/0005772X.1999.11099430>
18. MENDEZ DE TORRES L, GUZMAN-ALVAREZ JR. Tratado breve de la cultivación y cura de las colmenas. Ordenanzas de colmenería de la ciudad de Sevilla y de su tierra. Edt Consejería de Agricultura y Pesca. 2006.
19. SERRES O. Le théâtre d'agriculture et ménage des champs. Edt Metayer (Paris). 1600.
20. DE VOS P. European materia medica in historical texts: Longevity of a tradition and implications for future use. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.035>

21. WILSON-RICH N, ALLIN K. Abeilles: une histoire naturelle. Edt Artemis. 2020.
22. CLEMENT H. Le traité Rustica de l'apiculture. Edt Rustica. 2018.
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Codex alimentarius : cereals, pulses, legumes and vegetable proteins. World Health Organization : Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2007.
24. EDQM. Pharmacopée Européenne. Edt 9.0. 2017.
25. MATTILA HR, SEELEY TD. Genetic diversity in honey bee colonies enhances productivity and fitness. Science. 2007. <https://doi.org/10.1126/science.1143046>
26. BUCHLER R, Andonov S, Bienefeld K, Costa C, Hatjina F, Kezic N, et al. Standard methods for rearing and selection of *Apis mellifera* queens. Journal of Apicultural Research. 2013. <https://doi.org/10.3896/IBRA.1.52.1.07>
27. DOMEREGO R. Melipona: l'abeille sacrée des Mayas. Edt Baroch. 2011.
28. CLEMENT H. Le guide des miels: 50 miels à découvrir. Edt Rustica. 2015.
29. KUREK-GORECKA A, GÓRECKI M, RZEPECKA-STOJKO A, et al. Bee products in dermatology and skin care. Molecules. 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25030556>
30. GOVERNA P, CARULLO G, BIAGI M, et al. Evaluation of the in vitro wound-healing activity of Calabrian honeys. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2019. <https://doi.org/10.3390/antiox8020036>
31. SERRA BONVEHI J, VENTURA COLL F, ORANTES BERMEJO JF. Characterization of avocado honey (*Persea americana* Mill.) produced in Southern Spain. Food Chemistry. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.02.068>
32. IVANA V, MARCELA B, JURAJ M. Quantification of bee-derived peptide defensin-1 in honey by competitive enzyme-linked immunosorbent assay, a new approach in honey quality control. Czech Journal of Food Sciences. 2016. <https://doi.org/10.17221/422/2015-CJFS>
33. NOLAN VC, HARRISON J, COX JAG. Dissecting the Antimicrobial Composition of Honey. Antibiotics. 2019. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040251>
34. COMBARROS-FUERTE P, FRESNO JM, ESTEVINHO MM, et al. Honey: another alternative in the fight against antibiotic-resistant bacteria ? Antibiotics. 2020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110774>
35. KUS P. Honey as source of nitrogen compounds: Aromatic amino acids, free nucleosides and their derivatives. Molecules. 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25040847>
36. ROSSANT A. Le miel, un composé complexe aux propriétés surprenantes. Université de Limoges. 2011.
37. CHUA LS, ABDUL-RAHAMAN NL, SARMIDI MR, et al. Multi-elemental composition and physical properties of honey samples from Malaysia. Food Chemistry. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.106>
38. AHAD A, GANAI AA, MUJEEB M, et al. Chrysin, an anti-inflammatory molecule, abrogates renal dysfunction in type 2 diabetic rats. Toxicology and Applied Pharmacology. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2014.05.007>
39. RAJ NARAYANA, SRIPAL REDDY, CHALUVADI, KRISHNA. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. Indian Journal of Pharmacology. 2001.

40. OLCZYK P, KOMOSINSKA-VASSEV K, RAMOS P, et al. Free radical scavenging activity of drops and spray containing propolis—An EPR examination. *Molecules*. 2017. <https://doi.org/10.3390/molecules22010128>
41. AMOROS M, SIMÕES CMO, GIRRE L, et al. Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture: Comparaison with the antiviral activity of propolis. *Journal of Natural Products*. 1992. <https://doi.org/10.1021/np50090a003>
42. AGUERO MB, GONZALEZ M, LIMA B, S et al. Argentinean propolis from *Zuccagnia punctata* cav. (Caesalpinieae) exudates: Phytochemical characterization and antifungal activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010. <https://doi.org/10.1021/jf902991t>
43. HAMALAINEN M, NIEMINEN R, VUORELA P, et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Mediators of Inflammation*. 2007. <https://doi.org/10.1155/2007/45673>
44. SARIC S, SIVAMANI R. Polyphenols and Sunburn. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. <https://doi.org/10.3390/ijms17091521>
45. KOMOSINSKA-VASSEV K, OLCZYK P, KAŹMIERCZAK J, et al. Bee pollen: Chemical composition and therapeutic application. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/297425>
46. VIUDA-MARTOS M, RUIZ-NAVAJAS Y, FERNÁNDEZ-LÓPEZ J, et al. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x>
47. BURDA S, OLESZEK W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001. <https://doi.org/10.1021/jf001413m>
48. FERNANDEZ-GARCIA E. Photoprotection of human dermal fibroblasts against ultraviolet light by antioxidant combinations present in tomato. *Food Funct*. 2014. <https://doi.org/10.1039/C3FO60471C>
49. SCHNITZLER P, NEUNER A, NOLKEMPER S, et al. Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytotherapy Research*. 2010. <https://doi.org/10.1002/ptr.2868>
50. KEDZIA B, HOLDERMA-KEDZIA E. Contemporary opinions on the mechanism of antimicrobial action of honey. *Postępy Fitoterapii*. 2017. <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules25030556>
51. AL-WAILI N, HOZZEIN WN, BADR G, et al. Propolis and bee venom in diabetic wounds; a potential approach that warrants clinical investigation. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2015. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v12i6.1>
52. SAEWAN N, JIMTAISONG A. Natural products as photoprotection. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015. <https://doi.org/10.1111/jocd.12123>
53. POSTMES T, VAN DEN BOGAARD ANTONY E, HAZEN M. Honey for wounds, ulcers, and skin graft preservation. *The Lancet*. 1993. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90527-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90527-n)
54. BOGDANOV S. Contaminants of bee products. *Apidologie*. 2006. <http://dx.doi.org/10.1051/apido:2005043>
55. MITCHELL EAD, MULHAUSER B, MULOT M, et al. A worldwide survey of neonicotinoids in honey. *Science*. 2017. <https://doi.org/10.1126/science.aan3684>

56. LE BIHAN A. Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques. Université de Rennes 1. 2016.
57. ZARRINI G, DELGOSHA ZB, MOGHADDAM KM, et al. Post-antibacterial effect of thymol. *Pharmaceutical Biology*. 2010. <https://doi.org/10.3109/13880200903229098>
58. EVANS JD, MARTIN SA. Effects of Thymol on Ruminal Microorganisms. *Current Microbiology*. 2000. <https://doi.org/10.1007/s002840010145>
59. ANDERSEN A. Final report on the safety assessment of Sodium p -Chloro- m -Cresol, p -Chloro- m -Cresol, Chlorothymol, Mixed Cresols, m -Cresol, o -Cresol, p -Cresol, Isopropyl Cresols, Thymol, o -Cymen-5-ol, and Carvacroll. *International Journal of Toxicology*. 2006. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00263>
60. NI P, WANG L, DENG B, et al. Combined application of bacteriophages and carvacrol in the control of *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* planktonic and biofilm forms. *Microorganisms*. 2020. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060837>
61. PALANIAPPAN K, HOLLEY RA. Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *International Journal of Food Microbiology*. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.001>
62. SCHNEIDER M, COYLE S, WARNOCK M, et al. Anti-microbial activity and composition of Manuka and Portobello honey. *Phytotherapy Research*. 2013. <https://doi.org/10.1002/ptr.4844>
63. AHMED S, OTHMAN NH. Review of the medicinal effects of tualang honey and a comparison with manuka honey. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2013.
64. GIRMA A, SEO W, SHE RC. Antibacterial activity of varying UMF-graded Manuka honeys. Giarratana F, éditeur. *PLOS ONE*. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224495>
65. CARTER DA, BLAIR SE, COKCETIN NN, et al. Therapeutic Manuka honey: No longer So alternative. *Frontiers in Microbiology*. 2016. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00569>
66. ALVAREZ-SUAREZ JM, GASPARRINI M, FORBES-HERNÁNDEZ TY, et al. The Composition and Biological Activity of Honey: A Focus on Manuka Honey. *Foods*. 2014. <https://doi.org/10.3390/foods3030420>
67. BOBIS O, MOISE AR, BALLESTEROS I, et al. Eucalyptus honey: Quality parameters, chemical composition and health-promoting properties. *Food Chemistry*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126870>
68. EL SOHAIMY SA, MASRY SHD, SHEHATA MG. Physicochemical characteristics of honey from different origins. *Annals of Agricultural Sciences*. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.aosas.2015.10.015>
69. SANTOS FKG, DANTAS FILHO AN, LEITE RHL, et al. Rheological and some physicochemical characteristics of selected floral honeys from plants of caatinga. *Anais Da Academia Brasileira De Ciencias*. 2014.
70. SACKETT WG. Honey as a carrier of intestinal diseases. Edt Fort Collins, Colo. 1919.
71. DOLD D, DZIAO ST. The antibacterial, heat and light sensitive inhibitory sbtance, inhibine, in natural honey. Edt Hyg Infektionskrankh. 1937.
72. ANKRA-BADU GA. Sickle cell leg ulcers in Ghana. *East African Medical Journal*. 1992.

73. GERMI R. Les antibiotiques. UFR de Pharmacie, Université Grenoble Alpes. 2017.
74. BRUDZYNSKI K, ABUBAKER K, WANG T. Powerful bacterial killing by buckwheat honeys is concentration-dependent, involves complete DNA degradation and requires hydrogen peroxide. *Frontiers in Microbiology*. 2012. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00242>
75. BRUDZYNSKI K, ABUBAKER K, LAURENT M, et al. Re-examining the role of hydrogen peroxide in bacteriostatic and bactericidal activities of honey. *Frontiers in Microbiology*. 2011. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00213>
76. POLI JP, GUINOISEAU E, LUCIANI A, et al. Key role of hydrogen peroxide in antimicrobial activity of spring, *Honeydew maquis* and chestnut grove Corsican honeys on *Pseudomonas aeruginosa* DNA. *Letters in Applied Microbiology*. 2018. <https://doi.org/10.1111/lam.12868>
77. CUSHNIE TPT, LAMB AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>
78. CUSHNIE TPT, LAMB AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.02.014>
79. KOEHBACH J. Structure-Activity Relationships of Insect Defensins. *Frontiers in Chemistry*. 2017. <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.0004>
80. HENRIQUES AF, JENKINS RE, BURTON NF, et al. The effect of Manuka honey on the structure of *Pseudomonas aeruginosa*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1065-1>
81. ROBERTS AEL, MADDOCKS SE, COOPER RA. Manuka honey is bactericidal against *Pseudomonas aeruginosa* and results in differential expression of *oprF* and *algD*. *Microbiology*. 2012. <https://doi.org/10.1099/mic.0.062794-0>
82. COMBARROS-FUERTE P, ESTEVINHO LM, TEIXEIRA-SANTOS R, et al. Evaluation of Physiological Effects Induced by Manuka Honey Upon *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Microorganisms*. 2019. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7080258>
83. HENRIQUES AF, JENKINS RE, BURTON NF, et al. The intracellular effects of manuka honey on *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2010. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0817-2>
84. LU J, CARTER DA, TURNBULL L, et al. The effect of New Zealand Kanuka, Manuka and Clover honeys on bacterial growth dynamics and cellular morphology varies according to the species. Manganelli R, éditeur. *PLoS ONE*. 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055898.t002>
85. NATARAJAN S, WILLIAMSON D, GREY J, et al. Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. *Journal of Dermatological Treatment*. 2001. <https://doi.org/10.1080/095466301750163563>
86. EMSEN IM. A different and safe method of split thickness skin graft fixation: medical honey application. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.12.005>
87. MCLOONE P, TABYS D, FYFE L. Honey combination therapies for skin and wound infections: A systematic review of the literature. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2020. <https://doi.org/10.2147/CCID.S282143>

88. BALAS F. Les propriétés thérapeutiques du miel et leurs domaines d'application en médecine générale. Revue de littérature. Université de Nice Sophia-Antipolis. 2015.
89. SCEPANKOVA H, COMBARROS-FUERTES P, FRESNO JM, et al. Role of honey in advanced wound care. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26164784>
90. BORSATO DM, PRUDENTE AS, DÖLL-BOSCARDIN PM, et al. Topical anti-inflammatory activity of a monofloral honey of *Mimosa scabrella* provided by *Melipona marginata* during winter in southern brazil. *Journal of Medicinal Food*. 2014. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0024>
91. MOLAN PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers - theory and practice. *Ostomy/Wound Management*. 2002.
92. YAGHOobi R, KAZEROUNI A, KAZEROUNI O. Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-viral agent: A review. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2013. <https://doi.org/10.17795/jjnpp-9487>
93. ORYAN A, ALEMZADEH E, MOSHIRI A. Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. *Journal of Tissue Viability*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtv.2015.12.002>
94. MEO SA, AL-ASIRI SA, MAHESAR AL, et al. Role of honey in modern medicine. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.12.010>
95. DESMIER T. Les antioxydants de nos jours : définitions et application. Université de Limoges. 2016.
96. MELISSOPOULOS A, LEVACHER C. La peau: structure et physiologie. Edt Lavoisier. 2012.
97. DAVID E, THIEL MOREAU A. L'apport de l'acupuncture dans la cicatrisation en obstétrique. 2018.
98. ENOCH S, LEAPER DJ. Basic science of wound healing. *Surgery*. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.11.00>
99. MOLAN PC. The role of honey in the management of wounds. *Journal of Wound Care*. 1999. <https://doi.org/10.12968/jowc.1999.8.8.25904>
100. MAJTAN J, KUMAR P, MAJTAN T, et al. Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine and MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes: Activation of keratinocytes by honey and its MRJP1. *Experimental Dermatology*. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00994.x>
101. LANGEMO DK, HANSON D, ANDERSON J, et al. Use of honey for wound healing. *Advances in Skin & Wound Care*. 2009. <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000305460.87058.42>
102. MAJTAN J, BOHOVA J, GARCIA-VILLALBA R, et al. Fir honeydew honey flavonoids inhibit TNF- α -induced MMP-9 expression in human keratinocytes: a new action of honey in wound healing. *Archives of Dermatological Research*. 2013. <https://doi.org/10.1007/s00403-013-1385-y>
103. BERGMAN A, YANAI J. Acceleration of wound healing by topical application of honey. *The American Journal of Surgery*. 1983. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(83\)90204-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(83)90204-0)
104. TAKZAREE N, HASSANZADEH G, ROUINI MR, et al. Evaluation of the effects of local application of thyme honey in open cutaneous wound healing. *Iranian Journal of Public Health*. 2017.
105. ABD JALIL MA, KASMURI AR, HADI H. Stingless Bee Honey, the Natural Wound Healer: A Review. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2017. <https://doi.org/10.1159/000458416>

106. ROCHA MP, AMORIM JM, LIMA WG, et al. Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpes Simplex Virus (HSV)-induced lesions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114939>
107. FERNANDES L, RIBEIRO H, OLIVEIRA A, et al. Portuguese honeys as antimicrobial agents against *Candida* species. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.02.007>
108. JULL AB, CULLUM N, DUMVILLE JC, et al. Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane Wounds Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005083.pub4>
109. BELL SG. The Therapeutic Use of Honey. *Neonatal Network*. 2007. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.26.4.247>
110. MOLAN PC, BETTS JA. Using Honey to Heal Diabetic Foot Ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*. 2008. <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000323523.38800.9f>
111. HOLUBOVA A, CHLUPÁČOVÁ L, CETLOVÁ L, et al. Medical-grade honey as an alternative treatment for antibiotics in non-healing wounds—A prospective case series. *Antibiotics*. 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080918>
112. WANG C, GUO M, ZHANG N, et al. Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.09.004>
113. JULIANTI E, RAJAH KK, FIDRIANNY I. Antibacterial activity of ethanolic extract of cinnamon bark, honey, and their combination effects against acne-causing bacteria. *Scientia Pharmaceutica*. 2017. <https://doi.org/10.3390/scipharm85020019>
114. SEMPRINI A, BRAITHWAITE I, CORIN A, et al. Randomized controlled trial of topical kanuka honey for the treatment of acne. *BMJ Open*. 2016. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009448>
115. SHI K, LIO PA. Alternative treatments for atopic dermatitis: An update. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0412-3>
116. NIJHUIS WA, HOUWING RH. A randomised trial of honey barrier cream versus zinc oxide ointment. *British Journal of Nursing*. 2012.
117. WOODWARD S. Moisture-associated skin damage: use of a skin protectant containing manuka honey. *British Journal of Nursing*. 2019. <https://doi.org/10.12968/bjon.2019.28.6.329>
118. JOHNSON DW, BADVE SV, PASCOE EM, et al. Antibacterial honey for the prevention of peritoneal-dialysis-related infections (HONEYPOT): a randomised trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70258-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70258-5)
119. WISHART T, AW L. A Retrospective Sequential Comparison of Topical Application of Medicated Honey and Povidone Iodine for Preventing Peritoneal Dialysis Catheter-Related Infections. *Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2018. <https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00224>
120. SONG JJ, TWUMASI-ANKRAH P, SALCIDO R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. *Advances in Skin & Wound Care*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASW.0000410687.14363.a3>

121. CORNET M. Parasitoses et candidoses génito-urinaires et digestives. UFR de Pharmacie, Université Grenoble Alpes. 2012.
122. BANAEIAN SH, SERESHTI M, RAFIEIAN M, et al. Comparison of vaginal ointment of honey and clotrimazole for treatment of vulvovaginal candidiasis: A random clinical trial. *Journal de Mycologie Médicale*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.07.003>
123. MCLOONE P, WARNOCK M, FYFE L. Honey: A realistic antimicrobial for disorders of the skin. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.01.009>
124. GETHIN G, COWMAN S. Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. *Journal of Wound Care*. 2008. <https://doi.org/10.12968/jowc.2008.17.6.29583>
125. CREMERS N, BELAS A, SANTOS COSTA S, et al. *In vitro* antimicrobial efficacy of two medical grade honey formulations against common high-risk methicillin-resistant staphylococci and *Pseudomonas* spp. pathogens. *Veterinary Dermatology*. 2020. <https://doi.org/10.1111/vde.12811>
126. COOPER RA, MOLAN PC, HARDING KG. The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *Journal of Applied Microbiology*. 2002. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2002.01761.x>
127. BAZZI AM, RABAAN AA, AL-TAWFIQ JA, et al. Comparison of effectiveness of Germania honey compared to Manuka honey in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) killing. *The Open Microbiology Journal*. 2019. <http://dx.doi.org/10.2174/1874285801913010021>
128. JENKINS R, BURTON N, COOPER R. Manuka honey inhibits cell division in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr340>
129. ANAND S, DEIGHTON M, LIVANOS G, et al. Antimicrobial activity of Agastache honey and characterization of its bioactive compounds in comparison with important commercial honeys. *Frontiers in Microbiology*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00263>
130. JENKINS RE, COOPER R. Synergy between oxacillin and manuka honey sensitizes methicillin-resistant Staphylococcus aureus to oxacillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012. <https://doi.org/10.1093/jac/dks071>
131. JENKINS R, WOOTTON M, HOWE R, et al. Susceptibility to manuka honey of Staphylococcus aureus with varying sensitivities to vancomycin. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.03.014>
132. IDRIS AR, AFEGBUA SL. Single and joint antibacterial activity of aqueous garlic extract and Manuka honey on extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trx084>
133. QAMAR MU, SALEEM S, TOLEMAN MA, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of Manuka honey against NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11. *Future Microbiology*. 2018. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0119>
134. HILLITT KL, JENKINS RE, SPILLER OB, et al. Antimicrobial activity of Manuka honey against antibiotic-resistant strains of the cell wall-free bacteria *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum*. *Letters in Applied Microbiology*. 2017. <https://doi.org/10.1111/lam.12707>
135. KWAKMAN PHS, DE BOER L, RUYTER-SPIRA CP, et al. Medical-grade honey enriched with antimicrobial peptides has enhanced activity against antibiotic-resistant pathogens. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1077-x>

136. KWAKMAN PHS, TE VELDE AA, DE BOER L, et al. Two Major Medicinal Honeys Have Different Mechanisms of Bactericidal Activity. PLoS ONE. 2011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017709>
137. KWAKMAN PHS, VAN DEN AKKER JPC, GÜÇLÜ A, et al. Medical-grade honey kills antibiotic-resistant bacteria in vitro and eradicates skin colonization. Clinical Infectious Diseases. 2008. <https://doi.org/10.1086/587892>
138. TIRADO DJ, HUDSON NR, MALDONADO CJ. Efficacy of medical grade honey against multidrug-resistant organisms of operational significance: Part I. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2014. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000324>
139. SUBRAHMANYAM M. Honey Dressing Accelerates Split-Thickness Skin Graft Donor Site Healing. The Indian Journal of Surgery. 2015. <https://doi.org/10.1007%2Fs12262-012-0789-9>
140. Marcet M. La cicatrisation des brûlures par le miel. Université de Bordeaux. 2017.
141. AVELIN C. Synthèse de l'observatoire de production de miel et de gelée royale. FranceAgriMer. 2020.

SITOGRAPHIE

142. Le Monde. Découverte d'une abeille fossilisée âgée de cent millions d'années [Consulté le 14/11/2019]. https://www.lemonde.fr/planete/article/2006/10/26/decouverte-d-une-abeille-fossilisee-agee-de-cent-millions-d-annees_827637_3244.html
143. Hominidés. Quelles techniques utilisait le préhistorique pour orner les grottes ? [Consulté le 09/05/2022]. https://www.hominides.com/html/art/art_parietal2.php
144. Wikipédia. Chasse au miel. [Consulté le 30/03/2022]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Chasse_au_miel
145. Wikipédia. Apis laboriosa. [Consulté le 09/05/2022]. https://en.wikipedia.org/wiki/Apis_laboriosa
146. National Geographic. Au Népal, la récolte à haut risque du miel hallucinogène. [Consulté le 09/05/2022]. <https://www.nationalgeographic.fr/adventure/au-nepal-la-recolte-a-haut-risque-du-miel-hallucinogene>
147. National Geographic. Out of Eden Walk. [Consulté le 07/03/2022] <https://www.nationalgeographic.org/projects/out-of-eden-walk/articles/2015-05-honey-im-dead/?language=fr>
148. Flickr. Assasif Tomb of Pabasa TT 279. [Consulté le 11/04/2022]. <https://www.flickr.com/photos/manna4u/523642070>
149. CNRS. Des abeilles et des Hommes. [Consulté le 09/02/2022]. <https://lejournel.cnrs.fr/articles/des-abeilles-et-des-hommes>
150. Wikipédia. Ruche. [Consulté le 09/05/2022]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Ruche?uselang=fr>
151. Wikipédia. Abeille. [Consulté le 11/04/2022]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Abeille>
152. UNAF apiculture. Portrait de la filière. [Consulté le 15/03/2022]. <https://www.unaf-apiculture.info/qui-sommes-nous/portrait-de-la-filiere.html>
153. Honey. US honey production and trade. [Consulté le 11/11/2021]. <https://honey.com/honey-industry/market-overview/us-honey-production-and-trade>
154. Fédération nationale du réseau de développement apicole ADA France. L'apiculture professionnelles en chiffres. [Consulté le 15/03/2022]. <https://www.adafrance.org/dvpt-apicole/apiculture-chiffres.php>
155. L'abeille sentinelle de l'environnement. Le sens du programme. [Consulté le 03/02/2020]. <https://www.abeillesentinelle.net/programme-ase/le-sens-du-programme>
156. Wikipedia. Apis. [Consulté le 16/09/2021]. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Apis_\(insecte\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Apis_(insecte))
157. Wikipedia. Melipona beecheii. [Consulté le 16/09/2021]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Melipona_beecheii
158. Parlement Européen. Clarification des règles d'étiquetage du miel contenant du pollen transgénique. Consulté le 04/04/2022] <https://www.europarl.europa.eu/news/fr/press-room/20140110IPR32407/clarification-des-regles-d-etiquetage-du-miel-contenant-du-pollen-transgenique>
159. Larousse. Antibiotique. [Consulté le 05/04/2022]. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/antibiotique/3959>
160. Larousse. Antibactérien. [Consulté le 05/04/2022]. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/antibact%C3%A9rien/3953>

161. Institut national du cancer. Inflammation. [Consulté le 14/04/2022]. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/I/inflammation>
162. Agro Paris Tech. Détermination de l'activité d'un antioxydant par le test DPPH°. [Consulté le 12/05/2022]. <http://chimactiv.agroparistech.fr/fr/aliments/antioxydant-dpph/principe>
163. Fédération française des diabétiques. Le pied diabétique et ses affections. [Consulté le 19/04/2022]. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/pieds#:~:text=Diab%C3%A8te%20%3A%20des%20risques%20d'amputation&text=Il%20est%20admis%20que%2010.000%20aux%20complications%20du%20diab%C3%A8te>
164. Bbuy. Revamil. [Consulté le 22/04/2022]. <https://bbuy.nl/collections/revamil>
165. Melipharm. Cicatrisation. [Consulté le 22/04/2022]. <https://melipharm.com/23-cicatrisation>
166. Vidal. Antiscar : nouveau gel cicatrisant pour les plaies chroniques. [Consulté le 22/04/2022] <https://www.vidal.fr/actualites/14186-antiscar-nouveau-gel-cicatrisant-pour-plaies-cutanees-chroniques.html>
167. Mesitran. Products. [Consulté le 22/04/2022]. <https://mesitran.com/products/>
168. SurgiHoney. Indications for use. [Consulté le 22/04/2022]. <https://www.surgihoneyro.com/>
169. Guerlain. Our commitment. [Consulté le 23/04/2022]. <https://www.guerlain.com/fr/fr-fr/c/our-commitment.html>
170. Guerlain. Abeille Royale. [Consulté le 23/04/2022]. <https://www.guerlain.com/fr/fr-fr/soin/les-collections/abeille-royale/>
171. Melvita. Nectar de Miels. [Consulté le 23/04/2022]. <https://fr.melvita.com/gammes-bio-melvita/nectar-de-miels>
172. Valmont. L'Elixir des Glaciers. [Consulté le 23/04/2022]. <https://www.lamaisonvalmont.com/eu/en/brands/1-elixir-des-glaciers.html>
173. Pubmed. Recherche avancée. [Consulté le 04/05/2022]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=honey&sort=date>
174. Premium Beauty News. La France domine le marché mondial de la beauté mais doit s'adapter. [Consulté le 04/05/2022]. <https://www.premiumbeautynews.com/fr/la-france-domine-le-marche-mondial,15179#:~:text=Avec%2023%25%20de%20parts%20de,cosm%C3%A9tiques%20domine%20largement%20ses%20concurrents>

RESUMÉ

Estelle BOULANGÉ

LE MIEL EN APPLICATION CUTANÉE : USAGES MÉDICAL ET COSMÉTIQUE

RÉSUMÉ :

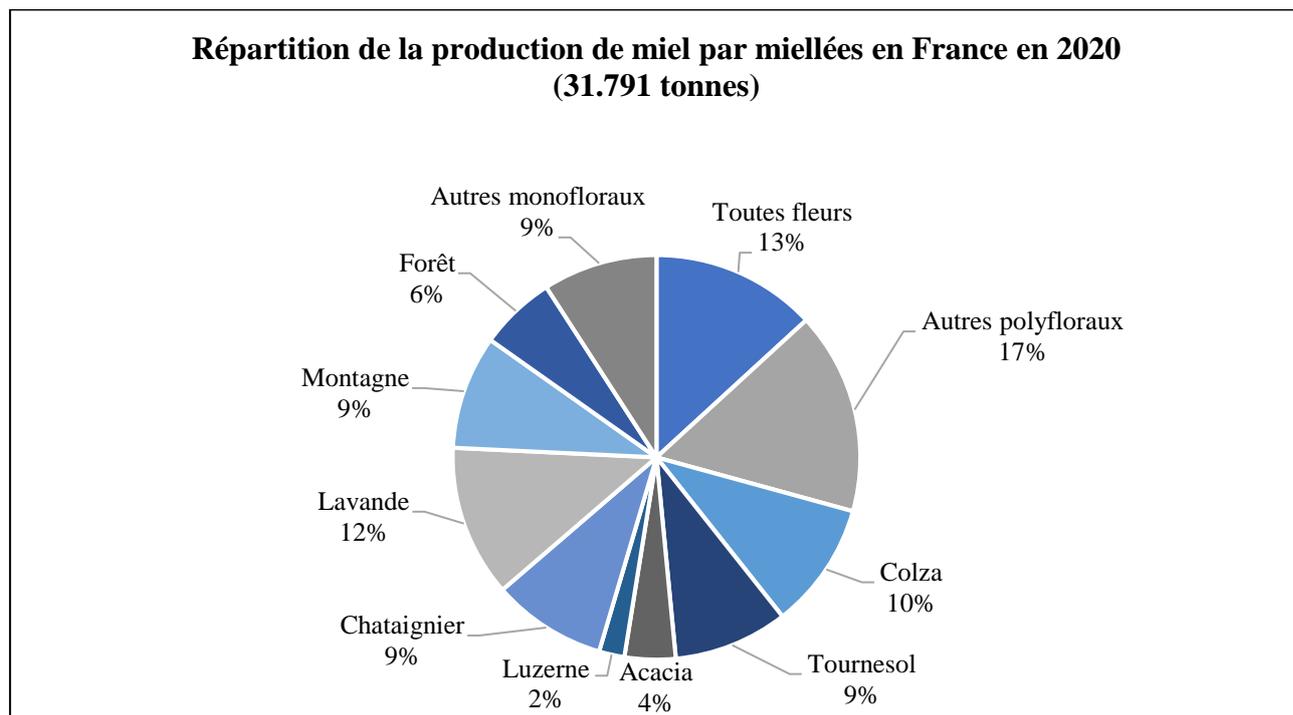
Depuis l'Antiquité, le miel est utilisé par l'Homme pour ses vertus médicales et cosmétiques. Il y a plus de 6000 ans, des tribus nomades embellissaient déjà leur regard grâce à des mélanges enrichis en miel. En 1984, le miel est réintroduit dans les hôpitaux français par le Professeur Descottes, chirurgien au CHU de Limoges pour la prise en charge des plaies chirurgicales. Aujourd'hui, la communauté scientifique s'accorde sur les propriétés antiinflammatoire, cicatrisante, antioxydante et antimicrobienne du miel. Il représente également une opportunité pour limiter l'usage massif des antibiotiques et pour lutter contre l'émergence de bactéries multi-résistantes. Dans le monde entier, des dispositifs médicaux enrichis en miel médical sont désormais commercialisés pour favoriser la cicatrisation des plaies. Des recherches et des essais cliniques robustes sont encore nécessaires pour élargir les indications du miel médical dans les pathologies cutanées. Le miel est particulièrement adapté aux soins de la peau et peut retarder la formation des rides au cœur de formules cosmétiques. Pourtant, les abeilles sont aujourd'hui vulnérables et les apiculteurs sont confrontés des pertes massives de leurs colonies. Il est crucial de continuer à valoriser le miel et ses bienfaits auprès des professionnels de santé, et plus largement au sein de la population. La sensibilisation du public et le partage des connaissances contribuent activement à la préservation des abeilles.

MOTS CLÉS : miel – composition - revue de littérature - abeille – cicatrisation – dispositif médical

FILIÈRE : Industrie

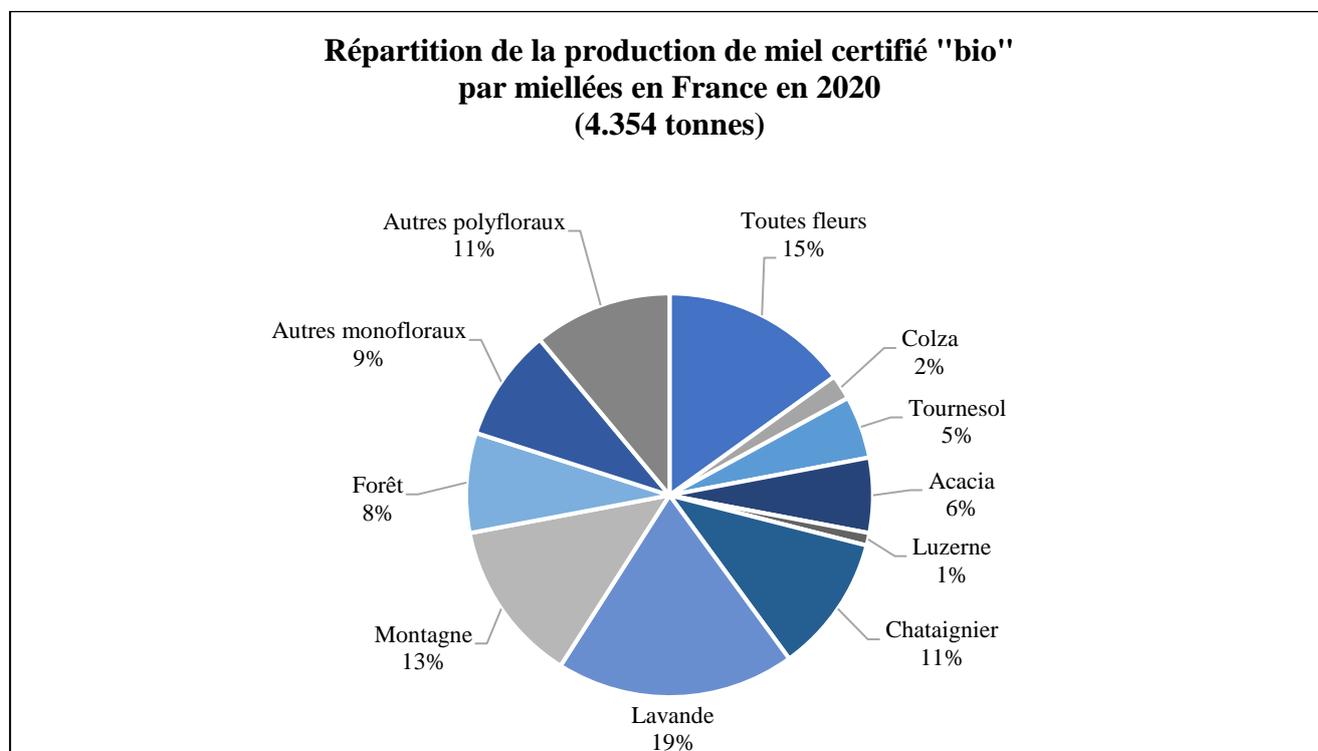
ANNEXES

Annexe 1 : Graphique de la répartition de la production de miel par miellées en France en 2020



(141)

Annexe 2 : Graphique de la répartition de la production de miel certifié « bio » par miellées en France en 2020



(141)

Annexe 3 : Tableau des éléments minéraux présents dans le miel

Analyte	Miel de Tualang (ppm)	Miel de Gelam (ppm)	Miel d'acacia (ppm)	Miel de forêt 1 (ppm)	Miel de forêt 2 (ppm)	Miel de forêt 3 (ppm)
Ag	nd*	nd*	nd*	nd*	1.6	nd*
Al	1.1 ± 0.4	1.9 ± 0.0	0.7 ± 0.2	1.4 ± 0.7	1.6	1.7
As	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
Ba	nd*	nd*	nd*	0.2 ± 0.1	nd*	nd*
Be	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
Ca	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
Cd	nd*	nd*	nd*	nd*	4.0	4.5
Co	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
Cr	1.8 ± 0.6	3.6 ± 0.0	3.8 ± 0.6	3.7 ± 0.7	3.1	3.1
Cs	nd*	nd*	0.0 ± 0.0	nd*	0.0 ± 0.0	nd*
Cu	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1
Fe	11.1 ± 3.7	31.4 ± 0.0	14.2 ± 3.4	32.5 ± 14.9	nd*	nd*
Ga	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
In	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	nd*
K	1199.6 ± 100.0	1359.1 ± 99.2	1277.3 ± 123.1	974.0 ± 99.0	1766.4 ± 111.2	1419.9 ± 88.9
Li	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
Mg	5.2 ± 1.7	45.3 ± 0.0	14.1 ± 5.8	49.2 ± 16.4	89.5 ± 44.7	87.2
Mn	2.0 ± 0.7	0.6 ± 0.0	0.4 ± 0.1	6.9	nd*	4.7
Na	370.1 ± 69.3	372.0 ± 56.0	528.8 ± 61.0	280.6 ± 14.9	315.8 ± 27.6	284.4 ± 2.7
Ni	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	0.1 ± 0.0
Pb	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
Rb	5.2 ± 0.7	6.5 ± 0.0	1.9 ± 0.6	5.5 ± 1.8	nd*	nd*
Se	17.2	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
Sr	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0
Ti	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
U	0.0 ± 0.0	nd*	nd*	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
V	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*	nd*
Zn	3.3 ± 0.6	3.0 ± 0.0	2.3 ± 0.4	4.40	18.1 ± 6.0	nd*

*Nd : non détecté

(37)