



HAL
open science

Le miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques

Agathe Villers

► **To cite this version:**

Agathe Villers. Le miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04225003

HAL Id: dumas-04225003

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04225003v1>

Submitted on 2 Oct 2023

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.



UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année
N°2022 - 2023

THESE

pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 05/01/2023

par

Mme VILLERS Agathe

Née le 28 février 1992 à Mont Saint Aignan

Le miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques.

Président du jury : ***Mr GARGALA Gilles, Maître de conférences
des université-praticien hospitalier.***

Membres du jury : ***Mme ROMBAUT Lisa, Titulaire officinal.
Mr LEGUILLON Romain, Assistant hospitalier
universitaire.***

***Mr GARGALA Gilles, Maître de conférences
des universités-praticien hospitalier.***

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Loïc FAVENNEC
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (disponibilité)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire

Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation MédicaleMr Marc MURAINÉ
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	UFR Réanimation médicale - Médecine d'urgenceMr Vincent RICHARD
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	UFR Réanimation médicale - Médecine d'urgence Mr Vincent RICHARD
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie

Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Me Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie
<u>PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE</u>		
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé Mme
Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie

M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Ccile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie
M. Pierre BOHN	Radiopharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
Mme Alice MOISAN	Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaima EZZINE	Pharmacologie
M. Abdelmounaim MOUHAJIR	Informatique Bio-Informatique
M. Olivier PERRUCHON	Pharmacognosie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien BOUDIER	UFR	Médecine Générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS :

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
1079)Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm
1076) Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage,
orthophonie	
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

SJ - Saint Julien Rouen

LISTE DES FIGURES, PHOTOS ET TABLEAUX.

Figure 1 : Schéma d'une abeille. Crédits : A. VILLERS.....	8
Figure 2 : schéma d'une tête d'abeille ouvrière. Source : Abejas.org.....	9
Figure 3 : Schéma simplifié d'un thorax d'abeille. Crédits : A. VILLERS.....	10
Figure 4 : Abdomen des abeilles du genre Apis.....	11
Figure 5 : Danse en rond. Source : museedumiel.com.....	13
Figure 6 : Danse oscillante. Source : musédumiel.com.....	13
Figure 7 : Représentation des 3 castes d'une colonie. Source : apiconso.fr.....	16
Figure 8 : cycle de développement d'une ouvrière. Source : apiculture.perigueux.u-bordeaux.fr.....	19
Figure 9 : Illustration issue de Taqwim al-sihhah « L'Entretien de la santé » d'Ibn Butlan (Bagdad, XIe siècle).....	23
Figure 10 : Coupe d'une ruche Langstroth. Source : lesabeillesdelifou.overblog.....	24
Figure 11 : Coupe de la peau humaine. Source : microbiologiemédicale.fr.....	37
Figure 12 : Cellules de l'épiderme. Source : polgm.free.fr.....	37
Figure 13 : Différenciation des kératinocytes. Source : biologiedelapeau.fr.....	38
Figure 14 : Schéma d'un mélanocyte. Source : istockphoto.com.....	39
Figure 15 : Cellule de Merkel et son axome. Source : dermatologiepratique.com.....	39
Figure 16 : Structure de la jonction dermo-épidermique. Source : aem2.org.....	40
Figure 17 : Schéma du derme. Source : researchgate.net.....	41
Figure 18 : Mécanorécepteurs de la peau humaine. Source : scdn.goconqr.com.....	42
Figure 19 : réseau vasculaire de la peau. Source : Researchgate.net.....	42
Figure 20 : Réponse de l'organisme aux variations de température.....	43
Figure 21 : L'épiderme, une barrière multifonctionnelle. Source : biologiedelapeau.fr.....	45
Figure 22 : Gradient hydrique du tissu cutané. Source : https://intimu.fr/blog/peau-deshydratee-que-faire/	45
Figure 23 : Agencement des lipides intercornéocytaires. Source : erudit.org.....	46
Figure 24 : Agencement d'une fonction serrée. Source : erudit.org.....	46
Figure 25 : Desmosomes et cornéodesmosomes. Source : Biologiedelapeau.fr.....	48
Figure 26 : Mélanogénèse. Source : biologiedelapeau.fr.....	48
Figure 27 : Equilibre de la flore commensale cutanée. Source : Pilege.fr.....	49
Figure 28 : Phases de la cicatrisation dans le temps. Source : bnm-santé.fr.....	52
Figure 29 : Etapes de l'hémostase. Source : Hémostase, Mondet-Gauthier, 2014.....	53
Figure 30 : Cascade de coagulation. Source : Pharmacomédicale.com.....	53
Figure 31 : Prolifération et migration des fibroblastes au niveau de la plaie. Source : Burns-and-smiles.com.....	54
Figure 32 : Ré-épithélialisation d'une plaie cutanée. Source : elsevier.es.....	55
Figure 33 : Zones à risque de pathologies cicatricielles. Source : larocheposay.fr.....	56
Figure 34 : Pied diabétique. Source : alain-diabete.medicalistes.fr.....	61
Figure 35 : Nombre d'articles référencés sur les propriétés médicales du miel, sur PubMed, de 1980 à 2013.....	63
Figure 36 : Test d'activité antibactérienne du miel Revamil sur P. aeruginosa, S. aureus, les MRSA et les MSSA Source : W van Eijk, 2006.....	65
Figure 37 : réaction chimique de l'eau et le glucose ou le fructose en présence de la GOX.....	66
Figure 38 : Activité de la GOX dans le miel Revamil. Source : Eijk et Groenhart, 2006.....	67
Figure 39 : Fermentation du glucose en acide lactique. Source : mabiologie.com.....	67
Figure 40 : Exemple d'analyse de la teneur en MGO d'un lot de production de miel médical Medihoney.....	68
Figure 41 : Pouvoir osmotique du miel. Source : lemielmedical.com.....	69

Figure 42 : Transformation du miel médical Medihoney. Source : lemielmedical.com.....	70
Figure 43 : Exemple de protocole de soin a base de miel. Source : Marcet.....	73
Figure 44 : Brochure de bon usage du gel Revamil. Source : melibiotech.com.....	74
Photo 1 : Echange par trophallaxie. Source : lamancheapicole.fr.....	12
Photo 2 : Apis mellifera mellifera. Source : apiculture.net.....	14
Photo 3 : Apis mellifera carnica. Source : apiculture.net.....	15
Photo 4 : Apis mellifera ligustica. Source : apiculture.net.....	15
Photo 5 : Apis mellifera caucasica. Source : apiculture.net.....	15
Photo 6 : Apis mellifera buckfast. Source : apiculture.net.....	16
Photo 7 : Une reine entourée d'ouvrières. Source : latierendelapicultor.com.....	17
Photo 8 : Reine et faux bourdon lors du vol nuptial. Source : mielleriealliaz.ch.....	17
Photo 9 : Cellules royales. Source : apistorie.fr.....	18
Photo 10 : Faux bourdons. Source : lamancheapicole.com.....	18
Photo 11 : Alvéoles de cire vides. Source : Rucher du presbytère.....	20
Photo 12 : Essaimage d'une colonie d'abeilles. Source : aurefugedesgraines.com.....	21
Photo 13 : Butineuse recouverte de pollen. Source : labutineuse.fr.....	21
Photo 14 : Alvéoles gorgées de miel. Source : A. VILLERS	22
Photo 15 : Peinture rupestre de la Cueva de la Arana Source : conaissancedesarts.com.....	23
Photo 16 : Apiculteur en combinaison. Source : Rucher du presbytère.....	25
Photo 17 : Brosse à abeilles, lève cadres et enfumoir. Source : A. VILLERS.....	25
Photo 18 : Rucher du presbytère, hiver 2020. Source : P. VILLERS.....	26
Photo 19 : Fiche de suivi d'une ruche. Source : Rucher du Presbytère.....	27
Photo 20 : Désoperculassions des alvéoles par l'apiculteur. Source : Rucher du presbytère.....	28
Photo 21 : Mise en place des rayons désoperculés dans la centrifugeuse. Source : Rucher du presbytère.....	28
Photo 22 : Filtration du miel. Source : Rucher du presbytère.....	28
Photo 23 : A gauche, miel de colza printemps 2021, à droite, miel toutes fleurs été 2020.	30
Photo 24 : Exemple de rappel de produit. Source : rappel.conso.gouv.fr.....	31
Photo 25 : Plaie profonde sur tissu épidermique humain. Source : Banque d'images libre de droit.....	51
Photo 26 : Cicatrice normale. Source : Flamigel.com.....	56
Photo 27 : Cicatrice chéloïde. Source : Annales de Chirurgie Plastique Esthétique Volume 61, Issue 2.....	57
Photo 28 : Cicatrice rétractile sur une main post brûlure. Source : Annales de Chirurgie Plastique Esthétique.....	57
Photo 29 : Plaie chronique infectée. Source : RevMedicalSuisse.....	58
Photo 30 : Evolution d'une plaie profonde prise en charge par pansement au miel médical. Descottes et al. 2009.....	64
Photo 31 : Prise en charge d'une Brulure du 2ème degré par pansement HCS au miel thérapeutique. Source : Medihoney.	76
Photo 32 : Traitement d'une plaie infectée par miel médical. Source : Revamil.....	77
Photo 33 : Evolution d'un retard de cicatrisation avec protocole de soin par miel médical. Source :Revamil.....	78
Photo 34 : Evolution d'ulcères veineux pris en charge par miel thérapeutique, antibiothérapie et greffe de peau. Source : Revuemed.ch.....	80
Photo 35 : Traitement d'un ulcère de pied diabétique par miel médical. Source : Revamil.....	81
Photo 36 : Evolution d'une lésion nécrotique avec protocole de soin par pansements au miel médical. Source : Revamil....	82
Photo 37 : Traitement d'une plaie infectée par miel médical. Source : Revamil.....	82
Photo 38 : Miel médical Medihoney. Source : lemielmedical.com.....	84
Photo 39 : Gel Revamil. Source : Melibiotech.....	85

Photo 40 : Melectis gel antibactérien. Source : Melipharm.com.....	85
Photo 41 : Miel gel Melectis D. Source : Melectis.com.....	86
Photo 42 : Melectis G, Source : Melipharm.com.....	86
Photo 43 : Melicare® gel cicatrisant ; Source : melipharm.com.....	87
Photo 44 : Gel antibactérien Medihoney. Source: lemielmedical.com.....	87
Photo 45 : Hydrogel non adhésive au miel médical Medihoney. Source: lemielmedical.com.....	88
Photo 46 : Pansement hydrogel Urgo. Source: Urgo.com.....	88
Photo 47 : Patch Medihoney, SourCe: lemielmedical.com.....	89
Photo 48 : Alginate au miel médical Medihoney. Source : E-pansement.com.....	89
Photo 49 : Tulle imprégné au miel médical Medihoney. Source : E-pansement.com.....	90
Photo 50 : Tulle imprégnée au miel médical Revamil. Source : laboratoire Melibiotech.....	90
Tableau 1 : Classification systématique des abeilles. Source : le traité rustica.....	7
Tableau 2 : Production Mondiale annuelle de miel. Source : FAO	32
Tableau 3 : Évolution du nombre d'apiculteurs et du nombre de ruches entre 1994 et 2019. Source : observatoire de la production de miel et de gelée royale de FranceAgriMer 2021 - données 2020, publiée en juin 2021	32
Tableau 4 : Usage agroalimentaire du miel en France en 2008. Source : FranceAgriMer, 2008.....	33
Tableau 5 : Production, exportation et importation de tonnes de miel en France. Source : Observatoire du miel et de la gelée royale, France Agrimer.....	33
Tableau 6 : Stades des escarres. Source : institut amélis-service.com.....	79
Tableau 7 : Récapitulatif des indications des pansements au miel thérapeutique.....	91
Tableau 8 : Choix du pansement au miel thérapeutique suivant le stade de la plaie.....	92

Liste des abréviations, des sigles et des acronymes.

ASN : Autorité de Sécurité Nucléaire.

BMR : Bactéries Multi Résistantes.

BQCV : Black Queen Cell Virus.

CBPV : Chronic Bee Paralysis Virus.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CNEDiMETS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé.

DWV : Deformed Wing Virus

FDA : Food and Drug Administration.

GOX : Glycose Oxydase.

HPLC : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance.

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables.

MDR : = BMR.

MGO : MethylGlyoxal

MSSA : Staphylocoque Aureus Sensible à la Méricilline.

PCR : Polymerase Chain reaction.

SARM : Staphylocoque Aureus Résistantes à la Méricilline.

UFC : Unité Formant Colonie.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
PARTIE I : ABEILLES ET APICULTURE.....	6
1 Abeilles.....	6
.1.1 Histoire évolutive de l'abeille.....	6
.1.2 Classification systématique.....	7
.1.3 Anatomie de l'abeille.....	8
.1.4 Trophallaxie.....	12
.1.5 Communication entre les abeilles.....	12
2 <i>Apis mellifera</i> L.....	14
.2.1 Généralités.....	14
.2.2 Composition et organisation des colonies.....	16
.2.3 Développement de la colonie.....	19
.2.4 Production du miel par <i>Apis mellifera</i>	21
.2.5 Hivernation.....	22
3 Apiculture.....	23
.3.1 Histoire de l'apiculture.....	23
.3.2 Apiculture moderne.....	24
.3.3 Apiculture au fil des saisons.....	25
4 Produits de la ruche.....	27
.4.1 Miel.....	27
.4.2 Pollen.....	34
.4.3 Gelée royale.....	35
.4.4 Propolis.....	35
.4.5 Cire d'abeille.....	36
PARTIE II : PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET CICATRISATION HUMAINE.....	37
1 Histologie et physiologie de la peau humaine.....	37
.1.1 Epiderme.....	37

.1.2	Jonction dermo-épidermique.	40
.1.3	Derme et l'hypoderme.	40
.1.4	Organe sensoriel.	41
.1.5	Organes de vascularisation.....	42
2	Fonctions de la peau.	43
.2.1	Thermorégulation.	43
.2.2	Barrière de protection du milieu extérieur.....	45
3	Physiologie de la cicatrisation.	51
.3.1	Définition d'une plaie.	51
.3.2	Cicatrisation physiologique des plaies aiguës.	52
4	Cicatrisations pathologiques.	56
.4.1	Cicatrices chéloïdiennes.	56
.4.2	Cicatrices rétractiles.....	57
.4.3	Retards à la cicatrisation.	57
.4.4	Pathologies associées à un retard de cicatrisation.	60
PARTIE III : L'APITHERAPIE DANS LA CICATRISATION DES PLAIES.		62
1	Histoire de l'Apithérapie.	62
2	Propriétés du miel participants à la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques.	63
.2.1	Activité antiinflammatoire.	64
.2.2	Activité antibactérienne.	65
.2.3	Propriété cicatrisante.	69
3	Miel thérapeutique.....	69
.3.1	Conditions de production particulières.	70
.3.2	Indications du miel médical et protocoles d'utilisation.	72
.3.3	Contres indications et précautions d'emploi.	83
4	Spécialités disponibles.....	85
.4.1	Miel Médical Antibactérien.	85
.4.2	Gel cicatrisant.	87
.4.3	Les hydrogels.....	89

.4.4 Patch Gel Medihoney.....	90
.4.5 Pansement alginate imprégné Medihoney.....	90
.4.6 Tulle (Miel antibactérien).....	91
CONCLUSION.....	92
ANNEXES.....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	97

LE MIEL DANS LA CICATRISATION DES PLAIES AIGUËS ET CHRONIQUES.

INTRODUCTION.

Le miel, seul ou en association, a toujours fait partie des recettes de « simples » et de « remèdes » notamment dans les soins des plaies afin de favoriser la cicatrisation. Avec le développement de l'industrie pharmaceutique associée aux nombreuses découvertes scientifiques, les anciennes pratiques furent peu à peu remplacées par des protocoles et des médicaments modernes, plus adaptés et plus efficaces.

La médecine occidentale voit aujourd'hui surgir des limites à son utilisation. L'une des limites la plus notable est l'émergence de bactéries multirésistantes (BMR) aux traitements antibiotiques telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Enterococcus faecium*, pouvant notamment, dans le cas de plaies aiguës ou chroniques, altérer et ou retarder le processus de cicatrisation physiologique. Ces BMR conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, limitant les possibilités thérapeutiques en cas d'infection¹.

Devant cette problématique, certains praticiens, tel que B. Descottes, tentent de retourner à d'anciennes connaissances médicales mises de côté pendant l'avènement de la médecine industrielle moderne, notamment vers le miel, un composé 100 % naturel, historiquement présent dans une grande partie de la littérature médicale, des pharmacopées et recettes de simples et de remèdes, partout dans le monde.

Ce retour à des produits naturels connus ne doit cependant pas se faire au détriment de la démarche scientifique, rendant absolument nécessaire les études cliniques significatives et reconnues par les autorités scientifiques.

« Notre médecine allopathique efficiente certes, parfois onéreuse, ne peut et ne doit pas se priver de la connaissance des effets réels de cette médecine des abeilles, mais pour les comprendre, elle a besoin d'études scientifiques pour se donner le droit du bon usage » B. Descottes, 2009.

Le professeur Descottes, chirurgien viscéral du Centre Hospitalier de Limoges, sur la base l'expérience de son service à la suite du traitement de 3 000 plaies par des pansements à base de miel entre 1984 et 2009 et les études cliniques de la littérature médicale étrangère relève notamment l'absence

de douleur à l'application voire une diminution des douleurs chez le patient, et estime la cicatrisation comme étant « de qualité » « dans la majorité des cas pris en charge »². Ses travaux de recherche font du professeur Descottes le précurseur de l'utilisation du miel thérapeutique dans la médecine allopathique en France.

Le but de cette thèse est de faire un état des lieux des connaissances scientifiques entourant le miel dans le procédé de cicatrisation des plaies aiguës et chroniques, de revenir sur le procédé de fabrication du miel alimentaire et médical dans son intégralité, c'est-à-dire depuis sa fabrication par les abeilles, puis de l'exploitation de ce processus animal naturel par l'industrie pharmaceutique, lister ses propriétés intéressantes dans le processus de cicatrisation après avoir fait un rappel sur la physiologie de la cicatrisation. Enfin, établir une liste non exhaustive des spécialités disponible permettant de faire un état des lieux de l'utilisation du miel dans la cicatrisation des plaies ainsi qu'un résumé accessible aux patients et professionnels de santé de la prise en charges des plaies avec les spécialités à base de miel médical disponibles sur le marché français à l'heure actuelle.

PARTIE I : ABEILLES ET APICULTURE.

1 Abeilles.

Les abeilles sont des insectes communautaires organisés autour d'une reine et exploités par les apiculteurs. Elles assurent à elles seules 80% de la pollinisation des plantes à fleurs par les insectes, d'où leur importance dans la biodiversité et le combat écologique qui les entoure. La particularité d'*Apis mellifera* est sa grande capacité de production et de stockage de miel, bien au-delà de ce qui est nécessaire pour la survie hivernale de la colonie.

Grâce aux avantages de la coopération « nourriture en échange d'une aide à la prolifération » il y a eu une coévolution entre les plantes angiospermes et les insectes pollinisateurs, induisant une optimisation des pièces buccales et des organes de transport chez l'abeille et un nectar plus sucré, des guides de nectar, des phéromones mimant une source de nourriture abondante ou encore la rétention de l'insecte dans le calice de l'angiosperme afin d'augmenter le taux de pollinisation et, parallèlement, la production de miel.

.1.1 Histoire évolutive de l'abeille³.

Bien que l'ancêtre commun aux insectes du genre *Apis* ne soit pas encore identifié, une estimation de l'apparition des abeilles sur Terre a été possible grâce à la découverte et la datation d'insectes fossilisés dans de l'ambre.

En 1920 *Alfred Cary Hawkins* découvre un morceau d'ambre contenant une abeille du genre *Electrapis*. C'est le plus vieux fossile d'abeille non mellifère retrouvé à cette époque. Il permet de dater l'existence des abeilles ayant un comportement social de plus de 70 millions d'années av. J.C, au Crétacé supérieur.

En 2006, un insecte ayant les caractéristiques de l'abeille, *Melittosphex burmensis*, est découvert par G. Poinar et B. Danforth dans une mine de la vallée de Hukawng en Birmanie et daté de 100 millions d'années av JC.

Enfin, en 2020, une seconde espèce provenant du même gisement d'ambre, *Discoscapa apicula*, fut décrite, témoignant de l'expansion des espèces et genres des insectes pollinisateurs à l'époque du Crétacé inférieur.

Ces découvertes permettent de corréliser l'apparition des abeilles et autres insectes pollinisateurs avec celle des angiospermes (plantes à fleurs) elle-même estimée entre le Crétacé inférieur et le Jurassique supérieur. L'apparition des abeilles contribua donc probablement à la prolifération des angiospermes, et réciproquement en une coévolution.

.1.2 Classification systématique.

Les abeilles sont des insectes, de l'ordres des hyménoptères, du sous ordre *Apocrite*, de l'infra ordre des *Aculéates* de la superfamille des *Apoidea* rassemblant quatre familles (tableau 1)⁴ :

- *Les Mellittidae*
- *Les Magachilidae*
- *Les Apidae primitifs*
- *Les Apidae supérieurs* : cette famille compte 20 000 espèces connues à ce jour dont 15% sont communautaires. Sur ces 20 000 espèces, seulement 9 sont mellifères, appartenant toutes à la tribu *Apini* qui ne contient qu'un seul genre : le genre *Apis*. Ce sont les espèces : *Apis dorsata*, *Apis laboriosa*, *Apis florea*, *Apis andreniformis*, *Apis cerana*, *Apis cerana nuluensis*, *Apis nigrocincta*, *Apis koschevnikovi*, *Apis mellifera*⁵.

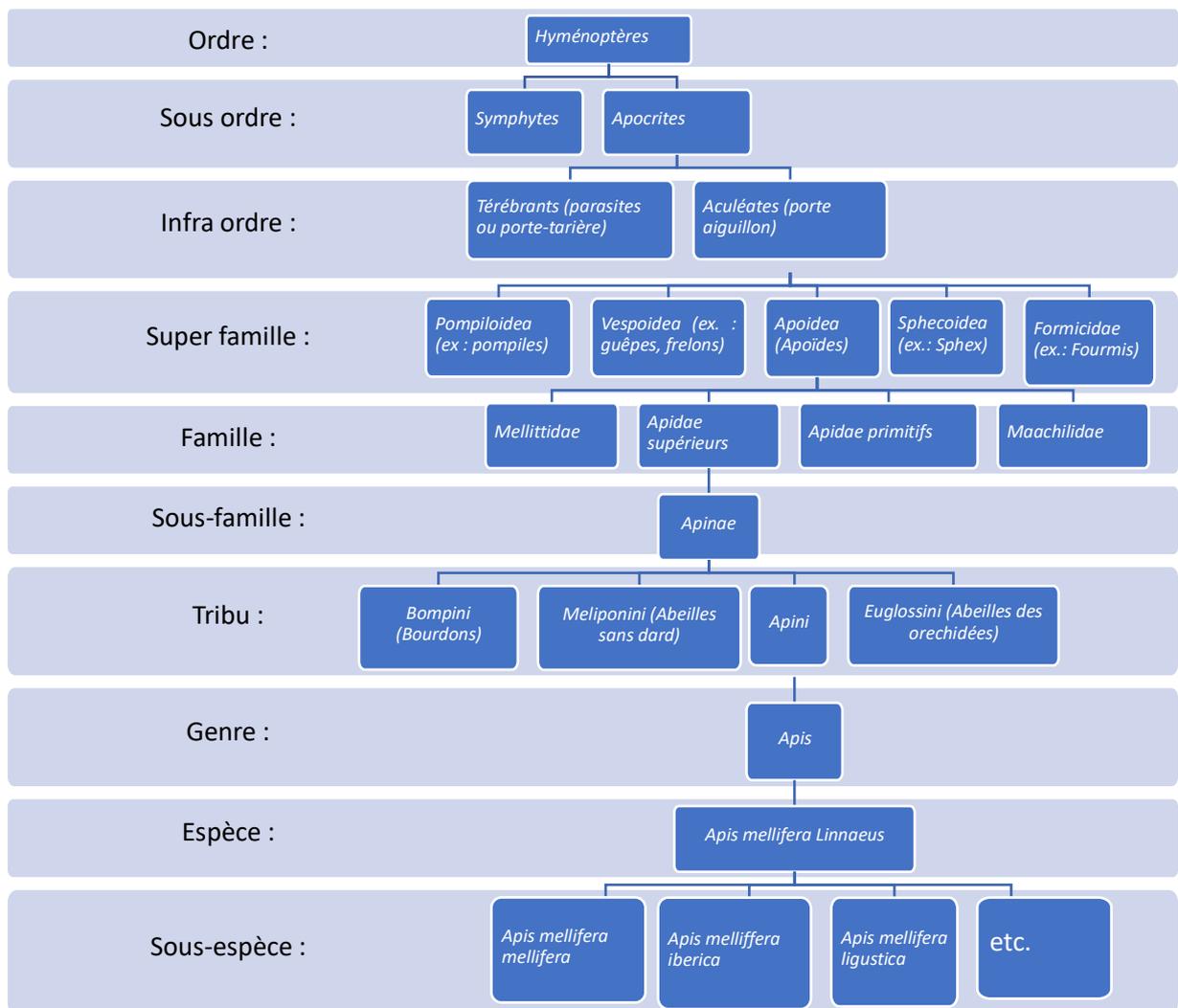


Tableau 1 : Classification systématique des abeilles. Source : Le traité rustica de l'apiculture.

Ces 9 espèces ont en commun plusieurs caractéristiques comportementales essentielles :

- Comportement hautement social : elles vivent en colonies, bâtissent des rayons dont les cellules servent de couvain et de réserves de nourriture.
- Thermorégulation du nid.
- Autoproduction de leurs matériaux de construction : cire et propolis.
- Comportements sociaux séparés en 3 castes (Reines, mâles, ouvrières) avec des cellules de couvain de tailles et de formes différentes selon la caste.

Une dixième espèce endémique du Mexique fabrique également du miel, elle appartient au genre *Melipona*, de la tribu *Meliponini* : On parle alors de méliponiculture.

.1.3 Anatomie de l'abeille⁶.

L'anatomie de l'abeille a été précisément décrite en 2002 par Yves Le Conte, chercheur à l'INRA et apiculteur dans la première édition du *traité Rustica de l'apiculture*. Cette description est applicable à toutes les espèces d'abeilles du genre *Apis*. Celles-ci diffèrent entre elles principalement par leur taille et leur couleur, ainsi que leurs comportements sociaux. On constate également des différences marquées entre les trois castes composant les colonies.

Les abeilles disposent d'un système circulatoire hémolympgique, d'un système respiratoire trachéen, avec des sacs aériens internes, des stigmates répartis sur tout le corps et d'un système nerveux complexe intégrant les 5 sens.

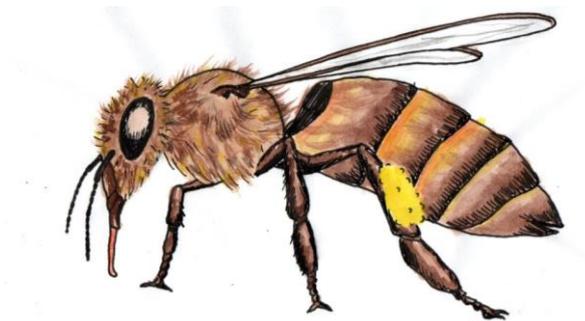


Figure 1 : Schéma d'une abeille. Crédits : Agathe Villers

Les abeilles ont un corps entouré d'une cuticule, membrane de chitine dure, formant un exosquelette divisé en trois parties :

- **La tête** : siège des principaux organes sensoriels, du cerveau et des pièces buccales.
- **Le thorax** : Siège de l'appareil locomoteur, constitué de trois paires de pattes et deux paires d'ailes membraneuses.
- **L'abdomen** : qui regroupe les organes internes et le dard.

.1.3.1 Tête.



Figure 2 : schéma d'une tête d'abeille ouvrière. Source : Abejas.org

La tête de l'abeille est une capsule ovoïde comportant :

- **Trois ocelles** : ce sont des yeux simples, placés en triangle au-dessus de la tête, constitués d'une lentille, d'un corps vitreux et d'une rétine. Les cellules photosensibles, très sensibles à la direction et aux modifications de la clarté, permettent aux abeilles de se repérer sur le déroulement de la journée.
- **Deux facettes ou yeux composés** : elles sont situées de chaque côté de la tête et constituées de 4000 à 6000 ommatidies, selon les castes, qui sont chacune un œil complet (cornée, cristallin, rétine et nerf optique). La vue des abeilles est pixelisée, en mosaïque, et permet la distinction des couleurs grâce à ces cellules rétinienne sensible au vert, au bleu, à l'ultraviolet ainsi qu'à la lumière polarisée. Leur sensibilité à l'ultraviolet leur permet de percevoir des pigments qui réfléchissent la lumière ultraviolette sur les pétales de fleurs et indiquent par exemple la présence abondante de nectar ou une meilleure zone d'atterrissage pour la pollinisation.
- **Deux antennes** : ce sont les organes centraux de la perception de l'environnement. Elles permettent la détection des odeurs et des phéromones. Ces antennes sont constituées du scape, du pédicelle et du flagelle. A l'extrémité de celui-ci se trouvent des milliers d'organes sensoriels, les sensilles, captant les odeurs mais aussi des changements de températures de l'ordre du 0,1°C, des variations de taux d'humidité de l'ordre de 5% et des changements de taux de dioxyde de carbone de moins de 1%, permettant ainsi de réguler le microclimat du nid. Enfin, les sensilles permettent aux abeilles une reconnaissance physique de leur environnement, le toucher, ainsi que la perception du goût (sucré, salé, amer, acide) et l'ouïe.

- **Les pièces buccales** : elles sont constituées de :
 - **Le proboscis** : c'est une trompe se repliant au repos, pourvue d'une langue velue et de palpes labiaux permettant l'absorption du nectar et de l'eau ainsi que la reconnaissance des goûts sucré, salé, amer et acide.
 - **Les mandibules** : elles fonctionnent comme des pinces, pour façonner la cire et construire les alvéoles, immobiliser un ennemi, couper des fleurs et accéder au nectar etc.
- 3 types de glandes annexes au système digestif, qui se résorbent et se développent en fonction de l'âge de l'abeille. Ce phénomène est réversible en fonction des besoins de la colonie :
 - **Les glandes salivaires** : constituées des glandes labiales de la tête, produisant une substance huileuse sans doute impliquée dans la signature chimique de la colonie et du thorax, produisant une salive aqueuse qui dissout les sucres.
 - **La glande hypopharyngienne** : Chez la jeune ouvrière, elle permet la production de gelée royale. Chez l'ouvrière plus âgée, cette glande produit des enzymes métaboliques servant à la production de miel.
 - **Les glandes mandibulaires** : situées à l'arrière des mandibules, elles secrètent des phéromones et des constituants de la gelée royale et de la cire.

.1.3.2 Thorax.

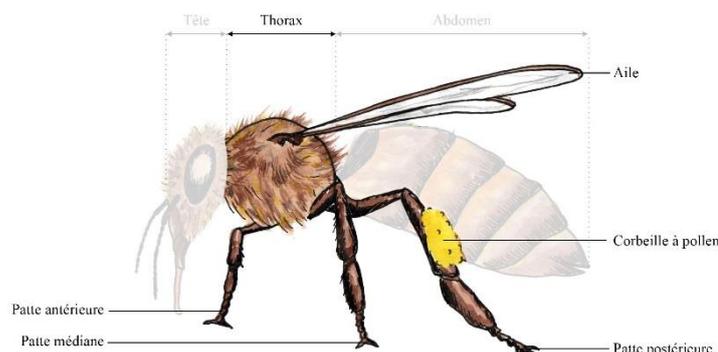


Figure 3: Schéma simplifié d'un thorax d'abeille.

Il est relié à la tête par le cou, une membrane de chitine et de muscles internes d'une grande mobilité. Il est constitué de :

- **Trois paires de pattes** : Antérieures médianes et postérieures. Les pattes antérieures portent les tarsi : récepteurs au goût sucré et un organe impliqué dans l'ouïe), articulées en cinq parties dont la dernière comporte la corbeille à pollen et des griffes.
- **Deux paires d'ailes membraneuses** couplées par des crochets.

Le thorax comporte également trois paires d'orifices respiratoires latéraux et symétriques : les stigmates, ainsi que des sacs aériens internes appartenant au système respiratoire et des glandes labiales thoraciques qui débouchent sur les canaux des glandes labiales de la tête.

.1.3.3 Abdomen.

L'abdomen de l'abeille est composé de sept segments, dont le premier est soudé au thorax et comporte un pétiole situé entre le premier et le deuxième segment abdominal. Chaque segment est composé, en haut, d'un tergite, en bas d'un sternite, et reliés entre eux par une membrane intersegmentaire.

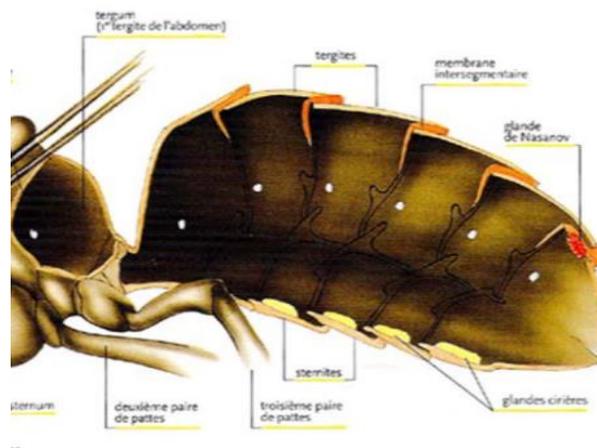


Figure 4 : Abdomen des abeilles du genre *Apis*.

Sur les sternites 4 à 7 des ouvrières, on trouve des glandes cirières. Elles permettent la fabrication de la cire nécessaire à la construction des alvéoles. La cire se condense à l'extérieur de l'abdomen sous forme de petites écailles transparentes de 0,8 mg. Lorsqu'elle se détache, l'abeille la place entre ses mandibules ou elle est mélangée à des sécrétions mandibulaires et salivaires qui l'assouplissent et apportent un effet antiseptique avant d'être traité par ses pièces buccales. Au niveau de la membrane intersegmentaire des tergites 6 et 7, se trouve la glande de Nasanov siège de la production de phéromones.

L'intérieur de l'abdomen contient une partie essentielle du système digestif de l'abeille : le jabot. Cet organe interne permet le transport d'eau, de nectar, de pollen ou de miel. Le nectar non régurgité par trophallaxie descend dans le ventricule où commence la digestion. Le tube digestif est ensuite prolongé par le pylore, l'intestin antérieur puis le rectum. Le dernier segment de l'abdomen est le siège de l'appareil vulnérant, de l'appareil reproducteur et du rectum :

- L'appareil vulnérant, présent chez les ouvrières et les reines, est composé du dard et du sac de venin et de la glande.

- L'appareil reproducteur, variable en fonction de la caste.
- Le rectum, extensible, permet le stockage des matières fécales durant toute la saison hivernale sans risque d'infection, avant de les excréter à l'extérieur du nid lors d'un vol « de propreté ».

.1.4 Trophallaxie.

La trophallaxie est un système d'échange de nourriture entre certains insectes hyménoptères tels que les fourmis et les abeilles. Chez les abeilles, les nourrices prélèvent de la nourriture dans les alvéoles puis régurgitent une partie du miel, de la gelée royale ou du pollen contenu dans leur jabot afin de nourrir les mâles, les larves, les autres abeilles par bouche à bouche. Les mâles et ouvrières régurgitent leur trop-plein d'enzymes salivaires permettant aux abeilles nourricières, dotées d'un système digestif immature, de digérer à leur tour. Cet échange particulier est utilisé également dans la communication entre abeilles pour l'échange d'informations sur le type de ressources disponibles à proximité de la ruche.



Photo 1 : Echange par trophallaxie. Source : www.lamancheapicole.fr

.1.5 Communication entre les abeilles.

En 384-322 av. JC, Aristote évoque déjà la communication entre abeilles. Il faudra attendre 2000 ans pour que K. V. Frisch (1886-1982), zoologiste et éthologiste autrichien décrypte les tremblements chez les abeilles : les danses. Ce travail lui vaudra le Prix Nobel de physiologie ou médecine 1973, partagé avec Nikolas Tinbergen et Konrad Lorenz pour leurs apports dans les connaissances du comportement social des animaux

Chaque abeille interprète ces danses selon sa propre expérience. Si la danse de la butineuse est reçue par ses congénères moins vivement qu'à l'habitude, c'est signe que les réserves de nectar et de pollen sont pleines et qu'il est temps d'affecter plus d'ouvrières à la fabrication de miel ⁷.

.1.5.1 Danse circulaire ou en rond.

Les danses circulaires indiquent aux autres abeilles une source de nourriture à proximité immédiate de la ruche, soit une distance inférieure à 80 mètres. Les abeilles se déplacent en petits cercles sur les cellules des rayons tout en touchant d'autres abeilles avec leurs antennes pour les imprégner et en transmettant le nectar récolté par trophallaxie. Les informations dispensées concernent à la fois la distance, l'odeur, la concentration de nectar ou la quantité de pollen.

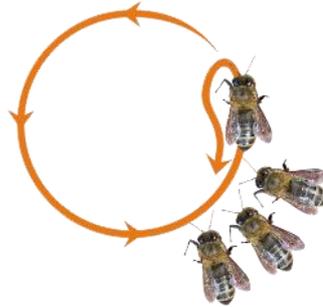


Figure 5 : Danse en rond. Source : www.museedumiel.com

.1.5.2 Danse oscillante, frétilante ou en huit.

Celle-ci renseigne les abeilles sur la distance, la direction et la qualité des ressources disponibles à plus de 80 mètres de distance. La danseuse effectue une danse en 8 sur les rayons de la ruche. La barre du 8 indique la direction du lieu de ressource par rapport au soleil : l'abeille danseuse calcule l'angle entre la position nid/soleil et nid/nourriture et effectue ses oscillations en fonction de ces paramètres.

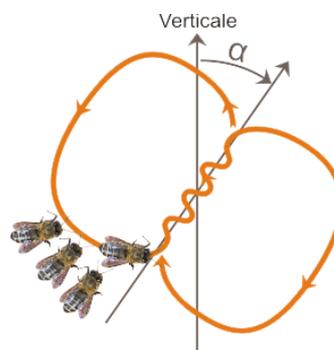


Figure 6 : Danse oscillante. Source : www.musédumiel.com

Les frétillements effectués pendant cette danse indiquent la distance de la ressource par rapport au nid. Moins ils sont nombreux, plus loin sera la source.

2 *Apis mellifera* L.

.2.1 Généralités.

« *Apis mellifera* » signifie littéralement « abeille qui transporte le miel ». Le nom vernaculaire « abeille à miel » provient de la très grande capacité de stockage de miel par *Apis mellifera* sp, bien plus que nécessaire à sa seule survie. C'est la seule abeille mellifère originaire d'Europe et d'Afrique parmi les 9 espèces du genre *Apis*, les huit autres étant principalement retrouvées sur le continent asiatique. Les apiculteurs ont introduit cette espèce à travers le monde lors des colonisations, notamment sur le continent américain, où les populations natives exerçaient la méliponiculture.

On dénombre vingt-trois sous-espèces d'*Apis mellifera* sp. L. dont le mode de vie et l'aspect physique diffèrent selon les régions du monde et qui ont longtemps été classées comme des espèces distinctes. Ainsi, les sous-espèces d'abeilles observées sur les tropiques ont tendance à être plus petites que celles des régions du nord, où les essaimages sont plus nombreux.

En Europe, on retrouve couramment quatre sous-espèces et une sous-espèce hybride :

- *Apis mellifera mellifera* (photo 2) : ou abeille noire, de taille moyenne, velue et foncée, langue courte, résistante, essaimant peu et ayant un développement rapide malgré un printemps tardif. Elle est réputée agressive avec un rendement des produits de la ruche moyen voire mauvais pour la gelée royale. Cette sous-espèce est inscrite sur la liste rouge mondiale des espèces menacées depuis 2004 et est aujourd'hui proche de l'extinction.



Photo 2 : *Apis mellifera mellifera*. Source : apiculture.net

- *Apis mellifera carnica* (photo 3) : ou abeille carniolienne, de grande taille, velue et foncée, langue longue permettant la récolte de fleurs profondes, tendance marquée à l'essaimage, peu agressive, grosse collectrice de nectar et s'accommodant aux étés et hivers rudes, elle est privilégiée des apiculteurs.



Photo 3 : Apis mellifera carnica. Source : apiculture.net

- ***Apis mellifera ligustica*** (photo 4) : de taille moyenne, coloration cuivrée et jaune, langue longue, sens de l'orientation moins développé, très douce, essaimant peu, fabriquant peu de propolis et ayant une consommation de miel hivernale importante.



Photo 4 : Apis mellifera ligustica. Source : apiculture.net

- ***Apis mellifera caucasica*** (photo 5) : abeille de grande taille, de couleur gris foncé, langue très longue, douce, résistante aux hivers, essaimant peu, produisant beaucoup de propolis, et ayant un développement au printemps plus faible que les autres sous-espèces.

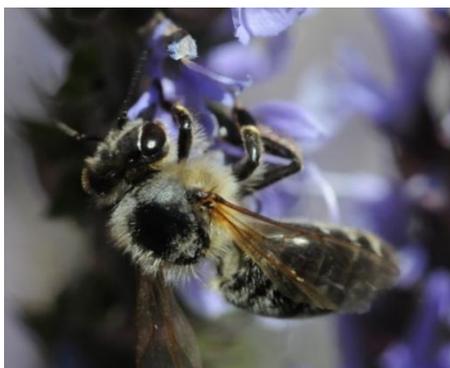


Photo 5 : Apis mellifera caucasica. Source : apiculture.net

- *Apis mellifera buckfast* : croisement de *mellifera* et de *ligustica*, résistante et bonne productrice de produits de la ruche.



Photo 6 : *Apis mellifera buckfast*. Source : apiculture.net

.2.2 Composition et organisation des colonies.

L'espèce *Apis mellifera* L. a une division du travail hautement spécialisé, une indépendance mais aussi une coopération entre les trois castes formant la colonie : la reine, les ouvrières et les faux bourdons (figure 7).



Figure 7 : Représentation des 3 castes d'une colonie. Source : apiconso.fr

.2.2.1 Reine.

L'unique reine de la colonie est reconnaissable par une taille pouvant être jusqu'à 25% supérieure à celle des ouvrières, un thorax et un abdomen plus gros, allongé et principalement occupé par des ovaires reliés une spermathèque (photo 7).

Les glandes cirières et de Nasanov sont absentes, les glandes hypopharyngiennes très réduites, et les glandes mandibulaires hypertrophiées. Elle possède également plusieurs glandes spécifiques qui sont les glandes de Dufour, de Koschwnikov et de Tergales dont les rôles ne sont pas clairement définis. Enfin, la reine est dépourvue des attributs de récolte : langue plus courte, peu de poils et pas de crochet pour le ramassage du pollen.



Photo 7 : Une reine entourée d'ouvrières. Source : latiadadelapicultor.com

Son rôle est de réguler le comportement de la colonie et de maintenir l'effectif d'ouvrières nécessaire à la survie et à l'expansion de la colonie. La reine naît d'un œuf fécondé et élevé exclusivement à la gelée royale par les nourrices, dans des cellules royales (photo 9). Une semaine après l'éclosion, elle va effectuer sa seule et unique sortie hors de la ruche : le vol nuptial (photo 8). Elle est alors fécondée par une quinzaine de mâles provenant de ruches alentours. Ce vol unique suffit à remplir sa spermathèque. Elle passera le reste de sa vie à l'intérieur de la ruche à pondre environ 200 000 œufs à l'année, soit 1600 œufs en 24h.



Photo 8 : Reine et faux bourdon lors du vol nuptial. Source : mielleriealliaz.ch

Les glandes mandibulaires hypertrophiées de la reine produisent une phéromone royale que les ouvrières lèchent. Cette substance est transmise au reste de la colonie par trophallaxie et indique à la colonie entière la présence d'une reine fertile à l'intérieur de la ruche, stimule la production de cire et inhibe la construction de cellules royales.



Photo 9 : Cellules royales. Source : apistorie.fr

Lorsque la reine vieillit, que sa fécondité décline ou qu'elle meurt (on parle alors de ruche orpheline), le taux de phéromone royale diminue dans la colonie. C'est le signe pour les ouvrières d'élever de nouvelles cellules royales. L'ancienne reine, si elle est toujours présente, quitte la ruche avec environ 70% de la colonie en quête d'un nouveau lieu propice à la construction d'un nouveau nid, c'est l'essaimage.

.2.2.2 Faux bourdons : abeilles mâles.

Une colonie dénombre quelques centaines de faux bourdons pendant les mois d'été. Appelés ainsi pour leur ressemblance avec les bourdons, les mâles ont un corps trapu, plus grands et gros que les ouvrières et dépourvu de dard (photo 10). Ils sont issus de la parthénogénèse (œufs non fécondés) provenant de la reine et sont présents dans la colonie seulement lorsque les récoltes sont bonnes.



Photo 10 : Faux bourdons. Source : lamancheapicole.com

Leur seule fonction connue est de féconder une reine d'une autre colonie. Leur espérance de vie est limitée à un ou deux mois pendant l'été : ils meurent dès l'accouplement ou à la fin de l'automne lorsqu'ils ne sont plus nourris par les ouvrières et chassés de la colonie en prévision de l'hivernation.

.2.2.3 Ouvrières.

La caste des ouvrières représente la quasi-totalité des effectifs d'une colonie. On dénombre entre 10 000 ouvrières en hiver et 60 000 ouvrières en été en moyenne. Leur espérance de vie est de 25 à 40 jours en période de récolte et jusqu'à 7 mois en période hivernale. Les ouvrières sont issues d'œufs de la reine fécondés par les mâles. La différence entre le développement en reine ou en ouvrière provient uniquement de la nourriture reçue pendant le stade larvaire : à partir du 3ème jour, la gelée royale est réservée uniquement aux futures reines. Les jeunes larves destinées à devenir ouvrières sont alors nourries par les nourrices avec du miel et du pollen.



Figure 8 : cycle de développement d'une ouvrière. Source : apiculture.perigueux.u-bordeaux.fr

Chaque ouvrière est capable d'entreprendre toutes les tâches nécessaires au maintien de la colonie : d'abord nourricières, puis cirières, elles gardent tout au long de leur vie les capacités de butinage. Sur une espérance de vie d'environ 1 mois, la vie de travailleuse de l'ouvrière se découpe selon son âge et les besoins de la colonie :

- J0 à J10 : nettoyage, soin et nourrissage de la reine et du couvain.
- J10 à J20 : construction, ventilation, alimentation et soin des adultes.
- J11 à J13 : réception et stockage des ressources.
- J18 à J21 : gardiennage.
- J20 à leur mort : butinage.

.2.3 Développement de la colonie.

Le développement d'une colonie d'abeille est cyclique, saisonnier et annuel : en perpétuel recommencement.

.2.3.1 Construction du nid.

A la sortie de l'hiver, dès que les températures extérieures le permettent, les abeilles quittent le nid pour un vol hygiénique : défécation et rejet des déchets hors de la ruche. La reine pond des œufs d'ouvrières puis de faux bourdons dont s'occuperont, jusqu'à l'éclosion, les abeilles nourricières ayant

hiverné pendant que les abeilles cirières s'attèlent à la construction des rayons.

Les ouvrières cirières, ou bâtisseuses, produisent la cire qu'elles malaxent entre leurs mandibules et mélangent aux enzymes salivaires. Elles construisent une alvéole d'abord ronde qui se réchauffe quand l'abeille se tient à l'intérieur et prend une forme hexagonale pour former les cellules, puis les rayons (photo 12). Grâce à cette structure il n'y a aucune perte d'espace dans le nid.



Photo 11 : Alvéoles de cire vides. Source : Rucher du presbytère.

Les rayons destinés au couvain, c'est-à-dire accueillant la reine, les œufs et les larves, sont situés au centre du nid, protégeant ainsi le couvain des températures extérieures ainsi que des intrus. Les réserves de nourritures seront situées dans les rayons périphériques.

.2.3.2 Essaimage.

A la fin du printemps, entre avril et mi-juillet, le processus de multiplication commence et la place manque dans le nid. La phéromone royale transmise d'abeille à abeille par trophallaxie perd de son efficacité, signe que la colonie est trop grande ou que la reine vieillit.

Les ouvrières vont alors élever une nouvelle reine en nourrissant les œufs et les larves uniquement à la gelée royale dans les cellules royales. 8 à 10 jours avant l'éclosion de la nouvelle reine, si les conditions climatiques sont favorables, la vieille reine s'envole en emportant avec elle 50 à 70% de l'effectif de la colonie, c'est l'essaimage (*photo12*).



Photo 12 : Essaimage d'une colonie d'abeilles. Source : aurefugedesgraines.com

Il se forme alors un nuage de quelques dizaines de milliers d'abeilles à la recherche d'un nouveau lieu où s'installer. On ne sait pas selon quels critères de sélection les abeilles suivent ou non l'ancienne reine. Une fois le lieu pour la nouvelle colonie trouvé, l'essaim se regroupe en grappe serrée autour de la reine : un nouveau cycle de construction débute.

.2.4 Production du miel par *Apis mellifera*.

.2.4.1 Butineuses.

La butineuse récolte le nectar et le pollen. Arrivée à la source de nourriture, la butineuse broie les anthères des étamines de la fleur grâce à ses pièces buccales. Le pollen libéré recouvre le corps velu de l'abeille. A l'aide de ses pattes antérieures et médianes elle se nettoie la tête et le thorax et achemine le pollen sur ses pattes postérieures pourvues de brosses à pollen. Là, elle l'humidifie de nectar, le comprime et le stock dans les corbeilles à pollen (*photo 13*).



Photo 13 : Butineuse recouverte de pollen. Source : labutineuse.fr

Le nectar est récolté par les butineuses au fond de la corolle des fleurs par capillarité ou pompage à l'aide de leur langue, puis stocké dans leur jabot où il est enrichi en enzymes. Une fois le jabot plein, l'abeille rentre au nid. Une butineuse effectue en moyenne une dizaine de voyages par jour, voir une centaine pour des ressources très proches et abondantes. Une colonie peut récolter jusqu'à 5kg de nectar par jour.

.2.4.2 Receveuses, ou manutentionnaires.

Une fois rentrées à la ruche, les butineuses transfèrent le nectar aux abeilles manutentionnaires par trophallaxie. Ces receveuses vont alors régurgiter et réingurgiter le nectar plusieurs fois afin de diminuer sa concentration en eau et d'y mêler des enzymes salivaires pour compléter la digestion des sucres et fabriquer le miel. Ces enzymes sont la diastase, modifiant l'amidon, l'invertase qui divise le saccharose en fructose et glucose, et la glucose oxydase, produisant de l'acide gluconique et de l'eau oxygénée.



Photo 14 : Alvéoles gorgées de miel. Source : Agathe Villers

Une fois stocké dans les alvéoles, le miel est déshydraté par une ventilation longue et énergique grâce aux ailes des abeilles ventileuses. Les cellules contenant le miel sont alors scellées, jusqu'au moment de la récolte par l'apiculteur ou par les abeilles elles-mêmes pour répondre aux besoins en nourriture de la colonie.

.2.5 Hivernation.

A l'arrivée de l'hiver, les abeilles arrêtent la récolte et la construction du fait du manque de ressources, entraînant également une baisse du couvain puis un arrêt total de la ponte par la reine, et les mâles sont chassés du nid. Les ouvrières restantes constituent une grappe hivernale autour de la reine avec une température moyenne de 34°C en son centre. Dès que les températures le leur permettent, les abeilles effectuent un vol de propreté.

L'hivernation de la colonie dure 6 à 7 mois. L'énergie nécessaire à la survie de la colonie est fournie par le miel stocké pendant l'été. Jusqu'à ce que les températures clémentes du printemps permettent à la colonie de démarrer un nouveau cycle.

3 Apiculture.

.3.1 Histoire de l'apiculture.

L'apiculture est une branche de l'agriculture qui consiste en l'élevage des abeilles mellifères du genre *Apis mellifera L.* afin d'en exploiter les produits de la ruche : miel, cire, gelée royale, pollen, propolis. Elle est apparue avec la sédentarité et les débuts de l'agriculture, il y a au moins 9000 ans.

Le plus ancien témoignage connu d'exploitation des abeilles par *Homo sapiens* date de 6000 à 10000 ans av. JC : sur une peinture rupestre de la *Cueva de la Arana*, dans la province de Valence en Espagne, on peut distinguer une femme récoltant du miel dans un récipient, entourée d'abeilles et la main dans un tronc d'arbre (figure 9).



Photo 15 : peinture rupestre de la Cueva de la Arana Source : connaissancedesarts.com

A Tel Rehov, au nord d'Israël, on a découvert les restes de 30 ruches d'une exploitation apicole, qui devait en recenser plus d'une centaine il y a environ 3000 ans.

En Europe, jusqu'au Moyen Age, c'est l'apiculture forestière qui domine : L'élevage des abeilles est assuré par les « bigres », qui recueillent les essaims sauvages en forêt dans une bigrerie ou « hostel aux mouches ». Les ruches en tronc d'arbre évidé ou en paille tressée sont détruites au moment de la récolte.



Figure 9 : Illustration issue de *Taqwim al-sihhah « L'Entretien de la santé »* d'Ibn Butlan (Bagdad, XIe siècle)

.3.2 Apiculture moderne.

L'apiculture domestique prend le pas sur l'apiculture forestière au milieu du XIXe siècle grâce à l'invention en 1853 par L. Langstroth, pasteur Américain et apiculteur amateur, de la ruche à cadres mobiles en bois. Langstroth découvre qu'un espace de plus de 8-10 mm n'est plus comblée de cire et de propolis par les abeilles, C'est la « bee space » : la distance idéale à respecter entre les rayons et le mur de la ruche afin d'éviter que les abeilles ne colmatent cet espace et ainsi faciliter la mobilité des cadres et la récolte du miel.

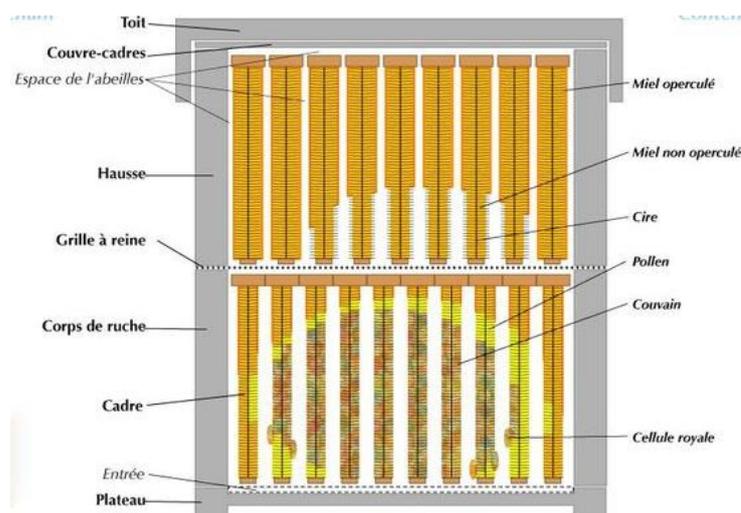


Figure 10 : Coupe d'une ruche Langstroth. Source : lesabeillesdelifou.overblog

Une ruche Langstroth est composée d'une superposition de cadres, comportant une trame de cellules en cire suspendue verticalement sur lesquelles les abeilles bâtissent les alvéoles. Ce système permet de baisser la consommation de miel par les abeilles bâtisseuses.

Le corps de la ruche contenant le couvain est séparé des hausses contenant les réserves de miel par une grille à reine. Ainsi, l'apiculteur peut adapter la taille de la ruche suivant les saisons et les besoins de la colonie et récolter le miel sans perturber le couvain.

Pour intervenir sur les ruches, l'apiculteur porte une tenue de protection contre les piqûres d'abeilles composée d'une combinaison blanche, d'un chapeau à voile et de gants (photo 16). Il utilise un enfumoir pour calmer les abeilles pendant son intervention sur la ruche, un lève-cadre ainsi qu'une brosse à abeilles pour enlever doucement les abeilles du cadre (photo 17).



Photo 16 : Apiculteur en combinaison. Source : A. VILLERS



Photo 17 : Brosse à abeilles, lève cadres et enfumoir. Source : A. VILLERS.

.3.3 Apiculture au fil des saisons.

Une fois la ruche installée avec soin dans un emplacement optimal, l'apiculteur accompagne le rucher tout au long du cycle annuel de développement. Toute intervention sur une ruche est vécue comme une agression par la colonie et doit par conséquent être efficace, calme et rapide.

.3.3.1 Automne et hiver.

Avant l'hiver, l'apiculteur vérifie la santé du couvain, ainsi que les réserves de miel nécessaires à l'hivernation de la colonie. Il s'assure d'avoir protégé la ruche contre l'humidité, le vent, le froid et les rongeurs. L'apiculteur répare et entretient les cadres hors de la ruche afin de préparer la prochaine saison. En règle générale les abeilles n'ont pas besoin d'être nourries puisqu'elles gèrent naturellement leurs réserves de miel. Mais un nourrissage peut être nécessaire en cas de conditions climatiques difficiles, ou

à la fin de l'hiver pour stimuler la ponte. Le nourrissage des abeilles s'effectue en priorité avec un mélange de 5kg de sucre blanc dans 3 à 5 litres d'eau, acidifié par une cuillère de vinaigre de cidre. Le miel récolté n'est pas utilisé pour le nourrissage car il est source de transmissions bactériennes entre ruches.



Photo 18 : Rucher du presbytère, hiver 2020. Source : P. VILLERS

.3.3.2 Printemps et Eté.

Cette partie de l'année est consacrée à l'adaptation de la ruche à la taille de la colonie et à la préparation des récoltes de miel. Il faudra parfois enlever les larves de nouvelles reines pour empêcher un essaimage : avec une colonie trop petite, la quantité de miel récolté est moindre.

Lorsque la quasi-totalité du corps de la ruche est occupé par le couvain et les premières réserves de miel et de pollen, l'apiculteur peut poser les hausses où les abeilles stockeront leur miel excédentaire avec entre deux une grille à reine pour éviter une ponte dans les hausses (*photo 19*). C'est une étape importante puisqu'une pose prématurée entraîne une mortalité larvaire importante, et une pose trop tardive favorise l'essaimage par manque de place. Le moment de cette préparation à la récolte est variable selon le climat et donc les régions : elle sera précoce dans le Midi (mars), et tardive en montagne (juin). L'apiculteur effectuera jusqu'à deux récoltes durant cette période.

La fin de l'été et la dernière récolte sont le bon moment pour un éventuel traitement anti-varroa, un acarien causant à lui seul une grande partie du déclin des colonies d'abeilles.

- Mésopique -

REINE: 20-19
ORIGINE: Orléans - Issue de Pa. - Très bonne souche, ne pas élever

Date visite	Reine	Ch	Oufs	Couvain	Force	Traitement	Hausse	Préparer prochaine visite / Observations
25/03				X 0				sur 7 cadres Reine développée sur 1 cadre + cadre de nourriture et agitée 1 partition / 1 abeille au alvéole
4/04				0	0			se développe bien - prévoir 1 cadre Amoisé CA + 1 cadre à M. CAM
12/04				+	0			Changement de fond, ajout de 2 cadres CAS Beau couvain - autre hausse en fin de semaine.
18/04				+	0+		10 21/04	continue à se développer - bati - 3 cadres hausse fin de semaine 1 ou 2 cent
26/04				+	-		118	se développe - connexe à apte la hausse - RAS
06/05				+	+		113	1 cadre couvain ouvert -> R2 P10 -> R10 Couvain ouvert
24/05				++	++		112	Beau couvain - (1 à l'envers la hausse)
02/06	X		+	++	++		213 20-19 le 04/06	Reine atterrie RAS pas prête à scotcher
17/06	X		8	++	++	verrouillé	213	Ajout 1 cadre à bâtir
26/06							213	OK RAS
25/07 29/07				8	++			Revertée sur 3 cadres - à nourrir un peu - Recolte

Photo 19 : Fiche de suivi d'une ruche. Source : Rucher du Presbytère.

4 Produits de la ruche.

Les produits de la ruche sont les substances produites par *Apis mellifera sp* et pouvant être récoltées et commercialisées par les apiculteurs : le miel, la cire, la gelée royale, le pollen, le venin.

.4.1 Miel.

« Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes ou des excréments laissés sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment, en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche. A l'exception du miel filtré, aucun pollen ni aucun autre constituant propre au miel ne doit être retiré, sauf si cela est inévitable lors de l'élimination de matières organiques et inorganiques étrangères. »⁸

.4.1.1 Récolte et méthodes de collecte par l'apiculteur.

La veille de la récolte, l'apiculteur pose un chasse-abeilles entre la ruche et la hausse, ne permettant le passage des abeilles que dans un sens : la hausse se vide pendant la nuit. Le lendemain, l'apiculteur calme les abeilles avec l'enfumeur puis décolle et brosse les cadres pour en enlever les abeilles. Les cadres sont ensuite apportés à la miellerie afin d'en extraire le miel.

A l'aide d'une fourchette à dents fines ou d'un couteau, les alvéoles sont libérées de leur couvercle de cire : c'est la désoperculation (photo 21). Les rayons sont ensuite placés dans l'appareil extracteur. Celui-ci peut être plus ou moins sophistiqué selon la taille de la miellerie. Enfin, des filtrations successives sont réalisées afin d'enlever les impuretés (cire et propolis principalement).

Le miel extrait est stocké quelques jours dans un maturateur. Une fois parvenu à maturité (moins de 18% d'eau) et débarrassé de ses impuretés, le miel a une durée de conservation très longue. L'apiculteur peut enfin conditionner la récolte de miel en pots.⁹



Photo 20 : Désoperculassions des alvéoles par l'apiculteur. Source : Rucher du presbytère.



Photo 21 : Mise en place des rayons désoperculés dans la centrifugeuse. Source : Rucher du presbytère.



Photo 22 : Filtration du miel. Source : Rucher du presbytère.

.4.1.2 Composition du miel.

D'après le *décret n°2015-902 du 22 juillet 2015 art. 1, annexe II de legifrance*, la composition du miel est relativement constante vis-à-vis des familles d'éléments retrouvés :

- **Glucides** : 65 à 90 % :
 - 36 à 52 % de Glucose : c'est un sucre simple ou monosaccharide qui fournit du sucre rapidement absorbé par l'organisme et rapidement éliminé ce qui engendre un pic glycémique important.
 - 42 à 50 % de Fructose : C'est un polysaccharide qui n'engendre pas de pic glycémique. La glycémie augmente progressivement pour rester un plus long moment.
 - 0 à 7 de %Sucrose
 - Maltose, Saccharose, Galactose (traces).
- **Eau** : En quantité variable selon la maturité du miel au moment de la récolte. 15% d'eau en moyenne en France, jusqu'à 18% pour un gage de qualité, et 23% pour les miels de trèfle et de bruyère.
- **Protéines et acides aminés** environ 1 %
- **Inhibines** : dont le methylglyoxal. Ce sont des agents antimicrobiens naturels, à puissants effets bactériostatiques.
- **Vitamines** : B1, B2, B3 (ou vitamine PP), B5, B6, C, A, B8 (ou vitamine H), B9, D et K.
- **Sels minéraux** : maximum 0,1 % pour les miels de nectar et jusqu'à 0,5 % pour les miels de miellat : leur présence est variable selon le miel mais certains, comme le potassium, sont systématiquement retrouvés.
- **Composés phytochimiques divers** : composé cholinergique proche de l'acétylcholine, œstrogène, flavonoïdes (pinocembrine et pinobanksine), phytophénols, substances aromatiques, pigments. Ces différents composés sont spécifiques à chaque miel et jouent sur le goûts et la couleur propre à chaque miel.
- **Acides organiques 0,3 % : le principal étant l'acide gluconique**
- **Pollen** : en quantité et d'origine diverse suivant la région de production.
- **Enzymes digestives** nécessaires à la digestion des polysaccharides : les amylases alpha et bêta, le glucose invertase et le glucose oxydase.
- **Lipides** en quantité infime :
 - Triglycérides
 - Acides gras (acide palmitique, oléique, et linoléique)

.4.1.3 Classification des miels.

Il n'existe pas deux miels parfaitement identiques : la composition et donc les propriétés et vertus d'un miel diffèrent suivant le lieu, l'année, la saison de récolte (photo 24). Une classification des miels peut être aussi faite en fonction du type de fleurs butinées prédominant dans la zone de la ruche, de la source (nectar ou miellat) ou du lieu (miel de montagne).



Photo 23 : A gauche, miel de colza printemps 2021, à droite, miel toutes fleurs été 2020.

.4.1.4 Qualité du miel.

Excepté le miel d'acacia, on ne trouve pas de miel liquide en hiver. Tous les miels cristallisent plus ou moins vite. C'est un phénomène naturel dû aux taux de fructose et de glucose et qui n'altère pas la qualité du miel. Il est possible de diriger la cristallisation pour qu'un miel reste crémeux en le remuant pendant plusieurs semaines avant d'être mis en pot.

Le miel peut également être liquéfié en étant chauffé au bain-marie sans dépasser 40°C et ce le moins longtemps possible. Au-delà de 40°C la composition du miel est altérée, il perd la plupart de ses propriétés : ce n'est plus du miel tel que le définit la législation.

Afin que le consommateur choisisse un miel de bonne qualité, il pourra suivre les indications suivantes :

- La mention « récolté et mis en pot par l'apiculteur »
- Eviter les origines inconnues
- Préférer les miels locaux à risques allergiques moindre ou européens protégés par la législation.
- La mention « AB », Agriculture Biologique, porte essentiellement sur les techniques apicoles (soins et produits vétérinaires contre la Varroa biologiques, nourrissage des abeilles). Il est à noter que ce seuil de résidus de pesticides et polluants est très bas en France. La consommation de miel non AB ne présente aucun danger.

.4.1.5 Toxicité du miel et contaminants.

Les miels sont analysés régulièrement par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) à la recherche des toxiques suivants :

- **Métaux lourds** : plomb, cadmium. De 2009 à 2012, 100% des échantillons analysés étaient conformes à la norme européenne Codex1 fixée par la commission du Codex Alimentarius qui est de 0,1mg/Kg pour les deux substances.
- **Résidus d'antibiotiques** : Ils sont aujourd'hui interdits en apiculture hors prescription vétérinaire. La ruche traitée sera également retirée du rucher de production et les miels contaminés ne peuvent être commercialisés.
- **Pesticides** : Les néonicotinoïdes retrouvés dans le pollen et le nectar induisent chez l'abeille des troubles de la capacité à retrouver des aliments ou leur ruche. Une étude suisse publiée en 2017 dans « Science » analysant 200 échantillons de miels provenant de 298 emplacements différents, montre que la quantité d'insecticides dans le miel augmente et confirme une contamination générale et croissante des abeilles aux pesticides.
- **Spoires de Clostridium botulinum** : Depuis 2004, on observe une augmentation du nombre de cas de botulisme infantile, conduisant l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation à proscrire la consommation de miel avant l'âge de 1 an.
- **Autres toxines** : andrométoxine et colchicine. En France, un rapport de 2015 de la DGCCRF confirme la présence d'alcaloïdes toxiques dans 17 % des miels analysés de l'étude, conduisant à une modification du décret de réglementation du miel.

RAPPEL DE PRODUIT

MIEL D'ACACIA 375G

coté miel

Alimentation / Miel et gelée royale
miel d'acacia 375g
Marque : coté miel
Modèle ou référence : gencod 3520059900672 gencod 3520059912408

- GTIN 3520059900672 Lot 190523LV Date de durabilité minimale 19/05/2023
- GTIN 3520059912408 Lot 190523LV Date de durabilité minimale 19/05/2023

Conditionnements : POT HEXAGONAL 375G
Date de commercialisation : 04/06/2021
Date de fin de commercialisation : 27/07/2021
Température de conservation : Produit à conserver à température ambiante
Zone géographique de vente : France entière
Distributeurs : LECLERC CARREFOUR INTERMARCHÉ
CORA

Informations complémentaires permettant d'identifier le produit : **uniquement le miel d'acacia avec la date 19/05/23**

Motif du rappel : **Présence de traces de pesticide dans le miel : oxymatrine.**
Risques encourus : **Autres contaminants chimiques.**
Conduite à tenir : **Ne plus utiliser le produit, Rapporter le produit au point de vente.**
Numéro de contact : 0238769456
Modalités de compensation : Remboursement, Echange.
Date de fin de la procédure de rappel : 27/09/2021



Publication du : 19/08/2021

Photo 24 : Exemple de rappel de produit. Source : rappel.conso.gouv.fr

.4.1.6 Marcher mondial et français du miel.

.4.1.6.1 Production.

La production mondiale est en constante augmentation, répondant ainsi à consommation. Elle est assurée par la Chine, l'Argentine, le Mexique, les Etats Unis et le Canada, principaux pays producteurs de miel.

Production annuelle mondiale en milliers de tonnes selon les années									
Année	1964	1969	1974	1979	1984	1989	1994	1999	2004
Miel en Milliers de tonnes	752	756	793	906	995	1 146	1 118	1 237	1 374

Tableau 2 : Production Mondiale annuelle de miel. Source : FAO

En France, selon *l'observatoire de la production de miel et de gelée royale de FranceAgriMer 2021 - données 2020, publiée en juin 2021.*, la production de miel a chuté et est passée de 35.000 tonnes par an dans les années 1990, à moins de 15.000 tonnes en 2013, puis à 8.800 t. en 2018¹⁰.

D'après *FranceAgriMer*, l'établissement national des produits de l'agriculture et de la mer, entre 1994 et 2004, le nombre d'apiculteurs a diminué de 10000 unités, et cette diminution s'est accentuée entre 2004 et 2011 avec une baisse de 27000 du nombre de producteurs pour un total en 2020 de 71 273 apiculteurs amateurs et professionnel.

Pendant ce même laps de temps, on enregistre une chute de 20% du nombre de ruches sur le territoire français. La production de miel baisse de 28% passant de 25 500 à 18 330 tonnes, témoignant d'une baisse du rendement moyen par ruche.

Année	Nombre d'apiculteurs	Nombre de ruches
2010	41 836	1 074 218
2015	45 487	1 086 998
2016	50 131	1 316 458
2017	53 953	1 333 242
2018	56 773	1 453 605
2019	62 455	1 584 273
2020	71 273	Non communiqué - à venir

Tableau 3 : Évolution du nombre d'apiculteurs et du nombre de ruches entre 1994 et 2019. Source : observatoire de la production de miel et de gelée royale de FranceAgriMer 2021 - données 2020, publiée en juin 2021

.4.1.6.2 Consommation.

En France, la consommation annuelle est de 40 000 tonnes de miel, soit 0,6 kg par habitant par an. L'importation de miel représente donc une très grande partie de la consommation nationale¹¹. On ne connaît pas avec précision la répartition du miel dans les différents circuits de consommation. On observe, d'après *Eurostat* et *GEM*, les tendances suivantes concernant la filière du miel en 2008 :

- Grande distribution : 50%, soit 14 à 15000 t par an.
- Industrie : 10%, soit 2500 à 3000 t en grande partie d'importation.
- Multiples points de ventes (Apiculteurs, boulangeries, herboristeries, pharmacies...) : 40%

Usage	Quantités approximatives
Céréales pour petit déjeuner	700 à 900 t
Nougat	400 t
Pain d'épice	700 t
Aliments pour enfants	100 t
Industrie pharmaceutique	100 t
Hydromel	200 t
Autre	300 à 500 t
Total	2500 à 3000 t

Tableau 4 : Usage agroalimentaire du miel en France en 2008. Source : FranceAgriMer, 2008

Cette baisse de production alors même que la consommation de miel est en hausse en France est compensée par l'importation de miel notamment de Chine. La Chine a vu augmenter sa production de miel de 380% en 10 ans, augmentant par la même occasion les risques de fraudes et de miels frelatés par les industries agroalimentaires.

Année	Production de miel française (en tonnes)	Exportation (en tonnes)	Importations (en tonnes)
2010	18 330	3 947	25 395
2014	11 100	4 798	34 715
2015	24 224	5 113	32 933
2016	16 099	5 080	35 623
2017	19 788	5 053	35 570
2018	27 736	4 401	32 205
2019	21 637	4 436	32 777
2020	31 791	Non communiqué - à venir	Non communiqué - à venir

Tableau 5 : Production, exportation et importation de tonnes de miel en France. Source : Observatoire du miel et de la gelée royale, France Agrimer.

Si la production de miels à usage humain peut être délocalisée, il n'en est pas de même du rôle clé de l'abeille dans l'écosystème. De ce fait, une nouvelle activité se développe chez les apiculteurs américains, et Européens : celle de la location de ruches pour la pollinisation des champs du locataire.

.4.1.6.3 Fraudes.

Trois types de fraudes sont très couramment rencontrées lors des contrôles de la DGCCRF et de ses homologues étrangers¹² :

- **Recyclage des miels dégradés**, dont l'hydroxyméthylfurfural, HMF, (indicateur d'âge du miel et donc de sa qualité) est trop élevé ou l'indice diastasique (activité enzymatique de la diastase) est trop bas : ils sont désodorifiés, asséchés et mélangés à des miels aux normes.
- **Fausse appellations** : appellation monoflorale ou géographique fautive. D'après l'Organisation internationale des exportateurs de miels, de 2007 à 2013, la production mondiale a augmenté de 8 % alors que les exportations ont elles augmenté de 61 %. Les pays européens ont augmenté leurs exportations de miel en 2015, mais aussi leurs importations en provenance de Chine. Ce miel est importé puis réexporté comme produit local : un tiers des miels dans l'Union européenne ne serait pas conforme à la provenance indiquée.
- **Dilution** par ajout de sirops de sucre de chicorée ou de betterave : ce type de fraude touche les miels liquide d'origine étrangère. Les miels d'Asie seraient les plus à risque d'être dilués pour en diminuer le prix et augmenter la quantité. 30 % des échantillons testés au Canada ainsi qu'en Belgique seraient concernés par cette fraude.

Ainsi, une pétition signée des syndicats d'apiculteurs et de la Confédération paysanne demande l'adoption d'un décret garantissant « *la pleine information pour les miels issus de mélange en indiquant la proportion de chaque miel en fonction de son pays d'origine* ».

.4.2 Pollen.

Le pollen est le gamétophyte mâle des plantes angiospermes. Une fois récolté par les ouvrières, le pollen est humidifié, tassé dans les alvéoles qui sont ensuite scellées d'une fine couche de cire. Incubé à 36°C et stimulé par les enzymes salivaires, le pollen commence à fermenter, permettant sa conservation mais et l'accéder aux nutriments du noyau de pollen. Le pollen est l'unique source de protéine de l'abeille et est indispensable à la reine pour la ponte du couvain, et aux abeilles de la colonie pour leur bon développement. L'apiculteur récolte le pollen grâce à des grilles à pollen, vidant les corbeilles des butineuses et le faisant tomber au travers d'un tamis dans un tiroir inaccessible aux abeilles.

Pour l'homme, le pollen est un complément alimentaire riche en vitamines A, B1, B2, B6, C, D, E, en biotine, en bêta-carotène, ainsi qu'en oligo-éléments comme le cuivre, le sodium, le magnésium,

le manganèse, le phosphore et le zinc. Il est également utilisé en indication médicale pour la désensibilisation aux allergènes, en utilisant du pollen de la région de vie du patient.

.4.3 Gelée royale.

La gelée royale est une sécrétion produite par les ouvrières pour nourrir les larves de l'ensemble du couvain pendant les 3 premiers jours, puis celles des futures reines de manière exclusive, les rendant plus grandes et augmentant leur espérance de vie de l'ordre de 50 fois par rapport à une ouvrière.

Pour augmenter sa production par les ouvrières, l'apiculteur enlève la reine et des cellules contenant des larves de moins de 3 jours sont insérées dans la ruche. Les abeilles remplissent alors les cellules de gelée royale pour élever une nouvelle reine. Une fois pleines, les cellules sont vidées une à une par l'apiculteur. En moyenne 500 g de gelée royale par an et par ruche pourront être récoltés¹³.

Du fait de son effet sur le développement des larves d'abeilles, la gelée royale a pris les noms « élixir de vie » et « fontaine de jouvence ». Selon les allégations qui autour de la gelée royale, elle provoquerait le renouvellement des cellules et la production de collagène, propriété très exploitée en cosmétique, et aurait une efficacité particulière dans la stimulation de l'immunité, sur la nervosité, l'anxiété et les symptômes dépressifs.

.4.4 Propolis.

La propolis est de la résine récoltée par les ouvrières et mélangée aux sécrétions mandibulaires. Une fois à la ruche, les abeilles y ajoutent environ 30% de cire, 10% d'huile essentielle et 5% de grains de pollen, puis l'utilisent directement là où le besoin se fait sentir pour combler les fissures et les trous dans le bois ou encore de cellule prison pour les insectes indésirables présents dans le nid ou la ruche. Du fait de ses propriétés antibactériennes et antifongiques, la propolis située sur les entrées d'accès fait également office de sas de décontamination entre le milieu extérieur et la ruche¹⁴.

Pour l'homme, la propolis est intéressante du fait de sa composition, riche en vitamines A, B3 (Niacine) et E, en fer, calcium, cobalt, cuivre, magnésium, manganèse, sélénium, silicium et zinc, en phytonutriments, flavonoïdes et acides phénoliques, et pour ses nombreuses propriétés. Elle est présente depuis des siècles dans de nombreux remèdes, par exemple chez les gréco-romains pour soigner les plaies et abcès, les rhumes et la toux, au Moyen-Âge pour calmer les inflammations et mucites puis, après fut redécouverte par la médecine occidentale grâce aux travaux de Karl Lund Aagaard, biologiste et apiculteur danois. Les industries pharmaceutiques se sont approprié le large spectre d'activité de la propolis pour développer de nouvelles gammes de produits de santé allant de la propolis brute purifiée aux teintures officinales, crèmes et gélules.

.4.5 Cire d'abeille.

La cire est sécrétée par les 4 glandes cirières de l'abeille. Les plaquettes de cire sont malaxées et utilisées pour former l'architecture du nid. L'abeille consomme environ 4 parts de miel pour produire 1 part de cire, d'où l'intérêt des ruches avec rayons préconstruits, réduisant la consommation de miel par les abeilles.

Historiquement utilisées pour la confection de bougies, elle est aujourd'hui surtout utilisée dans l'industrie cosmétique comme agent émulsionnant.

PARTIE II : PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET CICATRISATION HUMAINE

1 Histologie et physiologie de la peau humaine¹⁵.

La peau est, en continuité avec les muqueuses, un organe qui enveloppe le corps. Elle le protège et lui donne son apparence. C'est une interface entre l'organisme et son environnement extérieur assurant entre autres les échanges, et permettant la régulation de nombreux phénomènes physiologiques. D'après l'encyclopédie *Universalis*¹⁶, la peau représente avec ses 3 à 4 kg en moyenne :

- 5 à 7% de la masse du corps humain,
- Une surface comprise entre 1 et 2 m²,
- Une épaisseur variable entre 0,5 mm et 4mm suivant l'âge et la zone.
- Un pH compris entre 4,2 à 6,1.

Sa structure se divise en 4 régions superposées qui sont, de la plus superficielle à la plus profonde, l'épiderme, la jonction dermo--épidermique, le derme et l'hypoderme (*figure 11*).

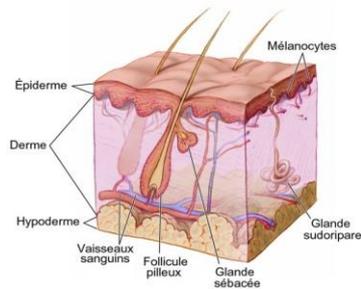


Figure 11 : Coupe de la peau humaine. Source : *microbiologiemédicale.fr*

.1.1 Epiderme.

L'épiderme est l'épithélium de revêtement le plus externe de la peau. Il est stratifié, pavimenteux et non vascularisé, a une épaisseur d'environ 50-70µm et est en perpétuel renouvellement. Il est composé de 4 types cellulaires majeurs : les kératinocytes (95%), les mélanocytes (3%), les cellules de Langherans (2%) et les cellules de Merkel (0,5%)¹⁷.

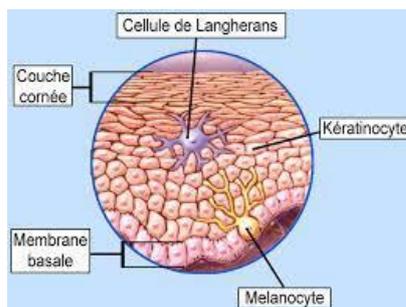


Figure 12 : Cellules de l'épiderme. Source : *polgm.free.fr*

.1.1.1 Kératinocytes et la kératinisation.

Ces cellules permettent la construction du tissu épidermique en strates par leur renouvellement, leur migration et leur kératinisation, et assurent trois grandes fonctions :

- La cohésion de l'épiderme grâce au cytosquelette et aux jonctions des kératinocytes entre eux.
- Une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur grâce à la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes,
- La cicatrisation des plaies.

Dans l'épiderme, les kératinocytes se répartissent dans 4 couches stratifiées correspondant aux stades de différenciation et de migration de la profondeur à la surface : c'est la kératinisation¹⁸.

- **Couche basale** : Formée de l'ensemble des kératinocytes directement en contact avec la jonction dermo-épidermique.
- **Couche spinuse** : Le kératinocyte est polygonal, le noyau s'arrondit et le cytoplasme devient plus foncé.
- **Couche granuleuse** : Des granulations basophiles apparaissent dans le cytoplasme des kératinocytes.
- **Couche cornée** : les kératinocytes perdent leur noyau et deviennent des cornéocytes, compacts en profondeur, desquamantes en superficie. Ils sont unis entre eux par un ciment, et donnent à l'épiderme sa fonction de barrière.

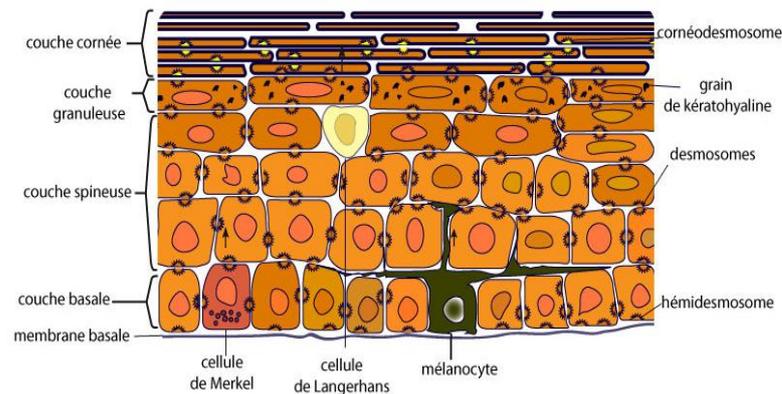


Figure 13 : Différenciation des kératinocytes. Source : biologiedelapeau.fr

.1.1.2 Mélanocytes.

Les mélanocytes sont la deuxième plus grande population cellulaire de l'épiderme. On les trouve exclusivement dans la couche basale. Ils y synthétisent deux types de mélanines dans les mélanosomes :

- Les phéomélanines : pigments jaunes-rouges, carcinogènes sous l'action des UV.
- Les eumélanines : pigments brun-noirs.

Les mélanines sont ensuite transférées aux kératinocytes et ont à leur tour deux fonctions :

- La pigmentation constitutive et facultative.
- La photoprotection.

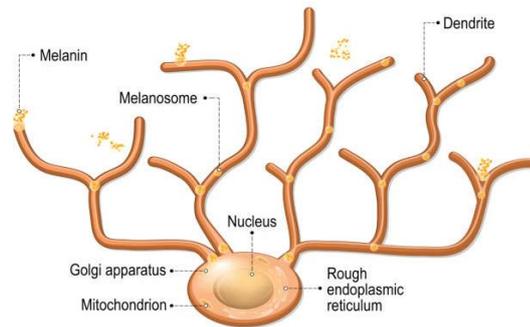


Figure 14 : Schéma d'un mélanocyte. Source : www.istockphoto.com

.1.1.3 Cellules de Langerhans.

Les cellules de Langerhans sont des cellules immunocompétentes produites dans la moelle osseuse, détectant les exoantigènes, les apprêtant et les réexprimant en surface avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Elles migrent vers le système lymphatique puis le cortex profond des ganglions lymphatiques où elles prennent le nom de cellules interdigitées. Là elles présentent l'antigène aux lymphocytes T et notamment aux CD4+ de type Th1 provoquant leur multiplication spécifique et leur déplacement vers le lieu concerné par la présence d'exoantigènes.¹⁹

.1.1.4 Cellules de Merkel.

Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-épithéliales ayant une fonction de mécanorécepteurs sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poils, ongles, glandes sudorales). Ces cellules sont irrégulièrement réparties dans l'épiderme : elles sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds où plusieurs cellules de Merkel sont regroupées en amas de 10 à 80 cellules et forment un disque de Pinkus ou corpuscule de Merkel.²⁰

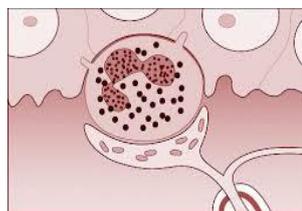


Figure 15 : Cellule de Merkel et son axone. Source : dermatologiepratique.com

.1.2 Jonction dermo-épidermique.

La jonction dermo-épidermique est une jonction acellulaire qui sépare l'épiderme du derme. Elle comprend : La membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme, la lamina lucida claire et la lamina densa dense (figure 16).

Elle assure plusieurs fonctions fondamentales²¹ :

- Support mécanique pour l'adhésion de l'épiderme au derme
- Détermination de la polarité des kératinocytes basaux,
- Barrière sélective et lieu d'échanges,
- Support pour l'adhésion et la migration des kératinocytes lors de la phase de réépidermisation de la cicatrisation cutanée.

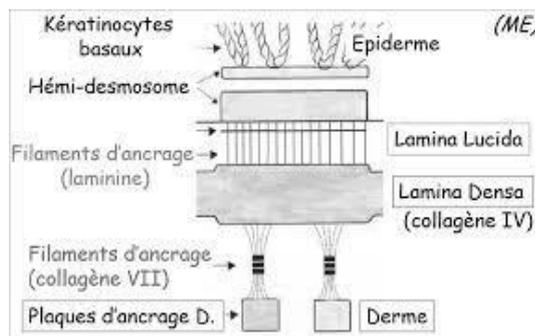


Figure 16 : Structure de la jonction dermo-épidermique. Source : aem2.org

.1.3 Derme et hypoderme.

Le derme et l'hypoderme sont composés des mêmes éléments de tissu conjonctif. Il s'agit d'un réseau élastique comprenant trois sortes de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques matures. On y trouve du collagène I (60 à 80 %), III (15 à 25 %) et V. (2 à 5 %) et de l'acide hyaluronique (mucopolysaccharide acide). Le derme contient du collagène VI, XII et XIV non présents dans l'hypoderme. Le derme et l'hypoderme contiennent également des vaisseaux sanguins, des nerfs et du tissu musculaire lisse et strié, ainsi que les glandes annexes²².

.1.3.1 Derme.

Le derme est le tissu de soutien sous-jacent à l'épiderme, responsable des propriétés mécaniques de la peau, richement vascularisés et innervés (figure 17). Plus épais que l'épiderme de 1 à 2 mm selon la zone, il est composé d'un réseau de collagène, d'élastine et de glycosaminoglycane lui permettant de remplir 3 de ses fonctions majeures :

- Réserve d'eau libre et liée.
- Résistance physique aux stress mécaniques.
- Tissu d'ancrage du réseau sanguin sous-épidermique et des annexes cutanées.

Il est composé de deux régions :

- **Le derme papillaire** : situé entre les crêtes épidermiques, il est formé de tissu conjonctif lâche. On y trouve des fibres collagènes fines, isolées, perpendiculaires ou obliques par rapport à la membrane basale, la partie terminale du réseau élastique, les capillaires terminaux et les terminaisons nerveuses.
- **Le derme réticulaire** : il est formé d'un tissu conjonctif dense où les fibres de collagène épaisses, en faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales.

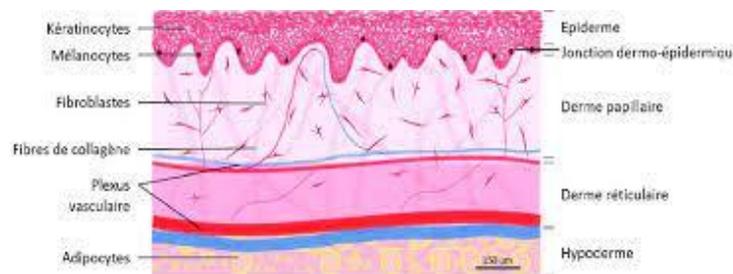


Figure 17 : Schéma du derme. Source : researchgate.net

.1.3.2 Hypoderme.

L'hypoderme est un tissu conjonctif vascularisé accompagné d'un tissu adipeux, en continuité directe avec le derme. Il forme des contours et protège les structures sous-jacentes du corps humain telles que les muscles, les tendons et les os, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme.

L'hypoderme est constitué de lobes subdivisés en lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

.1.4 Organe sensoriel.

La peau est composée de terminaisons nerveuses libres et de formations corpusculaires impliquées dans le toucher et la sensibilité thermique ^{23;24}

- Les mécanorécepteurs C : récepteurs à la pression, peu sensibles à l'étirement,
- Les thermorécepteurs : sensibles au chaud et au froid,

- Les nocirécepteurs ou récepteurs à la douleur : sensibles aux pincements, aux piqûres, aux températures supérieures à 43°C ou inférieures à 20°C,
- Les formations corpusculaires non encapsulées : complexes de Merkel et les disques de Pinkus,
- Les formations corpusculaires encapsulées : corpuscules de Meissner (toucher), Corpuscules de Vatrer-Pacini et corpuscules de Krause (perception des vibrations) et les corpuscules de Ruffini (pression et étirement).

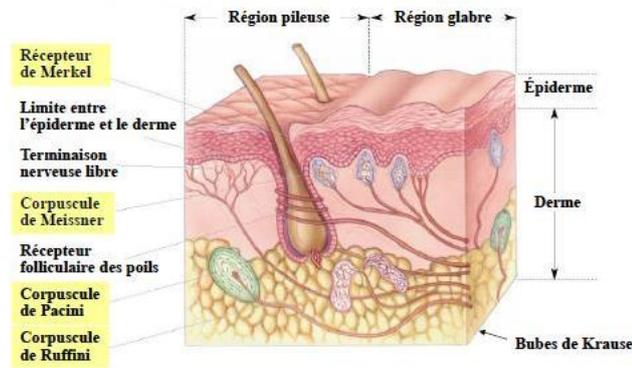


Figure 18 : Mécanorécepteurs de la peau humaine. Source : scdn.goconqr.com

.1.5 Organes de vascularisation.

Le derme et l'hypoderme sont traversés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de veinules. On retrouve dans l'hypoderme le réseau artériel. Il forme un réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De ces vaisseaux sous cutanés, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, vascularisant les lobules graisseux et les annexes. Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau anastomotique parallèle au premier d'où partent perpendiculairement des artérioles avec des branches vers les annexes cutanées (les glandes cutanées et les phanères) et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction du derme papillaire et du derme réticulaire (figure 19). Les réseaux veineux et lymphatique sont calqués sur le modèle artériel.

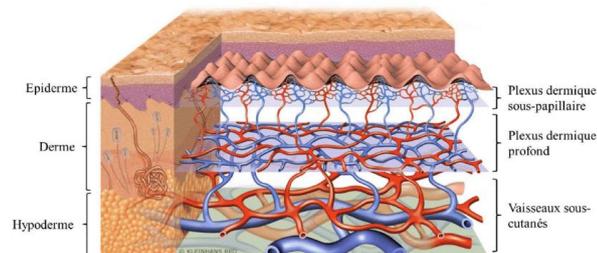


Figure 19 : Réseau vasculaire de la peau. Source : Researchgate.net

2 Fonctions de la peau.

.2.1 Thermorégulation.

L'organisme humain, comme celui de la plupart des mammifères, est un organisme homéotherme : il maintient une température interne constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, quelles que soient les variations de température extérieure. Cette Température de 37°C est la température optimale des réactions enzymatiques et mécanismes intracellulaire de l'être humain. Elle peut varier de manière physiologique en fonction du rythme nyctéméral, de la progestérone, de l'âge, de l'activité physique et des émotions.²⁵

La thermorégulation est l'ensemble des mécanismes permettant à l'organisme de maintenir cette température constante, par un équilibre entre apport et perte de chaleur.

.2.1.1 Mécanismes de régulation interne.

Pour maintenir l'homéostasie thermique, deux types de régulation interne interviennent²⁶ :

- **La régulation comportementale** : Adaptation volontairement des comportements en fonction de l'environnement. (Sport, vêtements, alimentation, recherche d'une source de chaleur...)
- **La régulation physiologique** : Adaptation involontaire de l'organisme à l'environnement notamment par le principal centre thermorégulateur : l'hypothalamus. Les thermorécepteurs périphériques et centraux envoient par voie nerveuse les informations sur la température cérébrale, cutanée, et sanguine. L'hypothalamus oscille alors entre thermogénèse et thermolyse selon les besoins de l'organisme.

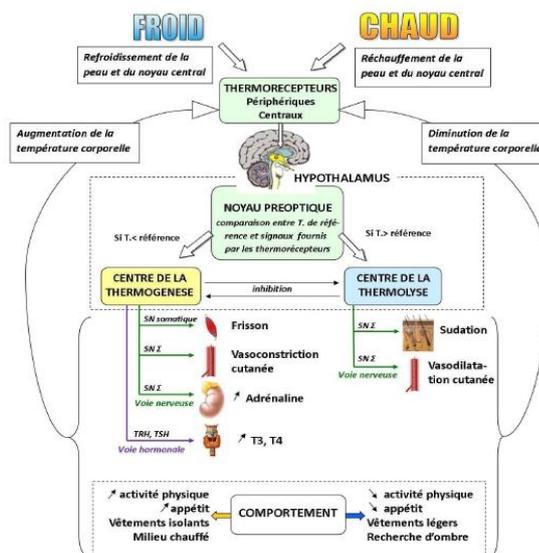


Figure 20 : Réponse de l'organisme aux variations de température.

.2.1.2 Thermogénèse et diminution des pertes de chaleur.

La thermogénèse est la production de chaleur par l'organisme. Elle est assurée par des phénomènes contrôlés par l'hypothalamus afin de garder une température constante d'environ 37°C²⁷ :

- **L'augmentation du métabolisme** : les thermorécepteurs sont stimulés par le froid et entraînent la production d'adrénaline, d'hormones thyroïdiennes et de gluco et minéralo-corticoïdes.
- **Les muscles** : Ils vont produire de la chaleur par contraction des muscles arrecteurs des poils, l'horripilation, et/ou par contraction simultanée de muscles antagonistes, le frisson.
- **La vasoconstriction cutanée artériolaire** : Elle permet une diminution de perte de chaleur par le renforcement du tonus sympathique. En surface, les échanges sont donc limités. La circulation cutanée se fait dans l'hypoderme où le tissu adipeux joue un rôle d'isolant thermique. Lors d'une vasoconstriction forte et prolongée, la peau n'a plus d'apport d'oxygène par le sang ce qui peut aboutir à une nécrose cutanée.

L'hypothermie est consécutive à une défaillance du système de thermorégulation. Elle est fatale lorsque la température corporelle passe en dessous de 25°C

.2.1.3 Réponses de l'organisme à la chaleur.

Lorsque l'organisme subit une augmentation de chaleur, soit par activité physique soit par effet de la température extérieure, 2 mécanismes principaux se mettent en place :

- **La vasodilatation cutanée active** : La vasodilatation permet au sang de circuler près de la surface cutanée, accentuant ainsi la perte de chaleur par convection et rayonnement.
- **L'évaporation** : par diffusion passive respiratoire et cutanée et/ou sudation. La sudation joue un rôle majeur dans le refroidissement. Les glandes sudoripares sont stimulées par le système nerveux sympathique dont l'hypothalamus via des annexes de la peau : les glandes apocrines et eccrines.²⁸

La fièvre est une élévation de la température corporelle au-dessus de 37,5°C. C'est un trouble hypothalamique en réponse à une infection ou à une destruction tissulaire massive. Elle jouerait un rôle bénéfique en augmentant la réponse inflammatoire et en limitant la prolifération des virus. Les antipyrétiques ramènent la température de référence de 37°C notamment par inhibition de la synthèse de prostaglandines E1.²⁹

Le syndrome d'épuisement par la chaleur et le coup de chaleur apparaissent lorsque l'organisme ne régule plus sa température interne par sudation du fait de la déshydratation.³⁰ Le pronostic dépend de la rapidité de prise en charge. Les antipyrétiques sont inefficaces car ce n'est pas une perturbation hypothalamique comme c'est le cas pour la fièvre.³¹

.2.2 Barrière de protection du milieu extérieur.

Le tissu cutané a pour rôle de résister aux agressions extérieures quotidiennes afin d'assurer la protection de l'organisme et d'empêcher sa déshydratation. Ce rôle de barrière hydrique, physique, antioxydante, photo protectrice et antimicrobienne est principalement assuré par l'épiderme. On parle de barrière épidermique. ^{32 33}

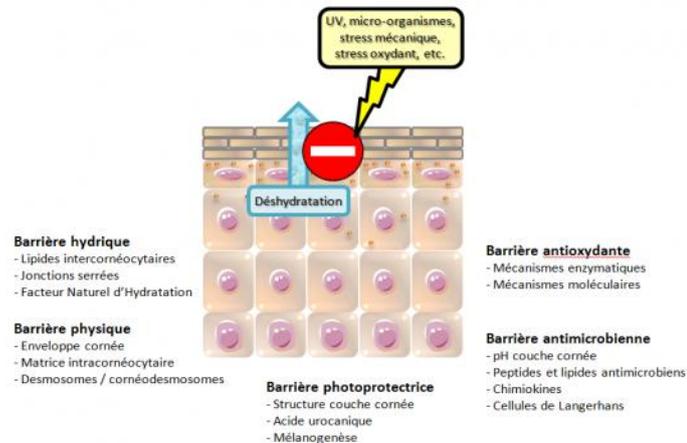


Figure 21 : L'épiderme, une barrière multifonctionnelle. Source : www.biologiedelapeau.fr

.2.2.1 Barrière hydrique.

La fonction de barrière hydrique de l'épiderme a pour but le maintien de la teneur en eau dans les différentes couches du tissu cutané, essentielle pour l'élasticité et la régulation de l'activité enzymatique du tisse dermo-épidermique. Le derme et l'épiderme sont très riches en eau, alors que la couche cornée a des propriétés hydrophobes s'opposant à la dessiccation de l'organisme, ce phénomène est appelé gradient hydrique (figure 22).

Le maintien du gradient hydrique et l'hydrophobicité de la couche cornée sont assurés par les cornéocytes, par les lipides intercornéocytaires et par les composants du NMF « Natural Moisturizing Factor ». Cette barrière n'est pas hermétique et permet une perte trans-épidermique d'eau mais aussi l'absorption percutanée dont le taux est variable suivant de l'âge ou la situation pathologique du tissu dermo épidermique.

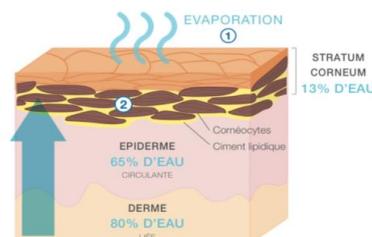


Figure 22 : Gradient hydrique du tissu cutané. Source : intimu.fr

.2.2.1.1 Lipides intercornéocytaires.

Les lipides intercornéocytaires sont composés par les céramides, le cholestérol en très grande majorité puis par des acides gras libres comme les acides palmique, stéarique, oléique, béhénique, lignocérique, phospholipides et le sulfate de cholestérol (*figure 23*)³⁴.

Le cholestérol assure la flexibilité de la couche cornée, les céramides constituent une trame pour les lipides lamellaires. On a une alternance d'une bande d'acides gras et d'une bande de superposition de céramides et de cholestérol très compacte.³⁵

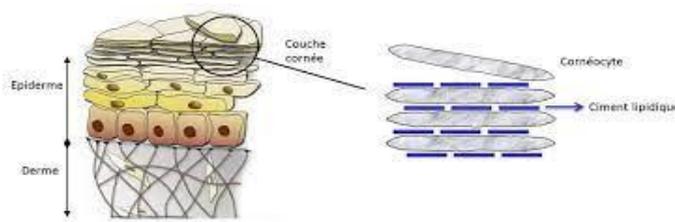


Figure 23 : Agencement des lipides intercornéocytaires.

.2.2.1.2 Jonctions serrées.

Les jonctions serrées sont des jonctions intracellulaires spécifiques des épithéliums, formant une ceinture hydrophobe par contact étroit entre kératinocytes granuleux adjacents. Elles limitent le passage intercellulaire de solutés et ne laissent passer que de petites molécules et ions par des pores sélectifs. ³⁶

Elles sont composées de protéines transmembranaires, les claudines, l'occludine et la tricelluline, dont le rôle dans la fonction de barrière hydrique a été démontré en 2002 par *Furuse et al.* Cette étude met en évidence un décès précoce par déshydratation massive du fait des jonctions serrées non fonctionnelles des modèles murins déficients en claudine (*figure 24*).

Les jonctions serrées sont reliées au cytosquelette des cellules qu'elles avoisinent par des protéines dites d'échafaudage sous membranaire : les protéines zonula occludens : ZO 1, ZO 2, ZO 3. Elles permettent entre autres de compenser une altération physique de la barrière épidermique.

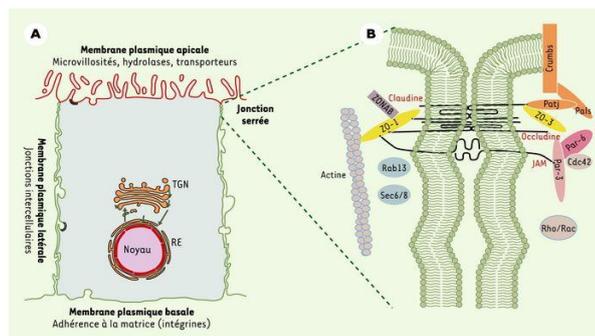


Figure 24 : Agencement d'une jonction serrée. Source : www.erudit.org

.2.2.1.3 Composants du NMF.

Le Facteur Naturel d'Hydratation, spécifique de la couche cornée, est un ensemble de composants regroupant des acides aminés libres comme l'acide carboxylique pyrrolidone et l'acide urocanique, de l'acide lactique, de l'urée et des sucres. Le NMF a pour rôle de capter et de retenir l'eau au sein de la couche cornée pour maintenir son hydratation optimale.³⁷

.2.2.2 Barrière physique.

Assurée par les cornéodesmosomes, la couche cornée et la matrice fibreuse, la barrière épidermique physique confère à l'épiderme une résistance mécanique à l'organisme vis-à-vis des agressions extérieures.

.2.2.2.1 Enveloppe cornée.

La couche cornée apparaît lors de la différenciation des kératinocytes à leur phase terminale. L'enveloppe cornée permet, par sa structure en échafaudage protéique, de renfermer les macro-fibrilles de kératines, et par sa structure lipidique, l'ancrage aux lipides intercornéocytaires assurant ainsi une résistance mécanique aux agressions extérieures à l'organisme.

.2.2.2.2 Matrice fibreuse intracornéocytaire.

Le cytosquelette des cornéocytes est constitué de filaments intermédiaires composés de kératine. Les kératines constituent 85% des protéines totales de la couche cornée. Elles sont liées entre elles par liaisons ioniques ou ponts disulfures et forment une matrice fibreuse intracornéocytaire très dense assurant la résistance aux agressions mécaniques.

.2.2.2.3 Desmosomes et cornéodesmosomes.

Les desmosomes sont des jonctions intercellulaires qui assurent la cohésion entre deux kératinocytes adjacents. La partie extracellulaire des desmosomes est composée d'un cœur protéique de desmocolline et de desmoglénine. Ces deux cadhérines s'ancrent dans le compartiment intracellulaire au niveau de deux plaques composées de plakophiline, de plakoglobine et de la desmoplakine auxquelles sont rattachés les filaments intermédiaires des kératines dans le cytoplasme des kératinocytes.

Au cours de la kératinisation, la structure des desmosomes est progressivement modifiée en cornéodesmosomes : le cœur intercellulaire est plus dense et intègre une protéine spécifique des cornéodesmosomes entre les cadhérines desmosomales, la cornéodesmosine.

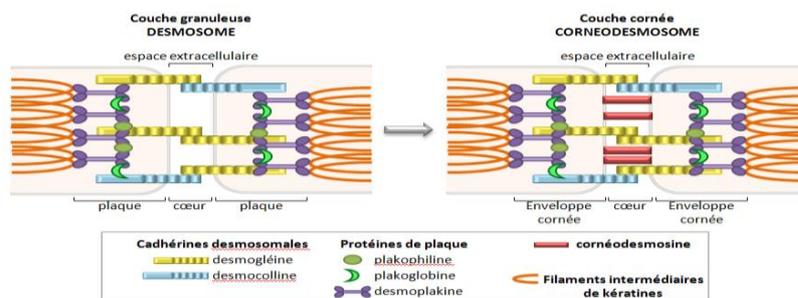


Figure 25 : Desmosomes et cornéodesmosomes. Source : Biologiedelapeau.fr

.2.2.3 Barrière anti oxydante et phytoprotectrice.

Les agents polluants, les radiations ionisantes et non ionisantes des facteurs exogènes oxydants font subir un stress oxydatif à la peau³⁸. Il s'ensuit alors la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) participants à des réactions d'oxydation cellulaire parfois physiologiques et parfois pathologiques telles que les cassures et mutations d'ADN, l'inactivation de protéines ou la peroxydation lipidiques. Au niveau du tissu épithélial cutané, cela se traduit par une perte de l'élasticité de la peau, un vieillissement tissulaire précoce, des réactions d'inflammation, d'hyperkératinisation ou encore des carcinomes.

L'organisme a de nombreux systèmes de prévention, de réparation ou d'élimination des composants cellulaires altérés. Ce sont des systèmes moléculaires, endogènes ou exogènes (glutathion, acide urique, mélanine, acide ascorbique, polyphénols...), ou enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase, peroxydase du glutathion...).

La peau est la première cible des rayonnements UV induisant des dommages entraînant à terme un photo vieillissement et une photo carcinogénèse cutanée. Plusieurs mécanismes de protections existent dans l'organisme humain et l'exposition aux UV entraîne plusieurs réponses cellulaires dont la genèse de mélanines.

- Les eumélanines (noires ou brunes), absorbent totalement la lumière et ont un pouvoir photoprotecteur. Lorsqu'il y a une exposition prolongée aux UV, elles se regroupent au-dessus du noyau des kératinocytes afin de protéger le matériel génétique de la cellule exposée.
- Les phaeomélanines (jaunes orangés) n'ont pas ou peu de rôle photoprotecteur et peuvent générer des ROS.

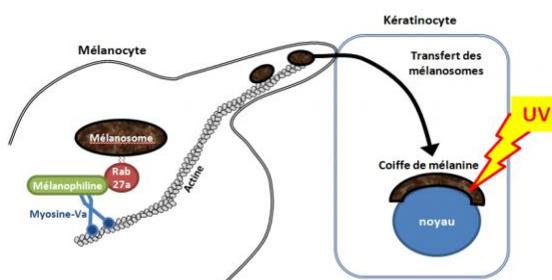


Figure 26 : Mélanogénèse. Source : biologiedelapeau.fr

.2.2.4 Barrière antimicrobienne.

La flore cutanée est l'ensemble des micro-organismes ayant colonisé de manière physiologique la couche cornée du tissu épidermique. La flore cutanée est composée de :

- Bactéries : des corynébactéries et des bactéries du genre *Brevibacterium*, des propionibactéries, des *Staphylococcus epidermidis* de microcoques et de bactéries Gram négatif du genre *Acinetobacter*.
- Levures lipophiles du genre *Malassezia*, *Candida sp.*
- Parasites de la famille des acariens tels que les *Demodex*.
- Virus (notamment de la famille des *papillomavirus*).

Des micro-organismes peuvent contaminer de manière pathologique certaines zones dans des conditions particulières, du fait de l'humidité ou du pH au niveau des muqueuses, du périnée, des narines, des conduits auditifs externes ou en cas d'altération de la barrière épidermique. On retrouve alors principalement des bactéries de la famille des *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus bacillus*, *Neisseria sp* et *Pseudomonas sp* ou encore des levures du genre *Candida*³⁹.

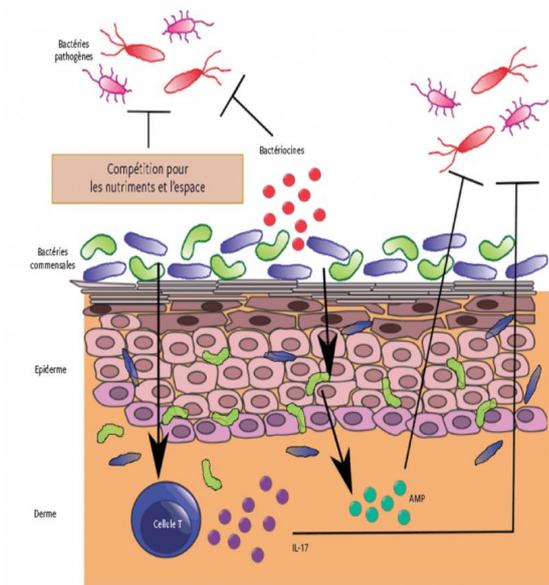


Figure 27 : Equilibre de la flore commensale cutanée. Source : Pilege.fr

Afin d'éviter un déséquilibre de la flore et une infection par un microorganisme pathogène, plusieurs acteurs répondant à des stimulus vont entrer en jeu : les chimiokines, le pH de la couche cornée, les peptides antimicrobiens.

.2.2.4.1 Rôle des chimiokines.

Les chimiokines sont produites en réponse à la présence d'un stress ou d'un antigène. Elles régulent l'activation, la différenciation et la migration des kératinocytes et des cellules de Langerhans impliquées dans l'immunité. Ces cellules vont alors phagocyter et présenter des antigènes aux lymphocytes et produire des peptides antimicrobiens.

.2.2.4.2 Rôle du pH.

La couche cornée de la peau est un milieu hostile à la croissance bactérienne du fait de son pH acide de 4,5 à 5, du faible taux d'humidité et de la température inférieure à 37°C.

Le pH neutre des couches basales assure une interaction entre les protéases impliquées dans le processus de desquamation, et leur inhibiteur, la LEKTI. En allant vers la surface, le pH s'acidifie pour favoriser la flore commensale physiologique tout en inhibant la croissance bactérienne pathologique et activer le processus de desquamation en réduisant les interactions « kallikréines-LEKTI » permettant ainsi l'élimination mécanique des cornéocytes et des micro-organismes.

.2.2.4.3 Rôles des peptides antimicrobiens.

Les peptides antimicrobiens cutanés sont produits par les kératinocytes et dans les glandes sudorales. Ils ont une action à spectre large et agissent par perturbation de l'intégrité membranaire. On connaît à ce jour plus d'une centaine de peptides différents au niveau cutané.⁴⁰ Une synergie d'action entre les différents peptides est suggérée, dans l'étude de *Schroder, 2011*, réalisée sur des modèles murins, montrant que la protéine LL37 a une activité antimicrobienne renforcée en présence de défensines notamment sur *Streptococcus pyogenes*, et que son absence augmente la sensibilité des souris aux infections par cette bactérie⁴¹.

Ces peptides antimicrobiens jouent également un rôle de régulation dans la cicatrisation, la prolifération cellulaire, la régulation de la production des cytokines pro-inflammatoire, la réépithélialisations et la néovascularisation⁴².

3 Physiologie de la cicatrisation.

.3.1 Définition d'une plaie.

Une plaie est une altération pathologique du tissu dermo-épidermique à la suite d'un traumatisme. Il peut en résulter alors un saignement plus ou moins important par altération du réseau vasculaire, pouvant être suivie de complications infectieuses et/ou de lésions nerveuses, tendineuses ou articulaires plus ou moins profondes, allant de l'érosion de l'épiderme (plaie superficielle) à la rupture en profondeur de la barrière cutanée jusqu'à l'hypoderme (plaie profonde)⁴³.



Photo 25 : Plaie profonde sur tissu épidermique humain. Source : Banque d'images libre de droit.

Lorsque la peau subit un traumatisme avec lésion cutanée, le processus de cicatrisation met en jeu un grand nombre de cellules dont les interactions sont régulées par les cytokines permettant la reconstruction de l'épiderme, de la jonction dermo épidermique, du derme et de sa vascularisation.

Le processus de cicatrisation évolue dans le temps en fonction de son étendue, de sa profondeur, de l'environnement direct et de l'alimentation du patient. On distingue 3 types d'évolution des plaies⁴⁴ :

- Les plaies aiguës ayant un processus de cicatrisation physiologique. Elles incluent notamment les brûlures, les gelures, les morsures, les greffes et les prises de greffe, les dermabrasions profondes, les plaies à cicatrisation dirigée postchirurgicale.
- Un dysfonctionnement au cours de la cicatrisation aboutissant à une cicatrisation pathologique comme les cicatrices chéloïdes.
- Un retard de la cicatrisation évoluant de 4 à 6 semaines selon son étiologie. On parle alors de plaies chroniques liées à des pathologies de type diabète, moignons d'amputation, insuffisance veineuse et artérielle donnant lieu à des escarres et ulcères de jambe ou des facteurs externes comme une surinfection bactérienne.

Avant toute prise en charge, le professionnel de santé doit procéder à une évaluation de la plaie et déterminer : son niveau de gravité, sa localisation, sa profondeur, son délai de cicatrisation, son étiologie et le stade de cicatrisation⁴⁵.

.3.2 Cicatrisation physiologique des plaies aiguës.

La cicatrisation physiologique des plaies aiguës de l'épithélium cutané se déroule en trois grandes phases :

- Phase 1 : coagulation et recrutement des cellules inflammatoires assurant la détersion de la plaie.
- Phase 2 : réparation par prolifération cellulaire dermique et épidermique jusqu'à la réépithélialisation de la plaie.
- Phase 3 : remodelage de la matrice extracellulaire et maturation de la cicatrice.

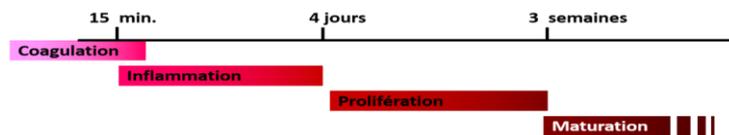


Figure 28 : Phases de la cicatrisation dans le temps. Source : bnm-santé.fr

.3.2.1 Phase 1 : Hémostase, coagulation et réaction inflammatoire.

Lors de cette première phase, un afflux de plaquettes, le clou plaquettaire, est mobilisé dès le moment de l'altération du vaisseau sanguin pour arrêter le saignement. Il est rapidement renforcé par la formation du thrombus blanc, suivi par la migration des cellules participant à la réaction inflammatoire. La plaie comporte alors tous les signes caractéristiques de l'inflammation : rougeur, tuméfaction, chaleur, douleur. Cette phase apparaît dès que la lésion a lieu et peut durer jusqu'à 4 à 6 jours.

.3.2.1.1 Étape vasculaire.

Au moment de la brèche, on observe tout d'abord au niveau vasculaire une vasodilatation avec saignement immédiatement suivie d'une vasoconstriction réflexe et d'une hémostase permettant l'arrêt du saignement par formation d'un thrombus. L'hémostase se déroule en 3 phases :

- **L'hémostase primaire** : formation d'un thrombus blanc, ou clou plaquettaire, par recrutement et adhésion des plaquettes au niveau de la lésion vasculaire, en présence des facteurs d'adhésion (Willebrand et fibrinogène).
- **La coagulation** : le facteur tissulaire engendre la cascade extrinsèque de coagulation aboutissant à la formation du facteur IIa de coagulation, la thrombine, et permettant ainsi la transformation du fibrinogène (I) en fibrine (Ia). La fibrine insoluble vient renforcer le thrombus blanc pour former un caillot solide, le thrombus rouge.
- **La fibrinolyse** : lyse de la fibrine et élimination du caillot grâce à la plasmine.

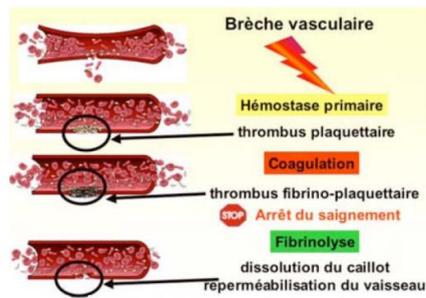


Figure 29 : Etapes de l'hémostase. Source : Hémostase, Mondet-Gauthier, 2014

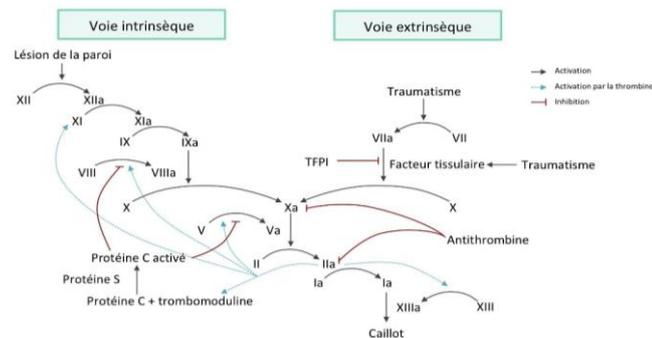


Figure 30 : Cascade de coagulation. Source : Pharmacomédicale.com

.3.2.1.2 Étape inflammatoire.

Une vasodilatation régulée par des facteurs comme l'histamine, des dérivés du complément (C3a et C5a) et les prostaglandines succède à la phase de coagulation. Elle permet aux cellules circulantes (neutrophiles et monocytes) de migrer sur le site de la plaie grâce aux facteurs libérés par les plaquettes : des peptides bactériens, des facteurs du complément et des produits de dégradation de la fibrine. Les cellules jouant un rôle dans l'inflammation vont avoir différents rôles :

- Les plaquettes sont les principales sources de cytokines. Ces cytokines permettent aux cellules endothéliales d'exprimer des molécules d'adhésion, les sélectines, qui vont permettre de ralentir et de capter les neutrophiles.
- Les neutrophiles présents en premier sur le site de la lésion expriment des bêta2 intégrines favorisant l'adhésion et la libération d'élastases et de collagénase, avant d'être phagocytés par les macrophages.
- Les monocytes se fixent sur les cellules endothéliales et migrent au niveau de la lésion où ils se différencient en macrophages.
- Les macrophages jouent un rôle de détergence de la plaie. Ils vont éliminer les bactéries, les cellules mortes et les éléments exogènes par voie lymphatique et par phagocytose, ce qui permet de lutter contre les infections.

La dilatation des capillaires sanguins, l'augmentation de leur perméabilité et l'exsudation plasmatique sont responsables de la rougeur, de la chaleur et de la tuméfaction du site de la plaie.

.3.2.2 Phase 2 : Prolifération des fibroblastes, formation du tissu de granulation et épithélialisation.

Cette phase correspond à la prolifération des fibroblastes, à l'angiogenèse et à la synthèse de la matrice extracellulaire suivies de la réépithélialisation du site de la plaie. Elle apparaît dès le 7^{ème} jour après la lésion et peut durer jusqu'à 3 semaines.

Les macrophages jouent un rôle essentiel lors de cette phase : ils fabriquent des facteurs de croissance et des cytokines tels que l'insulin growth factor 1 (IGF1), le TGFβ, le tumor necrosis factor alpha (TNFα) et le PDGF stimulant la prolifération des fibroblastes ainsi que leur migration au niveau de la lésion et la production de collagène.

.3.2.2.1 Prolifération cellulaire et formation du tissu de granulation.

La formation du tissu de granulation débute immédiatement après la phase inflammatoire, vers le 5^e jour et dure 10 à 15 jours. Lors de cette phase, on observe une prolifération des fibroblastes jusqu'à devenir le type cellulaire le plus présent sur le site. Les fibroblastes synthétisent une nouvelle matrice extracellulaire composée de collagène III, de collagène I, de fibronectine et de protéoglycanes (acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, héparane sulfate). Cette matrice est également sujette à une néoangiogenèse importante apportant l'oxygène, les nutriments et les cellules nécessaires à la réparation tissulaire. L'ensemble de ce tissu conjonctif forme le tissu de granulation.

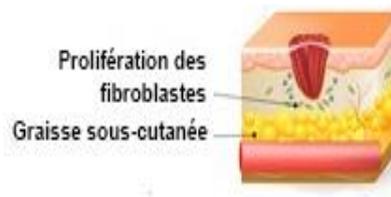


Figure 31 : Prolifération et migration des fibroblastes au niveau de la plaie. Source : Burns-and-smiles.com

Une fois le tissu de granulation formé, on observe la transformation de fibroblastes en myofibroblastes capables de se contracter et de transmettre leur activité contractile au tissu environnant de la plaie afin d'en rapprocher les berges.

Le tissu conjonctif ainsi formé remplit totalement la plaie, qui est alors bien perfusée, rose clair et moite. Il exerce un rétrocontrôle négatif sur les fibroblastes, limite la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène et est la base nécessaire à l'épithélialisation.

.3.2.2.2 Épithélialisation.

Après la formation du tissu de granulation, la plaie se rétracte et se recouvre progressivement d'un nouvel épithélium, c'est la réépithélialisation. Elle est stimulée par des facteurs de croissance (EGF, kératinocyte growth factor (KGF), TGFalpha et bêta) produits par les fibroblastes et les kératinocytes et se déroule en plusieurs phases :

- **La migration** : les kératinocytes migrent et s'orientent sur le tissu de granulation par « contact guidance » grâce notamment aux fibres de collagène ainsi qu'à des récepteurs du collagène et de la fibronectine. La plaie est alors refermée par une monocouche de kératinocytes qui vont se multiplier et se différencier.
- **La multiplication et la différenciation des kératinocytes** : l'épithélium s'épaissit par division cellulaire puis les kératinocytes acquièrent leurs facultés de différenciation et de synthèse habituelles.

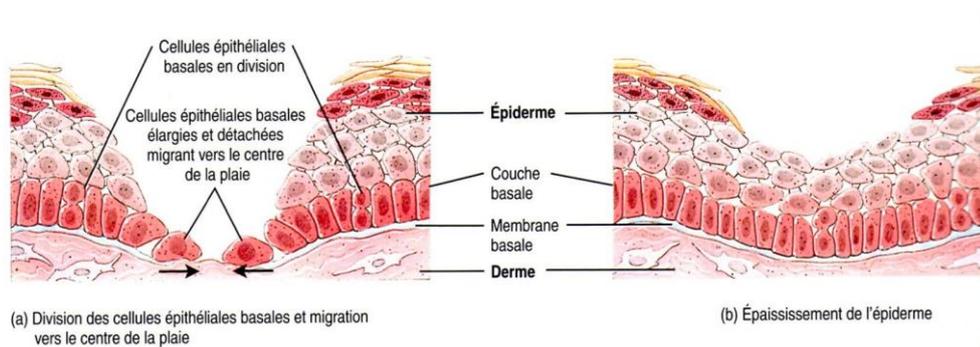


Figure 32 : Réépithélialisation d'une plaie cutanée. Source : elsevier.es

.3.2.3 Phase 3 : Remodelage.

A ce stade de la cicatrisation, l'épithélium cicatriciel a une résistance à l'étirement qui n'atteint que 15 % de celle de la peau normale. Le remodelage permet d'augmenter la résistance de la cicatrice jusqu'à 80 à 90 % de la résistance du tissu épithélial cutané normal mais elle n'atteindra jamais 100% de sa capacité du fait d'un déficit en élastine.



Photo 26 : Cicatrice normale. Source : Flamigel.com

Lors de la phase de remodelage, le tissu de granulation disparaît pour faire place à un tissu conjonctif fibreux. Le tissu de granulation s'appauvrit en fibroblastes, en acide hyaluronique et en vaisseaux sanguins excédentaires et se dote d'une structure de collagène plus dense : des fibres élastiques et des glycosaminoglycanes apparaissent. Cette phase dure jusqu'à 2 mois après la fermeture de la plaie et peut persister jusqu'à 2 ans.

4 Cicatrisations pathologiques.

Les cicatrices pathologiques peuvent résulter d'un retard ou d'un dysfonctionnement, excès ou altération, du processus physiologique de cicatrisation. Elles sont liées à des facteurs favorisants intrinsèques au patient comme le diabète, l'insuffisance veineuse et artérielle ou à des facteurs extrinsèques comme une surinfection bactérienne, entraînant la formation de plaies chroniques, de cicatrices rétractiles ou de cicatrices chéloïdiennes.

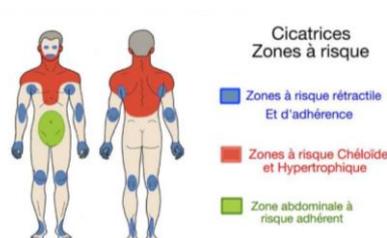


Figure 33 : Zones à risque de pathologies cicatricielles. Source : larocheposay.fr

.4.1 Cicatrices chéloïdiennes.

Les chéloïdes résultent d'un excès de l'activité fibroblastique lors de la cicatrisation entraînant une production excessive de fibres de collagènes épaissies et hyalinisées. Le bourgeon de granulation est alors trop abondant et la cellularité faible. Le mécanisme physiopathologique serait principalement une hyperactivité du TGFβ, entraînant un dérèglement de la synthèse et de la destruction du collagène.⁴⁶

Les cicatrices chéloïdes ont dans un premier temps l'aspect de cicatrices hypertrophiques (épaisses, érythémateuses, de zone limitée et à régression spontanée) mais évoluent après le 6^{ème} mois en pseudotumeurs cutanées intradermiques, fibreuses, exubérantes avec des extensions en pattes de crabe, sans régression spontanée mais aussi récidivantes après ablation chirurgicale⁴⁷.



Photo 27 : Cicatrice chéloïde. Source : Annales de Chirurgie Plastique Esthétique

.4.2 Cicatrices rétractiles.

Les cicatrices rétractiles correspondent à un rétrécissement de la cicatrice par traction excessive, s'étendant aux tissus voisins et pouvant entraîner des répercussions fonctionnelles importantes sur la mobilité de la zone impactée. Elles surviennent le plus souvent lors de la cicatrisation de brûlures étendues et profondes.⁴⁸



Photo 28 : Cicatrice rétractile sur une main post brûlure. Source : Annales de Chirurgie Plastique Esthétique Volume 56, Issue 5,

.4.3 Retards à la cicatrisation.

Les étiologies des retards à la cicatrisation sont nombreuses : carences, infections, tabagisme, alcool, alitement, personnes âgées, diabète, médicaments anticancéreux, immunodépresseur, AINS, corticoïdes, anticoagulants, anesthésiques ou de la radiothérapie⁴⁹.

.4.3.1 Infection bactérienne.

Une plaie est colonisée dès l'instant de l'effraction épidermique par la flore de surface. En dessous de 10^5 germes par gramme de tissu, cette colonisation n'entraîne généralement pas de dégâts infectieux. Cependant, la prolifération bactérienne excessive expose à un retard de cicatrisation et à un risque d'infection. En effet, les germes entrent en compétition avec les besoins en oxygène des cellules épidermiques, abaissent le pH de la zone épidermique, produisent des toxines et consomment du complément, entraînant une lyse cellulaire, une dégradation de la matrice extracellulaire et favorisant les micro-thromboses⁵⁰.

Lorsque les micro-organismes envahissent les tissus à un taux de plus de 10^5 germes par gramme de tissu, ou 10^3 pour le *Streptococcus pyogenes*, bêta-hémolytique du groupe A, on parle d'infection. La plaie est alors inflammatoire et purulente. Un prélèvement peut être réalisé afin de déterminer la nature de la bactérie et son traitement optimal⁵¹.

Les facteurs favorisant la prolifération bactérienne au niveau d'une plaie sont : la présence de tissus nécrosés et fibrineux, d'hématome, d'abcès, mais aussi la taille, la profondeur et la localisation de la plaie. Ainsi, une plaie au niveau du siège, chez un patient incontinent ou alité, sera exposée à un large inoculum bactérien.



Photo 29 : Plaie chronique infectée. Source : RevMedicalSuisse

Il est important de noter également l'émergence importante des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, qu'elles soient ou non nosocomiales, telles de que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Enterococcus faecium*. Ces BMR conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, limitant les possibilités thérapeutiques en cas d'infection⁵².

.4.3.2 Déficit en oxygène et défaut de perfusion.

L'oxygène et une perfusion des tissus optimale sont essentiels à la synthèse du collagène. En cas de déficit, le dépôt de collagène au niveau de la matrice est ralenti puis arrêté si l'hypoxie perdure. La destruction du collagène se poursuit et la plaie s'agrandit ou se réouvre.

En état d'hypoxie, on observe également une baisse de l'activité de phagocytose et ainsi une augmentation du nombre de germes dans la plaie, une stimulation de la prolifération fibroblastique ainsi que la libération de TGFβ.

Le déficit en oxygène peut être dû au tabagisme, qui entraîne à la fois une hypoxémie et une hypoxie mais aussi d'autres facteurs de risques favorables à un retard de cicatrisation comme les microthromboses et les ischémies par l'effet de la nicotine, la présence de monoxyde de carbone et de cyanide d'hydrogène aggravant l'hypoxémie.

L'hypovolémie est responsable de retards de cicatrisation. Elle entraîne une diminution de la production de collagène et de l'activité leucocytaire. L'administration d'un bolus de liquide permet de restituer l'oxygénation tissulaire.

.4.3.3 Dénutrition.

Les carences protéiques altèrent toutes les phases de la cicatrisation et entraînent une baisse de la prolifération des fibroblastes, de la synthèse de collagène, de l'angiogenèse, du remodelage du collagène de l'activité de phagocytose, augmentant ainsi le risque d'infection.

Un excès, déficit ou carence en certaines vitamines peut également modifier la cicatrisation :

- Un excès de vitamine A entraîné une réponse inflammatoire excessive et retarde la cicatrisation.
- Une carence en vitamine A est aussi responsable d'un retard d'épithélialisation et, à la fermeture des plaies, elle diminue la synthèse de collagène et la maturation de la plaie et augmente le risque infectieux.
- Un déficit en vitamine C a pour conséquence une diminution de la production de collagène par les fibroblastes, une augmentation de la fragilité capillaire, et une augmentation du risque infectieux.
- Une carence en vitamine K entraîne des saignements et des hématomes au niveau des plaies chez l'animal⁵³.

L'étude des essais réalisés chez l'homme ne permet pas d'affirmer que les carences nutritionnelles entraînent des conséquences sur la cicatrisation et que leur supplémentation les corrige. Quelques études montrent l'efficacité d'une supplémentation nutritionnelle protéino-calorique dans le cas de plaies aiguës, chirurgicales mais il n'y a pas de données équivalentes pour les plaies chroniques. Au vu des connaissances actuelles, en dehors de diagnostic de carence, la supplémentation vitaminique ou en oligoéléments n'est pas préconisée afin de prévenir ou de corriger un retard de cicatrisation. Pour autant, une dénutrition protéino-calorique ne doit pas être négligée chez les personnes âgées ayant des plaies chroniques⁵⁴.

.4.3.4 Corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens, par leur action anti-inflammatoire sont responsables d'une diminution de la migration leucocytaire, d'une inhibition lymphocytaire, d'une diminution de la phagocytose macrophagique, d'une diminution de la production d'anticorps et des phénomènes de présentation de l'antigène. Ils ont une action inhibitrice sur la prolifération fibroblastique, la synthèse de collagène et l'épithélialisation. L'impact des corticoïdes est plus important s'ils sont administrés à forte dose et pendant la phase inflammatoire initiale.

Les corticoïdes locaux inhibent la phase de bourgeonnement des plaies⁵⁵. Ainsi, en diminuant la réaction inflammatoire, les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentent le risque infectieux et le risque hémorragique. Il est courant d'arrêter ces traitements cas de chirurgie programmée bien qu'il ne soit pas clairement établi qu'ils aient un impact chez l'homme aux doses usuelles thérapeutiques.

.4.4 Pathologies associées à un retard de cicatrisation.

.4.4.1 Pathologies vasculaires.

Les causes du retard de cicatrisation chez les patients atteints de pathologies vasculaires sont multiples et peuvent être par exemple dues à ⁵⁶:

- L'hypoxie en association du ralentissement circulatoire.
- L'hyperagrégabilité plaquettaire,
- Une diminution de la fibrinolyse locale et la formation de manchons fibrineux.
- L'insuffisance veineuse : Le relargage d'enzymes protéolytiques, de cytokines (TNFalpha) et de radicaux superoxydes responsables d'altérations endothéliales et de destruction tissulaire.

.4.4.2 Diabète.

Chez le patient diabétique, plusieurs mécanismes altérant la cicatrisation entrent en jeu :

- L'hyperglycémie diminue la réponse leucocytaire, la phagocytose et le chimiotactisme, et accroît le risque infectieux.
- L'altération des fibres du système neurovégétatif entraîne des shunts artériolo-veinulaires excluant les capillaires cutanés du réseau et entraînant une hypoxie cutanée ainsi que des altérations trophiques des parois vasculaires.
- L'altération sensorielle fine, notamment au niveau de la plante des pieds, modifie les zones d'appui et entraîne un remaniement de l'architecture du pied et la survenue de traumatismes.

L'ensemble de ces facteurs expose les patients diabétiques à des plaies chroniques essentiellement localisées au niveau des pieds, à cicatrisation retardée, altérée et à risque infectieux élevé pouvant conduire à l'amputation⁵⁷.

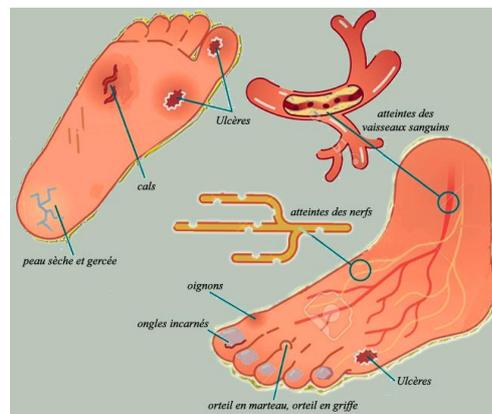


Figure 34 : Pied diabétique. Source : alain-diabete.medicalistes.fr

.4.4.3 Autres pathologies.

Un certain nombre d'autres pathologies, moins communes, vont altérer le processus de cicatrisation

- L'urémie élevée chez les patients souffrants d'insuffisance rénale chronique peut entraîner un retard de cicatrisation par une altération du collagène et une diminution du tissu de granulation.
- Les patients atteints de déficits immunitaires innés ou induits (VIH, cancers, traitements immunosuppresseurs) ont une altération de la phase inflammatoire, une diminution de la détersion et ainsi une sensibilité accentuée aux infectieux⁵⁸.
- Le syndrome d'Ehlers-Danlos et les déficits congénitaux en prolidase affectent la synthèse du collagène.
- Les déficits en facteurs de la coagulation et les thrombopénies empêchent la formation du caillot initial et de la matrice provisoire de fibrine.
- Les syndromes myéloprolifératifs entraînent une hypercoagulabilité et une hyperviscosité.

PARTIE III : L'APITHERAPIE DANS LA CICATRISATION DES PLAIES.

1 Histoire de l'Apithérapie.

Le dictionnaire Larousse 2022 définit l'apithérapie comme « l'usage thérapeutique des produits du rucher (miel, pollen, venin, propolis) »⁵⁹. Bien qu'on observe aujourd'hui un regain d'intérêt pour celle-ci, l'apithérapie est connue depuis des millénaires dans différentes cultures. La grande richesse de l'apithérapie nous oblige à nous concentrer sur un seul des usages d'un seul des produits de la ruche : le miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques⁶⁰.

L'ancienneté de l'usage du miel dans l'histoire a été démontrée par la découverte de poteries et documents par les archéologues. Depuis la découverte en Afrique de l'Ouest de poteries contenant des débris de miel on sait que le miel est utilisé depuis au moins 35000 ans.

L'usage du miel pour ses vertus thérapeutiques figure dans près de 500 remèdes de la pharmacopée de l'Égypte antique (3150 av. JC). On peut notamment lire sur le papyrus Edwin Smith (1600-2200 av. JC) la description des soins apportés à une blessure crânienne par un bandage de lin imbibé d'huile et de miel et l'évocation des propriétés curatives du miel et de la cire d'abeille, détaillant des préparations pour soigner les affections oculaires, intestinales et rénales sous forme de pilules, d'onguents, de décoctions, de pansements, d'emplâtres et de collyres⁶¹.

Hippocrate (460-377 Av. J.-C.), « père spirituel » de la médecine occidentale, prescrivait le miel pour faciliter la cicatrisation des ulcères et des plaies purulentes en s'appuyant sur les écrits de l'Égypte antique.

Claudius Galien (131-201), considéré comme le père de la pharmacie occidentale avec ses « simples » préconisait le miel pour combattre l'inflammation des tissus.

Le miel figure également dans la littérature médicale arabe du I^{er} siècle, entre autres dans le soin des morsures de chiens. Ibn al-Diazzâr dans *Le Traité de la médecine des pauvres et des déshérités*, écrit qu'il faut « prendre de l'oignon écrasé avec du miel » et Ibn Maymûn dans *Le traité des poisons* prescrit l'application d'une préparation d'« amande amère pétrie avec du miel jusqu'à consistance d'emplâtre » ; ou d'« amande mondée, noix, sel, oignons pilés ensemble avec du miel en parties égales jusqu'à la consistance de cataplasme... ».

En Occident, au Moyen-Âge, le miel servait à la réalisation de pansements sans désinfection préalable des blessures. Cette utilisation médicinale du miel pour accélérer la cicatrisation des plaies a perduré au cours des siècles et ce jusqu'à la Seconde Guerre mondiale. Son usage en thérapeutique est délaissé par les soignants dans la deuxième moitié du XX^e siècle à la suite du développement des médicaments de synthèse et de leur inscription dans les pharmacopées officielles.

Il faudra attendre l'émergence des bactéries multi résistantes aux antibiotiques pour que certains médecins occidentaux s'intéressent de nouveau aux propriétés du miel. L'analyse de la littérature scientifique internationale met en évidence ce regain d'intérêt avec l'augmentation du nombre de publications et articles en lien avec l'usage médical du miel référencés depuis la fin des années 1990. (Figure 35)

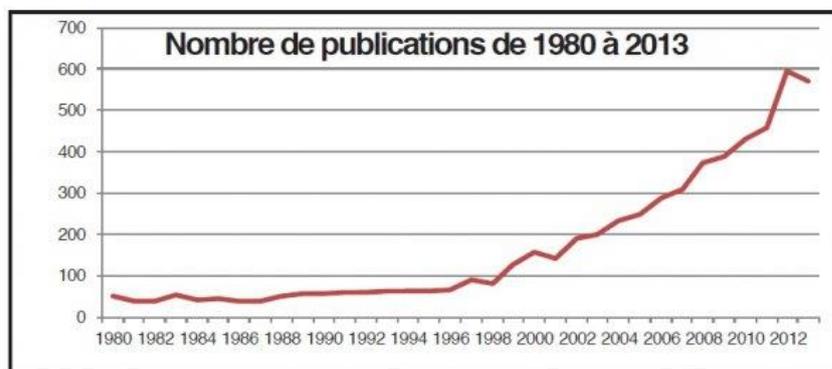


Figure 35 : Nombre d'articles référencés sur les propriétés médicales du miel, sur PubMed, de 1980 à 2013.
Source : PubMed

Aujourd'hui, dans la médecine occidentale, l'apithérapie est encore peu utilisée et ce malgré un nombre important de publications scientifiques. C'est aux Etats-Unis que des miels de qualité médicale sont approuvés pour la première fois par la FDA. En France, la cicatrisation par les pansements à base de miel est un projet qui fut porté dès les années 1990 par le Professeur Bernard Descottes au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Grâce à ses recherches, il est aujourd'hui considéré comme le chef de file de l'apithérapie contemporaine française dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques⁶².

2 Propriétés du miel participant à la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques.

Les activités cicatrisantes, antimicrobiennes et antiinflammatoires du miel sont dues à trois de ses propriétés physiques : son pouvoir osmotique, un pH acide établi entre 3,2 et 5,4 et une faible teneur en eau, mais aussi par la présence dans sa composition de 3 actifs majeurs : les beta défensines, la Methylglyoxal et la Glucose Oxydase^{63 64 65}.

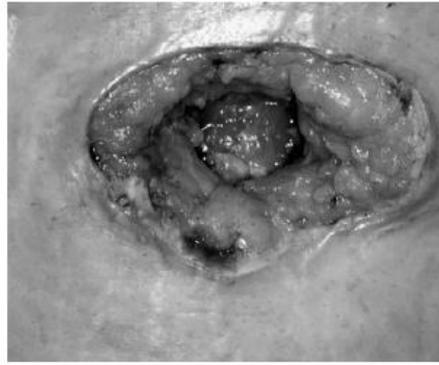


Fig. 1. Fin d'intervention

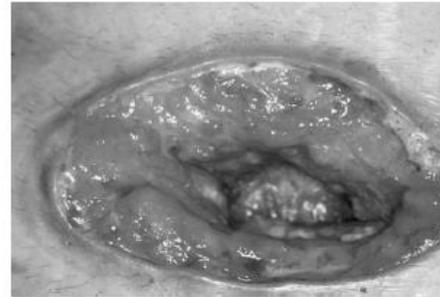


Fig. 2. Après six jours de miel

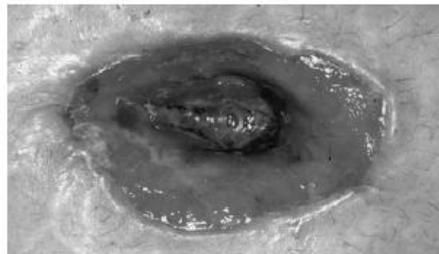


Fig. 3. Après neuf jours de miel

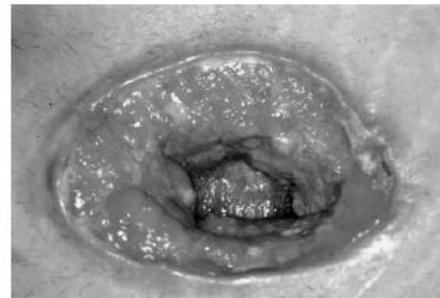


Fig. 4. Après 12 jours de miel

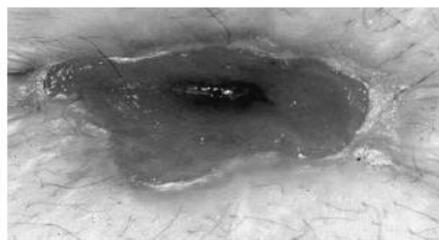


Fig. 5. Après 15 jours de miel



Fig. 6. Après 21 jours de miel

Photo 30 : Evolution d'une plaie profonde prise en charge par pansement au miel médical. Descottes et al. 2009

.2.1 Activité antiinflammatoire.

L'activité antiinflammatoire d'un miel provient et dépend des plantes butinées et des flavonoïdes qu'elles contiennent dans leur nectar⁶⁶. Or les plaies chroniques ont une importante quantité de cellules inflammatoires produisant des radicaux oxygène⁶⁷.

L'application de miel et les flavonoïdes qu'ils contiennent ont une activité antiradicalaire de type 1 par neutralisation des radicaux hydroxyles et stimule la production de cytokine anti-inflammatoires.⁶⁸ Ainsi, elles réduisent l'état inflammatoire et apaisent les douleurs dues à cet état inflammatoire permanent.

Enfin, des études en interne du laboratoire Revamil sur leur miel médical montrent qu'une concentration de 2% de miel Revamil sur des leucocytes humains activés pour produire des radicaux oxygène suffit à induire une inhibition de 50% de la production de radicaux oxygène dans les conditions in vitro de ce test⁶⁹.

.2.2 Activité antibactérienne.

Il est démontré aujourd'hui que l'activité antibactérienne du miel joue un rôle important dans le processus de cicatrisation de certaines plaies chroniques. Dans ses recherches, le Professeur Peter Charles Molan s'est particulièrement intéressé au miel de manuka et à ses propriétés antibactériennes puissantes sans en avoir déterminé le mécanisme d'action qu'il regroupe sous le terme d'« effet non peroxydique » du miel⁷⁰. Plusieurs autres études démontrent que certaines colonies de bactéries, notamment *Staphylococcus aureus*, et *Pseudomonas aeruginosa*, ont été détruites par l'ajout dans leur milieu de culture in vitro de 10 à 20% de miel.^{71 72 73 74}.

Dans une étude visant à déterminer le spectre d'action du miel, deux miels naturels (manuka et miellat) contre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus faecalis* (figure 37) Les résultats ont montré que le miel artificiel n'a eu aucun effet significatif sur *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* et *Enterococcus faecalis* et une efficacité significative sur *Pseudomonas aeruginosa*. Le miel de manuka a été efficace contre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* et *Pseudomonas aeruginosa*⁷⁵.

A ce jour, on a observé très peu de résistance au miel de la part des bactéries impliquées dans les surinfections de plaies aiguës et chroniques de la peau et des tissus mous, comme en témoignent les résultats semblables des analyses de *W van Eijk* et *Sojka et al*, sur l'effet du miel sur les souches SASM ou SARM (Figure 36)⁷⁶⁷⁷, ajoutant à son intérêt thérapeutique dans la cicatrisation.

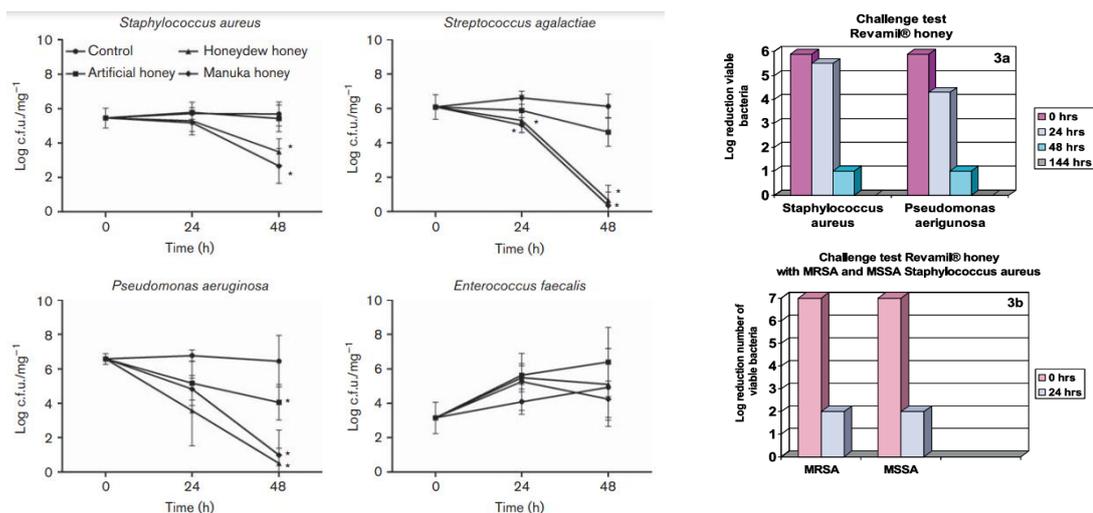


Figure 36 : Test d'activité antibactérienne du miel différentes souches bactériennes Source : *W van Eijk*, 2006 et *Sojka et al*.

Le miel, grâce à ses propriétés antibactériennes, crée un environnement qui empêche la prolifération des principales bactéries responsables des infections des tissus mous et de la peau, y compris des BMR comme le *SARM*, le *ERV*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*^{78 79}.

Cependant, les études analysant l'effet du miel sur les souches d'*Enterococcus faecalis*, tendent à se contredire, parfois décrit comme sans efficacité^{80 81}, parfois décrit sans résistance^{82 83} ce qui doit être pris en compte par les soignants dans la pratique clinique.

L'activité antibactérienne du miel contre les principales bactéries responsables de surinfections bactériennes trouve son explication dans sa composition : un pH acide, un taux de sucre élevé, une faible teneur en eau et des enzymes anti prolifératrices telles que les inhibines, β défensines, le methylglyoxal (MGO) ainsi que la glucose oxydase (GOX).

.2.2.1 Glycose oxydase (GOX).

L'activité thérapeutique du miel dépend principalement de la GOX. C'est une enzyme naturellement présente et inactive dans le miel mature pauvre en eau et qui, en présence d'eau et de glucose comme c'est le cas sur une plaie, va agir comme réducteur de l'oxygène en peroxyde d'hydrogène aux propriétés antiseptiques reconnues^{84 85}. (figure 37)⁸⁶.



Figure 37 : réaction chimique de l'eau et le glucose ou le fructose en présence de la GOX.

Sur une plaie, après application de miel, cette réaction se déroule de manière progressive. L'activité de la GOX a été mesurée dans des miels thérapeutiques *Revamil*, à intervalles de temps spécifiques, passant d'une libération d'eau oxygénée d'environ 5 $\mu\text{g/g/h}$ à 1h, à 25 $\mu\text{g/g/h}$ à 3h, puis décroissant progressivement jusqu'à un niveau de 10 $\mu\text{g/g/h}$ au bout de 48h (figure 38)⁸⁷.

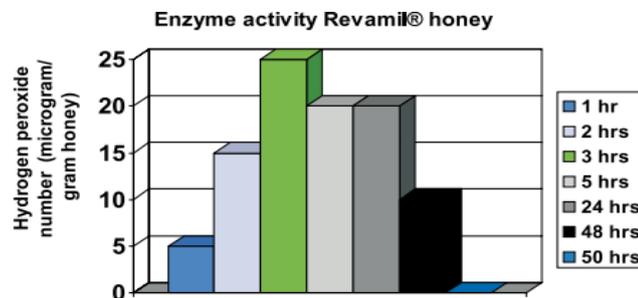


Figure 38 : Activité de la GOX dans le miel Revamil. Source : Eijk et Groenhart, 2006

Cette réaction enzymatique libère également de l'acide gluconique créant un environnement à la fois acide, inhibiteur de la croissance bactérienne, réducteur de l'activité protéasique, participant au débridement autolytique, favorisant l'activité fibroblastique jouant alors un rôle majeur dans le processus de cicatrisation⁸⁸.

L'activité thérapeutique du miel dépend donc principalement de la GOX. Cependant, comme vu précédemment, tous les miels étant différents, la quantité de GOX active diffère considérablement suivant le miel choisi alors qu'une application médicale suggère des conditions de qualité et d'efficacité constantes et reproductibles. Ainsi, en plus de l'état de santé de la colonie et des conditions climatiques affectant la quantité et la qualité du miel produit, un miel riche en vitamine C, en fer et/ou en zinc tel que le miel de thym, inhibe naturellement l'activité de la GOX. Un miel mal conservé, exposé à la chaleur et aux UV verra également son activité enzymatique diminuée.

.2.2.2 Taux de sucres simples et pH.

Dans un environnement classique, les bactéries colonisant la plaie utilisent comme substrat préférentiel les acides aminés provenant des cellules altérées. Il se produit alors une dégradation en éléments sulfurés responsables d'odeurs caractéristiques des plaies infectées.

En présence de miel, les sucres simples présents en forte concentration deviennent le substrat préférentiel des bactéries qui les dégradent par fermentation lactique (*Figure 39*). Ainsi, du fait de la fermentation des sucres, en plus de la production d'acide gluconique par la GOX, le milieu s'acidifie et les bactéries voient leur développement limité par ce pH^{89 90 91}. Le miel est un aliment ayant un effet naturellement bactériostatique. Il empêche le développement de bactéries du fait de sa forte concentration en sucre et de son pH acide.

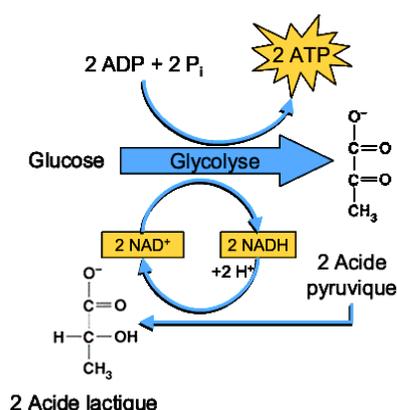


Figure 39 : Fermentation du glucose en acide lactique. Source : mabiologie.com

.2.2.3 Methylglyoxal (MGO).

Le MGO est une substance connue depuis longtemps dans l'industrie alimentaire puisque présente dans tous les aliments à forte concentration en sucres. C'est en 2008, qu'est mis en évidence sa propriété bactéricide ainsi que sa forte concentration dans le miel de manuka. La concentration en MGO des miels varie fortement, allant de 4 à 800 microgrammes de MGO par gramme de miel^{92 93}.

Bien que la plus forte concentration ait été observée dans le miel de manuka, une telle concentration n'est pas nécessaire à l'activité bactéricide. En effet, une concentration à partir de 10µg/g suffit du moment que le miel choisi ait prouvé son activité sur les bactéries pathogènes présentes dans la plaie (*Staphylococcus aureus* plus ou moins résistant à la méticilline, *Pseudomonas aeruginosa* sur lequel les antibiotiques sont inopérants, *Enterococcus sp.* résistant à la Vancomycine). De plus, cette substance peut s'avérer nocive en conduisant à la cancérisation des cellules jeunes⁹⁴.

Malgré son efficacité, le MGO fait l'objet d'études pour déterminer son innocuité notamment dans la cicatrisation des plaies de mal perforant plantaire chez les diabétiques.⁹⁵

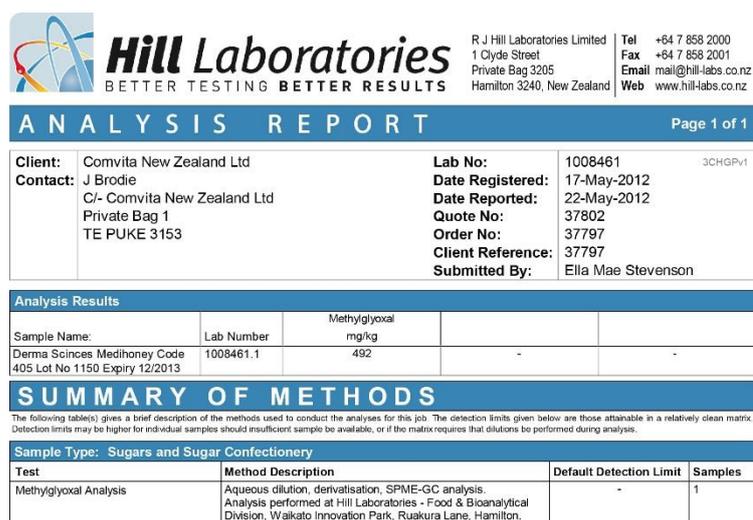


Figure 40 : Exemple d'analyse de la teneur en MGO d'un lot de production de miel médical Medihoney. Source : lemielmedical.com

.2.2.4 Bee Beta defensine 1.

La Bee Beta Defensine 1 ou Bee Def-1 est un peptide qui appartient au groupe des défensines peptides antimicrobiens immunomodulateurs susceptibles d'affecter l'inflammation cutanée, l'infection et la cicatrisation des plaies⁹⁶. Mise en évidence en 2009 dans le miel au CHU d'Amsterdam, la Bee Def-1 est un composant régulier du miel mais dont la concentration varie considérablement entre les différents types de miel⁹⁷ avec une moyenne de 2 à 3 nanogramme par gramme de miel.⁹⁸

Une étude a été effectuée pour déterminer l'activité antibactérienne de la Bee Def-1 recombinante isolée du miel. Les observations obtenues suggèrent que la Def-1 est efficace contre les bactéries Gram-positives, partiellement efficace contre les bactéries Gram-négatives avec une résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et totalement inefficace contre *Enterococcus faecalis* et *Streptococcus agalactiae*.⁹⁹ De plus, bien que la Def-1 soit présent dans le miel médical, sa structure et son activité antibactérienne sont affectées négativement par la MGO¹⁰⁰. Par conséquent, l'activité antibactérienne de la Def-1 dans le miel reste controversée.

.2.3 Propriété cicatrisante.

La stimulation de la cicatrisation observée lors de l'utilisation du miel résulte de l'effet antibactérien et antiinflammatoire mais également de l'activité propre de la GOX et du peroxyde d'hydrogène formé, du sucre et du pH^{101 102 103}.

En effet, le taux élevé en sucre confère un fort pouvoir osmotique au miel : il attire l'eau, maintient la plaie dans un environnement humide optimal à la cicatrisation, et permet la déterision de la plaie en drainant la lymphe, le plasma, les déchets cellulaires et les débris tissulaires vers l'extérieur de la plaie. (figure 41). L'action osmotique permet un débridement autolytique rapide et efficace des tissus fibreux et nécrotiques, et les mauvaises odeurs sont rapidement éliminées.

En plus de participer à la déterision de la plaie, le peroxyde d'hydrogène et l'acide gluconique réduisent significativement le pH au niveau de la plaie. Cette baisse du pH aide à réduire l'activité protéasique et à augmenter la croissance et l'activité des fibroblastes et des cellules épithéliales par stimulation de la division cellulaire et par la libération d'oxygène, stimulent la néovascularisation du tissu cicatriciel ainsi que la synthèse du collagène par activation du TGFb1 favorisant ainsi la cicatrisation de la plaie^{104 105106}.

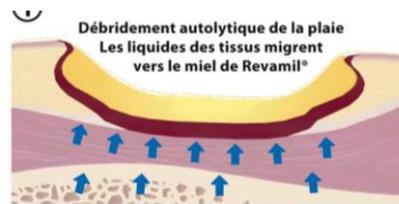


Figure 41 : Pouvoir osmotique du miel. Source : lemielmedical.com

3 Miel thérapeutique.

Le miel alimentaire ne peut être utilisé en thérapeutique d'un point de vue déontologique du fait de sa périssabilité, de sa fermentation, de sa contamination éventuelle par des produits phytosanitaire, de sa non-stérilité et de possibles transformations subies selon son mode de conservation conduisant à la perte de ses propriétés.

Des précautions de production et des procédés de stérilisation sont nécessaires afin d'en faire une substance à usage médical, reproductible, d'efficacité et d'innocuité optimales. Ainsi des normes de productions sont-elles appliquées, dès l'aménagement de la ruche, jusqu'au conditionnement et au stockage final, et une stérilisation obligatoire est effectuée.

.3.1 Conditions de production particulières.

Le miel thérapeutique, le plus souvent monofloral, est produit sous serre avec un accès pour les abeilles à des plantes spécifiques permettant une sélection et un contrôle en amont de la composition du miel. Les plantes sont sélectionnées suivant la qualité et la composition de leur nectar. On recherche notamment une faible teneur en vitamine C, en fer ou en zinc notamment afin de conserver les propriétés intéressantes dans la cicatrisation. L'apiculteur exclue également tout pesticide ou engrais chimique afin de limiter au maximum les résidus polluants¹⁰⁷.

La plante la plus connue pour la production de miel médicale est le manuka (*Leptospermum scoparium*), également connu sous le nom de tea tree, un petit arbuste de Nouvelle-Zélande réputé pour sa richesse en principes actifs antibactériens. D'autres miel se révèlent cependant tout aussi efficaces et moins coûteux comme le miel de thym (*Thymus vulgaris*). En France, c'est ce dernier qui est le plus utilisé par les industriels et les hôpitaux.

.3.1.1 Stérilisation du miel.

Chaque lot de miel thérapeutique doit avoir un niveau de pureté bactérienne rigoureusement inférieur à 30 UFC/gr (contre 600 UFC/gr pour un miel non thérapeutique). La stérilisation par rayonnement gamma est une étape essentielle à la transformation d'un miel de table en miel à usage médical, garantissant son innocuité¹⁰⁸. (Figure 42)

La dose la plus basse d'irradiation gamma nécessaire à obtenir un miel stérile a été déterminée de la manière suivante : 6 lots de miel sont irradiés par rayonnement gamma issu du cobalt 60 radioactif avec des énergies croissantes de 6, 12, 18, 22 et 25 kGy. Lors de cette étude, l'exposition des lots de miel à une énergie de rayonnement ionisant de 25kGy n'a modifié ni l'activité antibactérienne ni l'activité de la GOX et a réduit jusqu'à 43% l'activité de l'amylase. La totalité des lots de miels se sont avérés stériles, après test de vérifications. Même lors d'un cas de forte contamination au bacille botulique, les lots de miels sont stérilisés après une exposition à 18 kGy¹⁰⁹.



Figure 42 : Transformation du miel médical Medihoney. Source : lemielmedical.com

L'irradiation par rayons gamma permet également de stériliser l'ensemble du matériel apicole qui est une source majeure de contamination du miel. Une équipe de chercheurs américains a déterminé l'effet du rayonnement gamma sur plusieurs pathogènes : *Ascospaera apis*, *Nosema ceranae*, *Deformed wing virus* (DWV), *Black queen cell virus* (BQCV) et *Chronic bee paralysis virus* (CBPV). Ces pathogènes ont été irradiés à 25 kGy pendant 10 h avant d'être inoculé à des abeilles *Apis mellifera*. Ils ont observé une « inactivation totale de *Ascospaera apis*, *Nosema* et du DWV. En revanche, l'inactivation n'est que partielle pour les virus BQCV et CBPV ». ¹¹⁰

La stérilisation par irradiation gamma du matériel apicole et du miel est aujourd'hui accessible à tous les apiculteurs, amateurs comme professionnels. En France métropolitaine, d'après l'ASN, cinq installations industrielles d'ionisation par rayons gamma réparties sur le territoire sont accessibles aux apiculteurs.

.3.1.2 Contrôles.

Grâce aux méthodes de contrôle des conditions de production du miel par les abeilles et à la stérilisation du miel et du matériel apicole, les conditions de qualité, d'efficacité constantes et reproductibles des miels médicaux à usage thérapeutique peuvent être respectées. Cependant, à chaque lot de miel thérapeutique produit, un certain nombre de données sont contrôlées afin de vérifier la qualité, la stabilité des composants actifs et l'innocuité du produit ¹¹¹.

.3.1.2.1 Qualités physicochimiques et microbiologiques.

La qualité et la reproductibilité de chaque lot sont garanties par la mise en place de procédures d'assurance qualité et d'une batterie d'analyses physicochimique et microbiologiques en comparaison avec le lot de référence.

Parmi ces analyses, on retrouve notamment la mesure de la charge bactérienne : On vérifie que l'étape de stérilisation a été effective et que le miel présente bien une pureté bactérienne rigoureusement inférieur à 30 UFC/g.

Sur chaque lot, il est également nécessaire de garantir une activité bactéricide constante sur un spectre d'activité antibactérienne donné. Pour cela, les activités peroxydasique et antibactérienne sont mesurées à chaque lot sur une sélection de bactéries afin de garantir une activité bactéricide constante d'un lot à l'autre. Le niveau de la réponse antibactérienne doit correspondre à des valeurs de références, lesquelles sont dépendantes du lieu de production du lot de référence choisi pour la production.

.3.1.2.2 Stabilité des composés actifs.

Le miel médical est un produit périssable dont les composés actifs peuvent être altérés en cas de mauvaises conditions de conservation. Ainsi, pour éviter toute dégradation de la qualité des miels thérapeutiques, les laboratoires garantissent une activité antibactérienne durant une période donnée par la date limite d'utilisation. Cette date n'est valable qu'en cas de bonnes pratiques de conservations du produit.

Celui-ci doit être conservé dans des conditions de température stable, entre 12 et 25°C, à l'abri des rayons UV pour préserver son activité enzymatique, notamment celle de la GOX. Afin d'éviter le phénomène de fermentation par effet hygroscopique diminuant l'activité peroxydase, le miel doit également être conservé à l'abri de l'humidité pour que sa teneur en eau reste entre 17 et 18%.

.3.1.2.3 Innocuité.

Les producteurs de miel thérapeutique doivent garantir l'absence de certains éléments pour répondre à l'exigence d'innocuité. La recherche de ces éléments est effectuée avant chaque libération de lot notamment par méthode HPLC ou spectrométrie de masse :

- Absence de pesticides et de métaux lourds comme le plomb et le cadmium.
- Absence de contamination par bactéries, levures et spores de *Clostridium botulinum*. La présence de *C. botulinum* est recherchée par PCR ou par filtration sur membrane des spores botuliques hypothétiquement présents dans le miel, à une mise en culture de cette membrane en un milieu liquide, puis rechercher les toxines et les identifier au moyen d'antisérums botuliques spécifiques¹¹².
- Absence de grains de pollen : source de polluants et de réactions allergiques.

.3.2 Indications du miel médical et protocoles d'utilisation.

Depuis 2009, dans le service de chirurgie viscérale et transplantation du Professeur Descottes, du CHU de Limoges, l'utilisation du miel fait l'objet d'un protocole ajusté au type de plaie. Les conclusions de ses études démontrent une efficacité significative du miel dans la cicatrisation des plaies infectées et sur les 14 souches les plus souvent retrouvées en milieu hospitalier incluant les SARM, à tous les stades du processus de cicatrisation. En plus de cette efficacité, cette méthode se révèle également jusqu'à 50% plus rapide que la méthode classique associant antibiothérapie et pansement standards entraînant ainsi une durée d'hospitalisation plus brève, un confort pour le patient et un gain financier pour l'hôpital. En effet, le miel thérapeutique a un coût d'environ 30 euro le kg contre 457 euros en moyenne pour la prise en charge de la plaie par des pansements modernes autres.¹¹³

Depuis, d'autres professionnels de santé confrontés à l'émergence des BMR dans les infections nosocomiales post chirurgicales se sont tournés vers les pansements au miel thérapeutique pour la prise en charge de leurs patients. C'est notamment le cas du centre hospitalier de Saint Brieu¹¹⁴, de celui de Nîmes, de l'hôpital Georges Pompidou, de la clinique de l'Europe de Rouen ou encore l'unité plaies et cicatrisation du CHU de Bordeaux.

Bien que ce soit de plus en plus répandu dans le milieu hospitalier, il est encore rare, à l'officine et en médecine de ville en générale, de voir des prescriptions de miel thérapeutique, notamment du fait d'une réticence des médecins généralistes et infirmiers à prescrire une thérapeutique à laquelle ils ne sont pas formés mais également du fait d'une réticence des patients à devoir payer pour leurs soins par une technique jugée trop légère.

.3.2.1 Protocole de prise en charge des plaies aiguës et chroniques.

Le traitement par miel thérapeutique nécessite le consentement éclairé et un accord signé du patient ou de sa famille en cas d'incapacité du patient dans la prise de décision.

Dans son étude, le professeur Descottes a choisi d'utiliser le miel médical de thym, dont il organise la production avec la création du laboratoire Melipharm¹¹⁵. D'autres laboratoires peuvent être cités et utilisés comme les laboratoires Medihoney¹¹⁶ et Melibiotech¹¹⁷. L'approvisionnement est géré par la pharmacie centrale de l'hôpital qui s'assure de la réalisation d'un examen bactériologique obligatoire. Avant ouverture, les pots de miels sont conservés au réfrigérateur entre 4°C et 8°C. Chaque pot est identifié au nom du patient et conservé un mois après ouverture hors du réfrigérateur.

Le matériel utilisé lors de son étude clinique dépend à la fois des habitudes des soignants, du type de plaie et de l'état de la plaie¹¹⁸.

Protocole de soins utilisé au CHU de Bordeaux
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 :
○ D'ALGOSTERIL® sec (une compresse + une bande)
○ Un JELONET+® (une compresse + une bande)
○ 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 43 : Exemple de protocole de soin à base de miel. Source : Marcet.

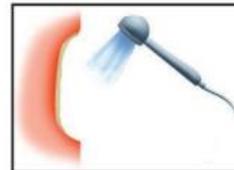
.3.2.1.1 Stade de détersion.

La plaie a un aspect jaunâtre, blanchâtre, du fait de la présence de fibrine, et est accompagnée de zones de nécroses plus ou moins importantes. Le protocole commence par le lavage et le rinçage à l'aide de bétadine scrub¹¹⁹ ou de sérum physiologique¹²⁰. Puis la plaie est nettoyée par brossage avec une brosse à dent chirurgicale souple stérile afin de stimuler les tissus sous-jacents accompagnée d'une irrigation de la plaie au sérum physiologique.

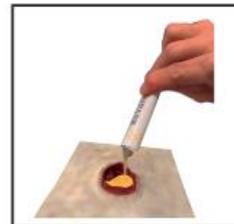
- Sur une plaie avec de la fibrine sur moins de 50% de la surface de la plaie : On dépose une fine couche de miel à la fin du soin que l'on recouvre d'un Jelonet et d'une compresse stérile, le tout maintenu par une bande si nécessaire. Le pansement est à changer toutes les 24H voir toutes les 12H suivant l'aspect de la plaie.
- Sur une plaie avec de la fibrine sur plus de 50% de la surface totale de la plaie : l'étape de détersion manuelle de la plaie est absolument nécessaire. On dépose une fine couche de miel à la fin du soin que l'on recouvre d'un dispositif médical classique de type hydrocolloïde, hydrocellulaire, ou alginate selon l'indication puis d'un bandage si nécessaire.

Comment soigner avec le miel médical Revamil®

- Nettoyer la plaie à l'eau et au savon. Retirer la fibrine prête à se décoller



- Appliquer 2 à 3 mm de miel dans le lit de la plaie jusqu'aux berges de la plaie



- Poser une compresse de gaze (si plaie exsudative choisir une compresse d'alginate)



- Terminer le soin par la pose d'un bandage de contention



Figure 44 : Brochure de bon usage du gel Revamil. Source : melibiotech.com

.3.2.1.2 Stade de bourgeonnement.

A ce stade, la plaie est rouge, saigne facilement, la fibrine a disparu. Le lavage est réalisé au sérum physiologique puis un pansement au miel est réalisé à l'aide de la spécialité choisie. Une compresse stérile ou un pansement secondaire recouvre le tout. Le pansement doit être changé toutes les 48H.

.3.2.1.3 Stade d'épithélialisation.

La plaie a un aspect rosé, on observe une rétractation de la surface de la plaie. Dans les différentes études, le lavage de la plaie est effectué au sérum physiologique en irrigation et du miel peut être ajouté si besoin dans le fond des plaies cavitaires ou sur le lit et, pour les plaies planes, en débordant largement sur la peau saine. La plaie est laissée à l'air libre dès l'approche de la fin du processus de cicatrisation.

.3.2.2 Plaies aiguës.

Ce sont des plaies franches par coupure accidentelle ou non avec ou sans problème infectieux ou par contusion tissulaire importante avec ou non perte de substance superficielles ou profondes¹²¹. Le Docteur Lechaux, chirurgien digestif de l'hôpital de Saint Briec, sur la base des études du professeur Descottes, travaille à l'élargissement des indications du miel à toutes les plaies aiguës et/ou chirurgicales. Les résultats de son étude sont toujours en cours d'évaluation.

Les plaies infectées nécessiteront un prélèvement bactériologique d'identification du germe avant la pose d'un pansement au miel approprié.

.3.2.2.1 Plaies superficielles.

Les plaies superficielles sont des lésions pouvant aller jusqu'au derme réticulaire. Elles comprennent les érosions, les ulcérations, les escarres au stade de désépidermisation et les brûlures du 1^{er} ou 2^e degré superficiel de faible étendue.

Ces plaies de couleur rose à rouge vif sont caractérisées par un suintement séreux clair et plasmatique, les bords sont inflammatoires, plus ou moins œdémateux et la douleur est vive car les récepteurs sensoriels sont mis à nus. Elles évoluent généralement favorablement avec une bonne hygiène et une non-agressivité des soins, si la vascularisation locale est suffisante.

Les plaies infectées nécessiteront un prélèvement bactériologique d'identification du germe avant la pose d'un pansement au miel approprié.

.3.2.2.1.1 Brûlures.

Une brûlure est une lésion de la peau ou d'un autre tissu organique principalement causée par la chaleur ou les rayonnements, la radioactivité, l'électricité, la friction ou le contact avec des produits chimiques.¹²² Le degré de brûlure correspond à l'importance des lésions¹²³ :

- 1^{er} degré : présence d'un érythème simple: la peau est rouge, sèche et douloureuse.
- 2^{ème} degré superficiel : caractérisée par des phlyctènes qui apparaissent, soit immédiatement, soit dans les heures suivant la brûlure.
- 2^{ème} degré profond : les phlyctènes sont généralement percées, le derme est décoloré, la douleur est faible. L'absence de douleur est un signe de gravité dans une brûlure avec cloque.
- 3^{ème} degré : la peau est cartonnée, blanche ou brunâtre et insensible. Une atteinte plus profonde peut atteindre les masses musculaires profondes et entraîner des infections.

Le miel thérapeutique est indiqué dans les plaies de brûlure de 1^{er} et 2^{ème} degrés superficiel. En effet, les différentes études ont montré que le miel est tout aussi efficace que le tulle gras classique, tant en termes de qualité de cicatrisation que de vitesse de « réépithélialisations ». De surcroît, les études ont montré que le miel induisant une sédation rapide de la douleur intense des brûlures ou des tissus adjacents. Enfin, il a été observé une baisse la formation de phlyctènes et une accélération du processus de cicatrisation sans trace cicatricielles^{124 125 126 127}.

L'intérêt du miel dans les soins des brûlures concerne également la prévention des complications, notamment les cicatrices rétractiles et les surinfections bactériennes. Ainsi, selon Abid et al lors de leur étude sur les infections des plaies par brûlure, « le miel a eu plus d'effet inhibiteur (85,7%) sur les bactéries Gram-négatives isolées (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella*) que les antibiotiques couramment utilisés », et « un effet inhibiteur sur tous les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (100 %) par rapport aux antibiotiques utilisés ». Un effet synergique du miel a été observé lorsqu'il était ajouté aux antibiotiques pour les bactéries Gram-négatives et aussi pour les staphylocoques à coagulase positive¹²⁸.



Photo 31 : prise en charge d'une Brulure du 2^{ème} degré par pansement HCS au miel thérapeutique. De gauche a droite : jour 1, jour 1 avec pansement, jour 7, semaine 3. Source : Medihoney.

.3.2.2.1.2 Crevasses.

Les crevasses sont des fissures cutanées peu profondes dues au froid (gerçures) ou à une affection dermatologique (dermite chronique, eczéma, psoriasis, lésions du mamelon liées à l'allaitement, traitement médicamenteux). Elles siègent en général aux mains et aux pieds et sont souvent douloureuses¹²⁹.

Dans le cas spécifique des crevasses induites par l'allaitement le laboratoire Melibiotech propose le protocole de soin suivant¹³⁰ :

- Respecter une hygiène rigoureuse des mains avant, pendant et après le soin.
- Tremper zone concernée dans un bain d'eau tiède puis la sécher.
- Appliquer l'équivalent d'un grain de riz de miel thérapeutique sur la plaie.
- Recouvrir la zone d'une compresse ou d'une coque en cire d'abeille Melicare® pour mamelon puis d'un pansement occlusif pour assurer et maintenir le contact du produit sur la crevasse et éviter son assèchement.
- Renouveler l'application toutes les 24h ou après chaque tétée jusqu'à cicatrisation complète.

.3.2.2.2 Plaies profondes et cavitaires.

Une plaie profonde est définie par l'atteinte de l'hypoderme et/ou du derme profond accompagnée parfois des tissus sous-jacents (tendons, muscles, aponévrose, vaisseaux sanguins etc.) sans évolution spontanée réparatrice : la cicatrisation doit être dirigée. Il s'agit des brûlures du 2^e degré profondes ou étendues, des brûlures du 3^e degré, de morsures et de plaies traumatiques ou chirurgicales ouvertes, infectées ou non.

Pour les soins d'une plaie profonde ou cavitaire, il est possible de remplir le lit de la plaie de miel thérapeutique ou d'utiliser une mèche (type alginate) qui pourra être imbibée de miel avant d'être insérée dans la cavité puis recouverte d'un pansement (miel, tulle, alginate, hydrocellulaire etc...) en fonction du stade de la plaie et de son aspect.

Cas clinique 1 : plaie chirurgicale infectée

Homme de 65 ans, lourds antécédents dont obésité, insuffisant rénal chronique dialysé, artéritique
Multi opéré (amputations multiples)
Février 2013 : infection digito-carpienne associée à une lymphangite de l'avant bras à proximité de la
Fistule de dialyse traitée par amputation de l'index gauche.
Amputation de l'index gauche après excision des tissus nécrotiques et inflammatoires puis désarticulation
Trans-métacarpienne et rapprochement de la plaie ouverte distalement.



Photo 32 : Traitement par miel médical d'une plaie infectée. Source : Revamil

Il est important de noter que dans la plupart des études sur les plaies aiguës, le miel n'a pas démontré d'efficacité supérieure aux autres types de soins. On relève tout de même que dans l'étude Robson¹³¹ que bien que les résultats soient cliniquement significatifs, ils sont statistiquement non significatifs du fait d'un nombre de participants insuffisant. Des recherches plus approfondies sont encore nécessaires.

L'intérêt supplémentaire du miel peut alors venir de son coût moindre par rapport aux autres pansements modernes, ainsi qu'à sa capacité de prévention des infections tout en ne participant pas à la sélection de BMR.

.3.2.3 Plaies chroniques.

Une plaie chronique est une plaie évoluant depuis plus de 4 à 6 semaines. La prise en charge de ce type de plaie débute toujours par la recherche étiologique et par l'évaluation de la nutrition et de la douleur chez le patient¹³². Pour ce type de plaie, le protocole de prise en charge par le miel est le suivant :

- Faire un prélèvement.
- Nettoyer au sérum physiologique ou à l'eau non stérile avec savon doux.
- Eviter les antibiotiques ou antiseptiques locaux pour respecter l'écosystème bactérien local si la plaie ne présente pas de signes infectieux¹³³.
- Respecter une hygiène stricte des mains et du matériel du soignant avant, pendant et après changement du pansement.
- Effectuer une détersion par brossage avec brosse chirurgicale souple pour évacuer les zones de nécroses
- Appliquer le miel sur la totalité du lit de la plaie et couvrir d'une compresse puis d'un pansement adapté à la plaie (peu ou très absorbant etc...)

D'après Melibiotech, 60% des plaies chroniques d'origine veineuse d'une ancienneté de plus de 6 mois ont obtenu leur guérison au bout de 3 mois de soin au miel médical¹³⁴

Cas clinique 2 : Retard de cicatrisation sur plaie chirurgicale

Femme de 65 ans, sans antécédents avec un bon état général
Traumatisme sévère de la cheville gauche en août 2012 avec fracture
Tibiale ostéosynthésée par une plaque avec nécrose cutanée secondaire



Photo 33 : Evolution d'un retard de cicatrisation avec protocole de soin par miel médical. Source : Revamil

Il est à noter que le miel thérapeutique n'a pas montré d'efficacité dans la prise en charge des plaies cancéreuses¹³⁵ notamment du fait de leur étendue et de la quantité importante d'exsudat.

.3.2.3.1 Escarres.

Les escarres sont une destruction localisée de la peau survenant lorsque des tissus sont comprimés de façon prolongée, parfois après quelques heures d'immobilisation, et principalement dans les cas de perte de mobilité naturelle (personnes alitées, coma, paralysie) ou de dégradation de l'état général. Elles surviennent préférentiellement au niveau des régions en saillie et sur les zones d'appui : talons, fesses, région du sacrum, parfois coudes, omoplates ou partie postérieure du crâne.¹³⁶

STADE	LOCALISATION	ÉTAT CUTANÉ	DESCRIPTION	
1	Épiderme	Érythème	Rougeur persistante malgré la suppression de la compression	
2	Derme	Phlyctène fermée/ouverte	Phlyctène avec ou sans abrasion de l'épiderme et du derme	
3	Tissus mous	Escarre superficielle	Atteinte du tissu sous-cutané	
4	Muscles, tendons jusqu'à l'os	Escarre profonde	Ulcération tendino-musculaire voire osseuse	

Tableau 6 : Stades des escarres. Source : institut amélis-service.com

Dans un premier temps, il est indispensable de procéder à la décharge de la plaie à l'aide de matériel médical adapté (matelas, cousins anti-escarres), de remobiliser les membres touchés. Le miel médical est indiqué dans les escarres de type 1, 3 et 4 dans des situations définies et dans le cadre d'une prise en charge complète. Il permet alors de diminuer le volume de la plaie cavitaire, le nombre de soins, ceux-ci s'avérant souvent douloureux, ainsi que les odeurs, mais ne diminue pas le temps de cicatrisation. Dans ce type de cas, le miel est utilisé comme aide à la préparation des plaies en préopératoire. Il diminue la quantité de tissu nécessaire à la reconstruction, réduit le temps d'opération et le risque post opératoire ainsi que la morbidité du site donneur lors d'autogreffes cutanées¹³⁷. Il est également utilisable en post opératoire avec le protocole suivant :

- Hygiène stricte des mains.
- Détersion de la plaie, excision des tissus nécrotiques et fausses membranes.
- Application de miel médical sur la totalité du lit de la plaie jusqu'à cicatrisation optimale.

Dans le traitement des escarres post accident de vie, l'utilisation du miel thérapeutique a permis une mise en fauteuil et une rééducation plus rapides.

En soin palliatif, il permet d'améliorer le confort du patient par la gestion de la douleur et la prise en charge des odeurs émanant de la plaie^{138 139}.

Peu de publications sont disponibles au sujet du soins des escarres par le miel médical. D'autres études sont nécessaires afin d'approfondir les connaissances, et de mieux déterminer son intérêt dans ce type de plaies.

.3.2.3.2 Ulcères veineux.

L'ulcère veineux est défini comme une plaie de la jambe ou de la cheville ne cicatrisant pas depuis plus d'un mois et résultant de la complication de varices et de phlébites au long cours. Il est sujet à la surinfection et pouvant persister plusieurs années. La prise en charge primaire de l'ulcère veineux consiste en une compression adaptée, une remobilisation du membre touché, de la marche et/ou une mobilisation articulaire des chevilles et pieds.^{140 141 142}

Le miel médical, en complément d'une prise en charge globale et complète, est très intéressant dans les cas d'ulcères veineux inflammatoires ou complexes résistants aux traitements classiques et lorsque la compression n'est pas adaptée ou possible. Il permet alors le maintien à domicile du patient et parfois l'éviction totale de l'hospitalisation et aide à éviter les surinfections^{143 144 145}. Généralement une période de 4 à 8 jours de pansement au miel est indiquée, avec évaluation du bénéfice pour le patient et poursuite des soins en fonction de l'évolution de la plaie :

- Dans le soin des ulcères veineux inflammatoires par le miel médical, on remarque une amélioration du lit de la plaie grâce, avant fermeture chirurgicale définitive ou cicatrisation secondaire retardée dans le cadre d'une prise en charge complète et globale.
- Dans les soins des ulcères complexes, un prélèvement bactériologique et une biopsie pour confirmer le diagnostic sont nécessaires. La plaie, une fois lavée, sera nettoyée de ses zones nécrosées ou fibrineuses par détersion chirurgicale avant l'instauration du pansement au miel médical.

Le miel médical convient également pour les ulcères très exsudatifs, présentant des difficultés d'ordre anatomique (localisation et maintien du pansement), infectés par une BMR, ou nécessitant une greffe cutanée.



Photo 33 : Evolution d'ulcères veineux pris en charge par miel thérapeutique, antibiothérapie et greffe de peau.
Source : Revuemed.ch

.3.2.3.3 Mal perforant plantaire.

Le mal perforant plantaire est une ulcération chronique de la peau, localisée à la plante des pieds, le plus souvent due à une baisse de la sensibilité cutanée par atteinte des fibres nerveuses. Cette anomalie survient au cours d'un diabète ancien et mal équilibré par le traitement mais également au cours de la lèpre, de la syringomyélie ainsi qu'en cas d'alcoolisme.

Sur ces zones d'appui, un durillon se forme et évolue petit à petit vers une ulcération de la peau et des tissus sous-jacents. L'une des complications principales est l'infection de la lésion avec risque d'ostéite.¹⁴⁶

La première action de la prise en charge d'un mal perforant plantaire est la décharge de la plaie avec du matériel médical adapté (botte, semelles spécialisées type Podomed, PodoGib, Barouk) associée au traitement de la pathologie sous-jacente, un vaccin antitétanique et des soins locaux de la plaie.

Dans ce type de plaies, l'utilisation de miel médical dépend du type de plaie du fait d'une variabilité importante de l'origine et de l'évolution possible. Pour que l'utilisation du miel soit envisagée il doit s'agir d'ulcères complexes, profonds ou superficiels. Pour toute plaie infectée et ou ischémique, un avis du chirurgien vasculaire devra être demandé.

Grace à ses propriétés favorisant la cicatrisation et évitant les complications de surinfections bactériennes, l'utilisation du miel réduit considérablement le taux d'amputation, il améliore la cicatrisation des plaies avec une diminution de la taille de l'ulcère et il favorise l'apparition d'un tissu de granulation sain de manière significative lorsqu'il est utilisé pour panser les plaies dans les ulcères chroniques du pied diabétique en association aux traitements classiques^{147 148 149 150 151}.

Dans le cas des ostéomyélites, le miel peut être utilisé sur une longue période en association avec une antibiothérapie systémique avant de procéder à une fermeture cutanée chirurgicale afin d'éviter au maximum les récidives.

Lors de cas de plaies faiblement perfusées, l'application de miel pendant une période d'une à deux semaines permet d'observer la réponse ou non des tissus au traitement, et donc sa viabilité, permettant parfois une réévaluation plus distale d'une amputation avec obtention d'un meilleur résultat fonctionnel et une baisse des cas de ré amputation dus à un échec de la revascularisation.



Photo 34 : Traitement d'un ulcère de pied diabétique par miel médical. Source : Revamil

L'antibiothérapie ne doit être instaurée qu'en cas d'infection du pied diabétique diagnostiquée sur les critères cliniques établis par les consensus internationaux récents. Le respect des mesures de lutte contre la diffusion de la résistance bactérienne est primordial et le miel thérapeutique pourrait être un allié de ces mesures.

.3.2.3.4 Plaies infectées.

Du fait de son activité antibactérienne, le miel médical peut s'avérer être un bon complément aux soins classiques et parfois même être la seule alternative possible notamment en cas de multirésistance aux antibiotiques de la bactérie identifiée.

Dans les études utilisant le miel médical sur des plaies infectées par des bactéries résistantes aux thérapies classiques, les résultats observés sont les suivants : les plaies guérissent plus rapidement, les cicatrices sont moins nombreuses grâce à l'environnement humide, antifongique, antibactérien, antiviral et aux agents de régénérations tissulaires contenus dans le miel¹⁵².

Cas clinique 3 : cellulite infectieuse

Femme de 30 ans, antécédent d'obésité morbide.
Mai 2013 : Erysipèle de la cuisse gauche avec lésion cutanée nécrotique de la face antérieure de la cuisse sur 10cm associé à un contexte fébrile.



Photo 36 : Evolution d'une lésion nécrotique avec protocole de soin par pansements au miel médical. Source : Revamil

Comme vu dans les sous parties précédentes, le miel thérapeutique s'est révélé un allié précieux dans la prévention et le traitement des plaies aiguës mais aussi chroniques, avec un intérêt particulier pour les soins des plaies de type brûlures et ulcères du pied diabétique.

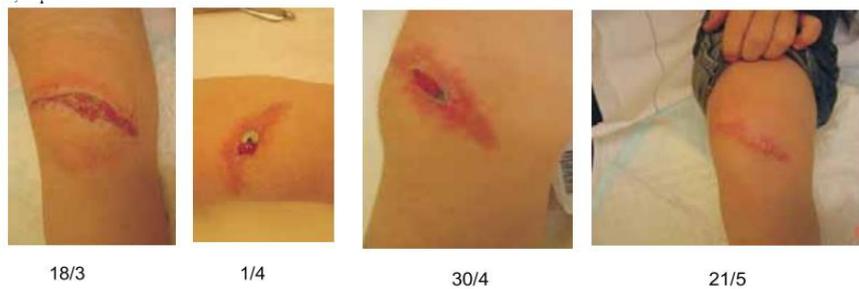


Photo 37 : Traitement d'une plaie infectée par miel médical. Source: Revamil.

.3.3 Contres indications et précautions d'emploi.

.3.3.1 Contres indications.

Le miel médical est contre indiqué dans les cas suivants¹⁵³ :

- Allergies avérées aux produits de la ruche.
- Lésions des tissus profonds sans lésions cutanées : pas d'efficacité démontrée.
- Ulcères d'origine artérielle : la nécrose doit être respectée et nécessite prise en charge différente avec revascularisation de la plaie¹⁵⁴.
- Plaie avec hyperbourgeonnement type plaie chéloïde : préférer l'utilisation d'une crème dermocorticoïde de type NERISONE®.

En ce qui concerne l'ingestion chez les patients de moins de 12 mois : le miel est fortement déconseillé du fait de la présence d'allergènes et de la présence potentielle de spores de *Clostridium difficile*. Cependant, les dispositifs médicaux utilisant du miel sont tous issus d'un procédé de stérilisation tel que son usage n'est pas contre indiqué chez les nouveaux nés. Certains produits destinés aux soins du mamelon pendant l'allaitement maternel sont même spécifiquement formulés pour que l'ingestion par les nouveaux nés soit possible et sans danger, en dehors de toute réaction allergique.

.3.3.2 Effets indésirables.

Le miel peut déclencher des douleurs piquantes ou brûlantes s'atténuant avec le temps. En cas de désagréments persistants ou insoutenables, le pansement doit être enlevé, la plaie lavée et une autre solution de traitement devra être envisagée¹⁵⁵.

En cas d'hyperbourgeonnement résultant de l'utilisation du miel et empêchant l'épithélialisation, l'utilisation d'un corticoïde en local permet la résolution avec reprise de l'épithélialisation et fermeture complète de la plaie.

.3.3.3 Précautions d'emploi.

- Le miel médical doit être utilisé en complément d'une prise en charge globale et complète et ne doit pas empêcher des soins de base de bonne qualité ainsi que le traitement de la maladie sous-jacente à l'origine de la plaie.
- Le risque d'échec du traitement des plaies par le miel augmente en cas de détersion insuffisante préalable.
- Après avoir rincé la plaie avec du sérum physiologique et séché le bord de la plaie, ces dispositifs doivent être appliqués directement et en bonne épaisseur sur le lit de la plaie et ne doivent pas dépasser des bords de la plaie, sauf en cas de présence de lésions périphériques ou planes de très grande étendue (type brûlure).
- En cas de macération du bord de la plaie, il est recommandé de changer le pansement plus souvent.
- La fréquence de renouvellement du pansement doit être adaptée à chaque plaie. A titre indicatif, en cas de plaie exsudative, contaminée, fibrineuse, il est conseillé de changer le pansement une à deux fois par jour. En cas de plaie propre, par exemple au stade de bourgeonnement, il est conseillé de refaire le pansement toutes les 48/72 heures sans dépasser un maximum de 7 jours de pose.
- Si un pansement secondaire occlusif est nécessaire, il doit être suffisamment absorbant pour gérer le volume d'exsudat de la plaie.
- Les pansements au miel médical adhésifs ne nécessitent pas de pansement secondaire.
- Un baume protecteur ou cicatrisant (type baume Revamil, crème Medihoney Derma cream, Urgo ou encore Bariederm isolante...) peut être appliqué sur les berges de la plaie afin de protéger la peau saine.
- Lors de l'échec des autres traitements, l'observation d'amélioration avec le miel peut prendre parfois plus de deux semaines. Si au bout de cette période l'évolution est défavorable, un traitement alternatif doit être envisagé.
- Après ouverture le tube de miel peut être utilisé pendant 90 jours. Au delà, la non-contamination bactérienne ne peut être assurée. Il est conseillé de noter la date d'ouverture sur le tube.
- Une petite quantité de miel peut s'écouler à l'ouverture des tubes. Ce phénomène est normal : il n'indique en aucun cas sa détérioration. Afin d'éviter ce désagrément, il est conseillé de stocker le produit dans son étui, quelques heures avant sa désoperculation, selon l'orientation suivante : bouchon en haut et jupe en bas¹⁵⁶.

4 Spécialités disponibles.

Les spécialités disponibles suivantes ont toutes le statut réglementaire de dispositif médical de classe IIb, marquage CE, de la catégorie des pansements de classe « miel médical ». Ces dispositifs ne disposent actuellement d'aucun remboursement par la sécurité sociale.

Grace à la base de données E-pansement.com, à la base de données du médicament, ainsi qu'aux différents documents mis à disposition par les laboratoires commercialisant, les dispositifs médicaux au miel médical, une liste non exhaustive des spécialités disponible peut être dressée^{157 158 159 160 161 162}.

.4.1 Miel médicaux antibactériens.

Ces spécialités sont composées à 100% de miel médical, d'origine variable selon le laboratoire et stérilisé par rayonnement gamma.

Ils sont indiqués pour les plaies aiguës et chroniques, infectées ou non, notamment les ulcère d'origine veineuse, au stade de colonisation/infection, nécrose, fibrine et bourgeonnement.

.4.1.1 Miel médical Medihoney.



Photo 38: Miel médical Medihoney. Source: lemielmedical.com

Le miel médical Medihoney, composé à 100% de miel de manuka, est disponible en format tube de 20g (EAN : 0809958001714) ou 50g (EAN : 0809958001219) en commande directe au laboratoire Derma Science Europe LTD.

.4.1.2 Revamil® Melibiotech.



Photo 39 : Gel Revamil. Source : Melibiotech

Revamil® gel est disponible en format tube de 18g (EAN : 8717438010007 ; CIP : 3401560408225) en unidoses de 5g (ACL : 8714738010632) ou en dose seringue de 2g (ACL : 8714738010045), en commande directe au laboratoire Melibiotech.

.4.1.3 Melectis® Melipharm.



Photo 40 : Melectis gel antibactérien. Source : Melipharm.com

Melectis® gel antibactérien est composé à 100% de miel de thym. Il est disponible en format tube de 30g (EAN 3401099848028) et d'unidoses 4x 5g (EAN 340104129676) en commande directe au laboratoire Melipharm.

.4.2 Gels cicatrisants.

.4.2.1 Melectis D gel de détersion Melipharm.



Photo 41 : Miel gel Melectis D. Source : Melectis.com

Melectis®D est une composition brevetée composée de miel et d'excipients dont la gomme de guar, la pectine, et oxyde de zinc aux propriétés absorbantes. Il est disponible en format tube de 30g (EAN 3401561835914) en commande directe au laboratoire Melipharm

Ce gel est destiné au traitement des plaies aiguës et chroniques comme les plaies postopératoires désunies, les plaies issues de radiothérapie, les brûlures du 1er et 2nd degrés, ulcères veineux et escarres aux stades colonisation/infection, de nécrose et/ou de détersion des plaies fibrineuses.

.4.2.2 Melectis G gel cicatrisant Melipharm.



Photo 42 : Melectis G, Source : Melipharm.com

Melectis®G est un gel breveté du laboratoire Melipharm composé de près de 80% de miel médical et de sel de sodium d'acide hyaluronique. Il est disponible en format tube de 30g (EAN 3401561836164) en commande directe au laboratoire Melipharm.

Ce produit doit être préférentiellement utilisé sur les plaies aiguës et chroniques non infectées post opératoires, les plaies issues de radiothérapie, les brûlures du 1er et 2nd degré, les ulcères et les escarres, à partir de la phase de granulation, pour favoriser les processus de bourgeonnement et de cicatrisation.

.4.2.3 Melicare® Melipharm.



Photo 43 : Melicare® gel cicatrisant ; Source : melipharm.com

Le gel cicatrisant Melicare® est composé de 99,8% de miel stérile et de 0,2% d'acide hyaluronique et est destiné aux soins des crevasses d'allaitement, cicatrices de césariennes, plaies du périnée ou tout autre plaie post opératoire. Il est disponible en format tube 30g (EAN 3770008216013), en commande direct au laboratoire Melipharm.

.4.2.4 Gel antibactérien Medihoney.



Photo 44 : Gel antibactérien Medihoney. Source: lemielmedical.com

Le gel antibactérien Medihoney est composé de 80% de miel de manuka et de 20% de cires augmentant sa viscosité et facilitant le nettoyage lors du renouvellement du pansement. Il est disponible en tube de 10g (x20) (EAN : 0809958001318 ; CIP : 6007978) ou en tube 20g (x5) (EAN : 0809958001615 ; CIP : 6007980) en commande directe au laboratoire Melibiotech.

Le gel antibactérien Medihoney est indiqué pour le soin des plaies aiguës et chroniques : brûlures, ulcères veineux, angiodermite nécrosante, escarres, décubitus, zones (prise de greffe) et plaies chirurgicales, aux stades de colonisation/infection, nécrose, fibrine et bourgeonnement.

.4.3 Hydrogels.

Les pansements hydrogels au miel médical sont indiqués pour les soins des plaies traumatiques, chirurgicales et/ou des plaies sèches à exsudat léger ulcères veineux de jambes/pieds et du pied diabétique, des plaies/ulcères veineux de pression, des brûlures de 1er et 2nd degrés, aux stades de fibrine, de bourgeonnement et d'épidermisation.

.4.3.1 HCS Hydrogel adhésif ou non adhésif Medihoney.



Photo 45 : Hydrogel non adhésif au miel médical Medihoney. Source : lemielmedical.com.

Les pansements stériles Medihoney HCS contiennent 63% de miel de manuka antibactérien couplé aux caractéristiques d'un pansement hydrogel classique. Ils sont disponibles dans les formats suivants:

- Adhésif 6 x 6 cm (x10), EAN : 0809958004210 ; CIP : 6007941.
- Non adhésif 11 x 11 cm (x10), EAN : 0809958004319 ; CIP : 6007949.
- Non adhésif 20 x 20 cm (x5), EAN : 0809958008614 ; CIP : 6007953.
- Non adhésif 20 x 30 cm (x2), CIP : 3401060079550.

.4.3.2 Pansements cicatrisants Miel Urgo.



Photo 46 : Pansement hydrogel Urgo. Source : Urgo.com

Les pansements hydrogel URGO sont composés de miel médical breveté et d'un pansement hydrogel classique. Ils sont disponibles au laboratoire Urgo en format 4,5x7,5cm (EAN : 3664492000985).

.4.4 Patch gel Medihoney.



Photo 47 : Patch Medihoney, Source: lemielmedical.com

Les patches Medihoney Gel Sheet sont composés de 80% de miel de manuka et de 20% d'alginate de sodium. Ils sont disponibles en commande au laboratoire Derma Sciences Europe LTD, dans les formats 5x5 cm (x10), (CIP: 6007973; EAN: 0809958002711) et 10x10 cm (x10) (CIP: 6007974; EAN: 0809958002810).

Ils sont indiqués dans les soins des plaies douloureuses avec fibrine épaisse, des plaies infectées, des plaies avec dépôts, des plaies malodorantes, des zones de greffe, des brûlures avec une exsudation légère à moyenne aux stades de colonisation/infection, de fibrine et de bourgeonnement. Plusieurs Gel Sheets peuvent être placés en se chevauchant dans les cas de plaies étendues ou profondes.

.4.5 Pansement alginate imprégné Medihoney.

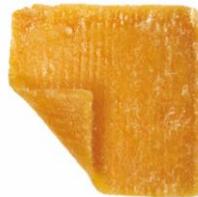


Photo 48 : Alginate au miel médical Medihoney. Source : E-pansement.com.

Les pansement alginate Medihoney contiennent 95% de miel de manuka stérile imprégné dans un alginate de calcium et sont disponibles dans les formats 5cm x 5cm (x10) (EAN : 0809958002513 ; CIP: 6007966) ; 10cm x 10cm (x5) (EAN : 0809958003916 ; CIP: 6007967) ; Mèche 2cm x 30cm (x5) (CIP : 6007965).

Ils sont indiqués pour les soins des ulcères du pied diabétique, des ulcères de jambes/pieds, plaies/ulcères de pression, des plaies traumatiques et chirurgicales, des greffes et zones donneuses, des plaies nécrosées/sphacélées, oncologiques/malodorantes, superficielles/profondes, des brûlures de 1^{er} ou de 2^e degrés et dans les premiers soins des plaies aiguës en général aux stades de colonisation/infection, de nécrose et de fibrine.

.4.6 Tulle (Miel antibactérien).

Ces pansements sont principalement indiqués pour couvrir ou remplir les plaies profondes, qu'elles soient sèches ou à exsudat abondant : les ulcères du pied diabétique, les ulcères de jambes/pieds, les plaies infectées, les ulcères de pression, les greffes et zones donneuses, les plaies traumatiques et chirurgicales, oncologiques/malodorantes, superficielles/profondes, les brûlures de 1er ou de 2e degré, aux stades de colonisation/Infection.

.4.6.1 Tulle (Miel antibactérien) Medihoney.



Photo 49 : Tulle imprégné au miel médical Medihoney. Source : E-pansement.com

Les tulle Medihoney sont des pansements stériles non-adhérents composés d'une gaze d'acétate à 3 plis imprégnée de 85% de miel médical de manuka. Ils sont disponibles dans les formats 10cm x 10 cm, 30cm x 10cm déplié (x5) (EAN : 0809958002612 ; CIP : 6007976) et 3 plis, 5cm x 5cm, 5cm x 15cm déplié (x5) (EAN : non répertorié).

.4.6.2 Revamil tulle Melibiotech.



Photo 50 : Tulle imprégnée au miel médical Revamil. Source : laboratoire Melibiotech.

Le tulle imprégné Revamil est composé d'une compresse en polyacétate de cellulose à mailles serrées imprégnée de miel médical. Il est disponible aux formats 5x5cm (x10) (EAN : 8717438010441), 8x8cm (x7) (EAN 8717438010175) et 10x20cm (x5) (CIP 3401560408515 ; EAN : 8717438010397) en commande directe au laboratoire Melibiotech.

CONCLUSION.

L'analyse de la littérature scientifique sur l'usage du miel médical dans la cicatrisation permet de confirmer son intérêt dans la prise en charge des plaies aiguës et chroniques avec un intérêt particulier pour les soins des brûlures et du mal perforant plantaire d'origine veineuse du patient diabétique.

Ses propriétés font du miel un très bon allié tant dans l'environnement humide optimal d'une cicatrisation physiologique que pour la lutte contre les complications liées à la cicatrisation et notamment dans les douleurs, l'inflammation et les retards de cicatrisation dus aux surinfections.

L'absence de résistances aux propriétés antibactériennes du miel des principales bactéries responsables d'infections des plaies, couplée au pouvoir de déterision du miel en font également un allié de poids dans la prévention et le traitement des plaies infectées par les BMR et parfois même la seule alternative possible pour les soignants après échec des autres traitements.

La rétrospective des indications couplées aux dispositifs médicaux existant permet d'établir des tableaux récapitulatifs de l'usage des spécialités selon le type de plaie et le stade de cicatrisation. Il est intéressant de noter que les soins par le miel couvrent la quasi-totalité des plaies : superficielles ou profondes, infectées ou non, à l'exception des escarres de stade 2 et des ulcères d'origine artérielle. C'est au niveau du stade de cicatrisation de la plaie que les différentes spécialités vont jouer un rôle distinct.

Pansements au miel indiqués selon le type de plaie.		
Plaies superficielles (brûlures du 1^{er} et 2^e degrés non étendues, traumatiques ou chirurgicales)	Miel médical pur, Tulle, Patch, Hydrogel, Alginate.	+/- pansement secondaire
Brûlures 2^e 3^e degrés	Miel médical pur	+/- Tulle, Hydrogel ou Alginate +/- Autre pansement moderne +/- Pansement secondaire
Gerçures et crevasses	Melicare ®	
Plaies profondes	Miel médical pur + Alginate mèche	+/- Tulle, Patch, Hydrogel ou Alginate +/- Pansement secondaire
Escarres de stade 1, 3 et 4	Miel médical pur	+/- Tulle, patch, hydrogel, alginate +/- Pansement secondaire
Escarres de stade 2	PAS D'INDICATION	
Ulcères artériels	PAS D'INDICATION	
Ulcères veineux	Miel médical pur, Hydrogel, Tulle, Patch	+/- Autre pansement moderne +/- Pansement secondaire
Mal perforant plantaire	Miel médical pur, Hydrogel, Tulle, Patch	+/- Pansement secondaire
Plaies infectées	Miel médical pur, Tulle, Patch,	

Tableau 7 : Récapitulatif des indications des pansements au miel thérapeutique.

Plaies aiguës et chroniques au stade de :					
	Colonisation/infection	Nécrose	Fibrine	Bourgeonnement	Epidermisation
Melectis® Revamil®	**	****	****	**	*
Melectis®D	****	****	****	*	*
Melectis®G	*	**	**	****	**
Melectis® E					****
Medihoney® miel médical antibactérien	****	*****	****		
Medihoney® HSC, Urgo® hydrogel miel			****	**	**
Revamil® tulle Medihoney® tulle	****				
Patch miel antibactérien	****		*****	**	
Alginate Medihoney®	****	****	****		

Tableau 8 : Choix du pansement au miel thérapeutique suivant le stade de la plaie.

Bien qu'il soit de plus en plus répandu dans le milieu hospitalier, il est encore rare, à l'officine et en médecine de ville en général, de voir des prescriptions de miel thérapeutique. L'absence de remboursement par la sécurité sociale est un frein à son utilisation puisque, bien que coûtant moins cher que la plupart des pansements modernes, le coût pour le patient augmente¹⁶³.

En France, la CNEDiMTS est chargée d'émettre des avis sur l'intérêt du remboursement des dispositifs médicaux en analysant des données cliniques fournies par le fabricant et le service médical attendu/rendu. Si celui-ci est jugé suffisant le produit sera inscrit sur la LPPR.¹⁶⁴

En 2015, après une demande de prise en charge par l'assurance maladie du miel médical Medihoney® par le laboratoire Derma Science Europe LTD, Le dossier proposé comportait 14 études autour du miel médical, dont une seule fut retenue pour l'indication proposée portant sur seulement 40 patients. L'avis rendu par la CNEDiMETs fait alors état d'une amélioration du service rendu jugée insuffisante par rapport aux dispositifs médicaux déjà existant.¹⁶⁵

Depuis cette décision, de nouvelles études continuent de démontrer l'intérêt du miel dans la prise en charge des plaies aiguës et chroniques, d'autant plus en prenant en compte l'émergence des BMR et dans un contexte de difficultés économiques pour la sécurité sociale.

Actuellement en Lorraine, au CHU de Limoges et de Bordeaux ou encore à la Clinique de l'Europe de Rouen, plusieurs services hospitaliers utilisent déjà du miel médical dans la cicatrisation des plaies depuis plusieurs années avec de très bons résultats.

En 2017, à la suite d'une étude d'un an sur la faisabilité des pansements au miel thérapeutique en extrahospitalier, le docteur Tisserain conclut que les prises en charge des plaies par les pansements au miel « sont techniquement faisables par leur rapidité de réalisation vérifiée en minutes et leur facilité d'exécution ressentie par l'équipe soignante », et ce malgré une charge de travail supplémentaire du fait des changes de pansements plus fréquents. « Par son efficacité, sa tolérance, ses avantages financiers et sa facilité de réalisation, le miel apparaît alors comme une excellente alternative à la cicatrisation des plaies.»¹⁶⁶

Compte-tenu de son efficacité comparable aux pansements classiques pour le traitement des plaies, de son coût modéré et de son efficacité dans la prévention et la lutte contre l'émergence des BMR, et malgré la réticence du corps médical, des patients, du lobby pharmaceutiques, il paraît important de continuer à se pencher sur la faisabilité des pansements au miel médical à l'hôpital et en médecine de ville et de renouveler les demandes d'inscription à la LPPR.

Par ailleurs, le miel médical ne pouvant être obtenu autrement que par le travail en amont des abeilles, il est indispensable au vu du contexte environnemental actuel de préserver leur cadre de vie qu'est la nature.

ANNEXES

Annexe 1 : Bonne pratique d'utilisation de Revamil Gel

Comment soigner avec le miel médical Revamil®

- Nettoyer la plaie à l'eau et au savon.
Retirer la fibrine prête à se décoller



- Appliquer 2 à 3 mm de miel dans le lit de la plaie jusqu'aux berges de la plaie



- Poser une compresse de gaze (si plaie exsudative choisir une compresse d'alginate)



- Terminer le soin par la pose d'un bandage de contention



Nos recommandations :
Avant d'envisager de soigner votre plaie chronique au miel médical parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier(ère).
Toute plaie chronique nécessite un avis médical.
Notre produit Revamil miel médical est un dispositif médical, il n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale.
N'hésitez pas à nous appeler pour tout besoin d'information au 02 96 69 25 00, notre pharmacien vous conseillera.

Annexe 2 : Bonne pratique d'utilisation de Revamil Tulle.



1. Nettoyer la plaie à l'eau et du savon au sérum physiologique si besoin.



2. Appliquer la compresse directement sur la zone concernée.

Recouvrir d'une compresse de gaze ou non tissée.



3. Maintenir la compresse par une bande, un filet ou un jersey tubulure



4. Retirer la compresse et la remplacer tous les deux jours pendant 6 à 8 jours.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Krir et al., « Profil bactériologique et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant sept ans ».
- ² Descottes, « Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années ».
- ³ Bruneau et al., *Le traité rustica de l'apiculture*.
- ⁴ Universalis, « APOÏDÉS »; Bruneau et al., *Le traité rustica de l'apiculture*.
- ⁵ Le Conte, « Traité Rustica de l'apiculture, ch 2 ».
- ⁶ Le Conte.
- ⁷ Le Conte.
- ⁸ Décret n° 2015-902 du 22 juillet 2015 relatif à l'étiquetage des variétés de miel.
- ⁹ « Miel »; « Planetoscope - Statistiques : Consommation de miel en France »; Bruneau et al., *Le traité rustica de l'apiculture*.
- ¹⁰ « AgriData n°11 La production et la consommation de miel en France et dans le monde ».
- ¹¹ « Planetoscope - Statistiques : Consommation de miel en France ».
- ¹² Bruneau et al., *Le traité rustica de l'apiculture*.
- ¹³ Bruneau et al.
- ¹⁴ Bruneau et al.
- ¹⁵ Dréno, « Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes »,.
- ¹⁶ Universalis, « PEAU ».
- ¹⁷ « L'épiderme ».
- ¹⁸ Steinhilber et Marek, « The Proteins Elafin, Filaggrin, Keratin Intermediate Filaments, Loricrin, and Small Proline-Rich Proteins 1 and 2 Are Isodipeptide Cross-Linked Components of the Human Epidermal Cornified Cell Envelope »; Candi, Schmidt, et Melino, « The Cornified Envelope ».
- ¹⁹ « cellule de Langerhans/cellules de Langerhans - [Biologie de la peau] ».
- ²⁰ Démarchez, « La cellule de Merkel ».
- ²¹ Démarchez, « La jonction dermo-épidermique ».
- ²² « Le derme »; Ellero-Simatos, « L'hypoderme ».
- ²³ Munger et Ide, « The Structure and Function of Cutaneous Sensory Receptors ».
- ²⁴ Schepers et Ringkamp, « Thermoreceptors and Thermosensitive Afferents ».
- ²⁵ Flynn et al., « Peptide-Binding Specificity of the Molecular Chaperone BiP »; Mrowka et Reuter, « Thermoregulation »; Sessler, « Temperature Monitoring and Perioperative Thermoregulation ».
- ²⁶ WRIGHT, « Physiologie médicale 2012 - broché - Chrystelle Sanlaville, SUSAN BARMAN, KIM BARRETT - Achat Livre | fnac ».
- ²⁷ Mrowka et Reuter, « Thermoregulation »; Mrowka et Reuter; Sommet, « La thermorégulation ».
- ²⁸ Barrow et Clark, « Heat-Related Illnesses »; Mrowka et Reuter, « Thermoregulation ».
- ²⁹ Munger et Ide, « The Structure and Function of Cutaneous Sensory Receptors ».
- ³⁰ Bouchama et Knochel, « Heat Stroke ».
- ³¹ Vodovar et al., « Drug Fever ».
- ³² Pendaries et al., « In a Three-Dimensional Reconstructed Human Epidermis Filaggrin-2 Is Essential for Proper Cornification ».
- ³³ Madison, « Barrier Function of the Skin ».
- ³⁴ Bouwstra et al., « Phase Behavior of Lipid Mixtures Based on Human Ceramides ».
- ³⁵ van Smeden et al., « The Important Role of Stratum Corneum Lipids for the Cutaneous Barrier Function »; Feingold et Elias, « Role of Lipids in the Formation and Maintenance of the Cutaneous Permeability Barrier »; Ponc et al., « Barrier Function in Reconstructed Epidermis and Its Resemblance to Native Human Skin ».
- ³⁶ Kirschner et Brandner, « Barriers and More ».
- ³⁷ Rawlings et Matts, « Stratum Corneum Moisturization at the Molecular Level ».
- ³⁸ Vermeij, Alia, et Backendorf, « ROS Quenching Potential of the Epidermal Cornified Cell Envelope ».
- ³⁹ Schröder, « Antimicrobial Peptides in Healthy Skin and Atopic Dermatitis ».
- ⁴⁰ Gläser et al., « The Antimicrobial Protein Psoriasin (S100A7) Is Upregulated in Atopic Dermatitis and after Experimental Skin Barrier Disruption ».
- ⁴¹ Ahrens et al., « Mechanical and Metabolic Injury to the Skin Barrier Leads to Increased Expression of Murine β -Defensin-1, -3, and -14 ».
- ⁴² Schröder, « Antimicrobial Peptides in Healthy Skin and Atopic Dermatitis ».
- ⁴³ « Plaies - symptômes, causes, traitements et prévention ».
- ⁴⁴ « pansements_synthese_rapport.pdf ».
- ⁴⁵ Touze et Robert, « LA CICATRISATION ET LA CICATRICE. »; Masson, « Physiologie de la

cicatrisation cutanée ».

⁴⁶ Philandrianos et al., « Les cicatrices chéloïdes (première partie) ».

⁴⁷ Philandrianos et al.

⁴⁸ Bell et al., « Pruritus in Burns »; « Les Cicatrices Retractiles Post-Brulures Du Membre Inferieur Chez L'Enfant - PMC ».

⁴⁹ Senet et Raynaud-Simon, « Cicatrisation »; « Retards de cicatrisation de plaies ».

⁵⁰ Baraket et al., « Facteurs thérapeutiques affectant la cicatrisation au cours des gangrènes du périnée ».

⁵¹ Ghezala et Feriani, « La fasciite nécrosante post opératoire »; Baraket et al., « Facteurs thérapeutiques affectant la cicatrisation au cours des gangrènes du périnée »; Abid et al., « L'érysipèle sur cicatrice post opératoire en traumatologie »; Sawadogo et al., « Les suppurations pariétales post-cesariennes au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo, Burkina-Faso ».

⁵² Krir et al., « Profil bactériologique et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant sept ans ».

⁵³ Senet et Raynaud-Simon, « Cicatrisation ».

⁵⁴ « argumentaire_denutrition_pa_10_nov_2021_v2.pdf ».

⁵⁵ « Retards de cicatrisation de plaies ».

⁵⁶ Masson, « Retentissement de la pathologie vasculaire sur la cicatrisation ».

⁵⁷ Djibril et al., « Pied diabétique ».

⁵⁸ « Retards de cicatrisation de plaies ».

⁵⁹ Larousse, « Définitions ».

⁶⁰ Longeard, « Du miel pour mon conseil »; « Les bienfaits du miel de Manuka Medihoney® ».

⁶¹ Re-Belle, « Histoire des usages médicaux du miel ».

⁶² Descottes, « Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années ».

⁶³ Couquet, Desmoulière, et Rigal, « Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel ».

⁶⁴ Mandal et Mandal, « Honey ».

⁶⁵ Kwakman et al., « How Honey Kills Bacteria ».

⁶⁶ Canivenc-Lavier et al., « Comparative Effects of Flavonoids and Model Inducers on Drug-Metabolizing Enzymes in Rat Liver ».

⁶⁷ Loots et al., « Differences in Cellular Infiltrate and Extracellular Matrix of Chronic Diabetic and Venous Ulcers Versus Acute Wounds ».

⁶⁸ Virmani et al., « Aberrant Methylation of TMS1 in Small Cell, Non Small Cell Lung Cancer and Breast Cancer ».

⁶⁹ Melibiotech, « Revamil ».

⁷⁰ Molan, « Potential of Honey in the Treatment of Wounds and Burns »; Molan et Rhodes, « Honey ».

⁷¹ W. van Eijk et O. Groenhardt, « Revamil-ClinicaltestingwithRevamilon80patients.pdf ».

⁷² M.W.H.M. Roovers et I. Boersma, « The treatment of atopic eczema with Dermagiq Skin® ointment ».

⁷³ Henriques et al., « The Effect of Manuka Honey on the Structure of Pseudomonas Aeruginosa ».

⁷⁴ Cooper, Molan, et Harding, « Antibacterial Activity of Honey against Strains of Staphylococcus Aureus from Infected Wounds ».

⁷⁵ Sojka et al., « Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-1 on multispecies wound biofilm ».

⁷⁶ W. van Eijk et O. Groenhardt, « Revamil-ClinicaltestingwithRevamilon80patients.pdf ».

⁷⁷ Sojka et al., « Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-1 on multispecies wound biofilm ».

⁷⁸ W. van Eijk et O. Groenhardt, « Revamil-ClinicaltestingwithRevamilon80patients.pdf ».

⁷⁹ Molan et Rhodes, « Honey ».

⁸⁰ Basualdo et al., « Comparison of the Antibacterial Activity of Honey from Different Provenance against Bacteria Usually Isolated from Skin Wounds ».

⁸¹ Sojka et al., « Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-1 on multispecies wound biofilm ».

⁸² Mandal et Mandal, « Honey ».

⁸³ Kwakman et al., « Medical-Grade Honey Kills Antibiotic-Resistant Bacteria in Vitro and Eradicates Skin Colonization ».

⁸⁴ Zhu et al., « Hydrogen Peroxide ».

⁸⁵ Finnegan et al., « Mode of Action of Hydrogen Peroxide and Other Oxidizing Agents ».

⁸⁶ Migdal et Serres, « Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant ».

⁸⁷ W. van Eijk et O. Groenhardt, « Revamil-ClinicaltestingwithRevamilon80patients.pdf ».

⁸⁸ Bucekova et al., « Honeybee Glucose Oxidase—Its Expression in Honeybee Workers and Comparative Analyses of Its Content and H₂O₂-Mediated Antibacterial Activity in Natural Honeys ».

⁸⁹ Cooper, Molan, et Harding, « Antibacterial Activity of Honey against Strains of Staphylococcus Aureus ».

from Infected Wounds ».

⁹⁰ W. van Eijk et O. Groenhart, « Revamil-ClinicaltestingwithRevamilon80patients.pdf ».

⁹¹ Al-Waili et al., « Honey and Microbial Infections ».

⁹² Mavric et al., « Identification and Quantification of Methylglyoxal as the Dominant Antibacterial Constituent of Manuka (*Leptospermum Scoparium*) Honeys from New Zealand ».

⁹³ Kwakman et al., « How Honey Kills Bacteria ».

⁹⁴ Jervis-Bardy et al., « Methylglyoxal-Infused Honey Mimics the Anti-Staphylococcus Aureus Biofilm Activity of Manuka Honey ».

⁹⁵ Majtan, « Methylglyoxal-a Potential Risk Factor of Manuka Honey in Healing of Diabetic Ulcers ».

⁹⁶ van Kilsdonk et al., « The Effects of Human Beta-Defensins on Skin Cells in Vitro ».

⁹⁷ Sojka et al., « Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-1 on multispecies wound biofilm ».

⁹⁸ Kwakman et al., « How Honey Kills Bacteria ».

⁹⁹ Sojka et al., « Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-1 on multispecies wound biofilm ».

¹⁰⁰ Majtan et al., « Methylglyoxal-Induced Modifications of Significant Honeybee Proteinous Components in Manuka Honey ».

¹⁰¹ Couquet, Desmoulière, et Rigal, « Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel ».

¹⁰² LECHAUX, « TAP_Le_Miel_et_la_cicatrisation_des_plaies_Dct_Lechoux.pdf ».

¹⁰³ Marcet, « La cicatrisation des brûlures par le miel ».

¹⁰⁴ Bucekova et al., « Honeybee Glucose Oxidase—Its Expression in Honeybee Workers and Comparative Analyses of Its Content and H₂O₂-Mediated Antibacterial Activity in Natural Honeys ».

¹⁰⁵ W. van Eijk et O. Groenhart, « Revamil-ClinicaltestingwithRevamilon80patients.pdf ».

¹⁰⁶ Migdal et Serres, « Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant ».

¹⁰⁷ « Les bienfaits du miel de Manuka Medihoney® ».

¹⁰⁸ « Comb Irradiation Has Limited, Interactive Effects on Colony Performance or Pathogens in Bees, *Varroa destructor* and Wax Based on Two Honey Bee Stocks - PMC ».

¹⁰⁹ Postmes, van den Bogaard, et Hazen, « The Sterilization of Honey with Cobalt 60 Gamma Radiation ».

¹¹⁰ M. Simone-Finstrom, K. Aronstein, et Goblirsch, « Gamma irradiation inactivates honey bee fungal, microsporidian, and viral pathogens and parasites ».

¹¹¹ LECHAUX, « TAP_Le_Miel_et_la_cicatrisation_des_plaies_Dct_Lechoux.pdf ».

¹¹² John W. Austin, « Le miel et le botulisme infantile (2001) ».

¹¹³ Descottes, « Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années | SpringerLink ».

¹¹⁴ LECHAUX, « TAP_Le_Miel_et_la_cicatrisation_des_plaies_Dct_Lechoux.pdf ».

¹¹⁵ « Laboratoire Melipharm - l'innovation avec le miel médical ».

¹¹⁶ « Les bienfaits du miel de Manuka Medihoney® ».

¹¹⁷ Melibiotech, « Revamil ».

¹¹⁸ Descottes, « Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années | SpringerLink »; LECHAUX, « TAP_Le_Miel_et_la_cicatrisation_des_plaies_Dct_Lechoux.pdf ».

¹¹⁹ Descottes, « Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années | SpringerLink ».

¹²⁰ LECHAUX, « TAP_Le_Miel_et_la_cicatrisation_des_plaies_Dct_Lechoux.pdf ».

¹²¹ LECHAUX.

¹²² « Définition de brûlure - Encyclopædia Universalis ».

¹²³ « Différents degrés - Brûlure ».

¹²⁴ Descottes, « Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années | SpringerLink ».

¹²⁵ Molan, « Potential of Honey in the Treatment of Wounds and Burns ».

¹²⁶ Al-Waili, Salom, et Al-Ghamdi, « Honey for Wound Healing, Ulcers, and Burns; Data Supporting Its Use in Clinical Practice ».

¹²⁷ Nasir et al., « Antibacterial Properties of Tualang Honey and Its Effect in Burn Wound Management ».

¹²⁸ Abid et al., « L'érysipèle sur cicatrice post opératoire en traumatologie ».

¹²⁹ Larousse, « crevasse - LAROUSSE ».

¹³⁰ Melibiotech, « Revamil ».

¹³¹ Robson, Dodd, et Thomas, « Standardized Antibacterial Honey (Medihoney™) with Standard Therapy in Wound Care ».

¹³² LECHAUX, « TAP_Le_Miel_et_la_cicatrisation_des_plaies_Dct_Lechoux.pdf ».

¹³³ Khan et Naqvi, « Antiseptics, Iodine, Povidone Iodine and Traumatic Wound Cleansing ».

¹³⁴ « Melibiotech. Le miel qui soigne ».

¹³⁵ O'Brien, « Plaies cancéreuses ».

¹³⁶ « escarre - LAROUSSE ».

¹³⁷ LECHAUX, « TAP_Le_Miel_et_la_cicatrisation_des_plaies_Dct_Lechoux.pdf ».

-
- ¹³⁸ LECHAUX.
- ¹³⁹ Saha et al., « The Role of Honey in Healing of Bedsores in Cancer Patients ».
- ¹⁴⁰ « Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement ».
- ¹⁴¹ « Preventing venous ulcer recurrence ».
- ¹⁴² Salem et al., « Ulcère de jambe récidivant et surinfecté au cours de la maladie de Behçet ».
- ¹⁴³ « Preventing venous ulcer recurrence ».
- ¹⁴⁴ Al-Waili, Salom, et Al-Ghamdi, « Honey for Wound Healing, Ulcers, and Burns; Data Supporting Its Use in Clinical Practice ».
- ¹⁴⁵ Almasaudi et al., « Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Antiulcer Potential of Manuka Honey against Gastric Ulcer in Rats ».
- ¹⁴⁶ Larousse, « mal perforant plantaire - LAROUSSE ».
- ¹⁴⁷ Surahio et al., « Role of Honey in Wound Dressing in Diabetic Foot Ulcer ».
- ¹⁴⁸ Moghazy et al., « The Clinical and Cost Effectiveness of Bee Honey Dressing in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers ».
- ¹⁴⁹ Wang et al., « Effectiveness of Honey Dressing in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers ».
- ¹⁵⁰ Anastasiou et al., « Therapeutic Properties of Honey for the Management of Wounds; Is There a Role in the Armamentarium of Diabetic Foot Ulcer Treatment? »
- ¹⁵¹ Eddy, Gideonsen, et Mack, « Practical Considerations of Using Topical Honey for Neuropathic Diabetic Foot Ulcers ».
- ¹⁵² Salem et al., « Ulcère de jambe récidivant et surinfecté au cours de la maladie de Behçet »; Cooper, Molan, et Harding, « Antibacterial Activity of Honey against Strains of Staphylococcus Aureus from Infected Wounds ».
- ¹⁵³ Melibiotech, « Revamil »; « Les bienfaits du miel de Manuka Medihoney® »; Tisserant, « Faisabilité des pansements au miel en milieu extrahospitalier: étude sur un an en EHPAD ».
- ¹⁵⁴ LECHAUX, « TAP_Le_Miel_et_la_cicatrisation_des_plaies_Dct_Lechaux.pdf ».
- ¹⁵⁵ Melibiotech, « Revamil »; « Les bienfaits du miel de Manuka Medihoney® ».
- ¹⁵⁶ « Dispositifs Médicaux - e-Pansement ».
- ¹⁵⁷ Melibiotech, « Revamil ».
- ¹⁵⁸ « REVAMIL pans imprégné Miel - Parapharmacie ».
- ¹⁵⁹ « Laboratoire Melipharm - l'innovation avec le miel médical ».
- ¹⁶⁰ « Pansements Cicatrisants Miel ».
- ¹⁶¹ « Accueil - Base de données publique des médicaments ».
- ¹⁶² « Dispositifs Médicaux - e-Pansement ».
- ¹⁶³ Tisserant, « Faisabilité des pansements au miel en milieu extrahospitalier: étude sur un an en EHPAD ».
- ¹⁶⁴ Motte et Paubel, « Accès au remboursement des pansements en France de 2007 à 2016 ».
- ¹⁶⁵ CNEDiMTS, « CEPP avis CNEDiMTS sur Medihoney ».
- ¹⁶⁶ CNEDiMTS.

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

VILLERS Agathe

Le miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques.

Th. D. Pharm., Rouen, 2023, 115 p.

RESUME

Le miel est historiquement présent dans une grande partie de la littérature médicale, des pharmacopées et des recettes de « simples » et de « remèdes », notamment dans les soins des plaies afin de favoriser la cicatrisation, partout dans le monde.

Cependant, au cours du XX^{ème} siècle, il a disparu des protocoles de pris en charge des plaies en Occident, au profit des pansements modernes et des traitements antiseptiques et antibiotiques, jugés plus adaptés et plus efficaces.

A la fin du XX^{ème} siècle, certains médecins sont revenus vers le miel pour aider à cicatriser des plaies en milieu hospitalier, exploitant à la fois ses qualités cicatrisantes et sa propension à réduire les risques liés aux bactéries multirésistantes. Ces professionnels ont mené différentes expérimentations permettant de déterminer le mécanisme d'action, les indications et les limites du miel thérapeutique dans la cicatrisation. Elles révèlent notamment une efficacité du miel sur la quasi-totalité des types de plaies, à l'exception des escarres de type 2 et des ulcères d'origine artérielle.

L'état des lieux de la littérature scientifique du miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques permet de réaliser une synthèse des indications, des protocoles de soin et des spécialités disponibles, afin d'en faire un document accessible aux professionnels de santé.

MOTS CLES : Miel – Cicatrisation – Plaies aiguës – Plaies chroniques – Pansements au miel

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, Maître de Conférences- Praticien hospitalier

Membres : Mme ROMBAUT Lisa, Docteur en pharmacie

Mr LEGUILLON Romain, Assistant Hospitalo-universitaire

DATE DE SOUTENANCE : 5 janvier 2023