



HAL
open science

Le miel à usage médical : utilisation en milieu hospitalier

Ali Hassan

► **To cite this version:**

Ali Hassan. Le miel à usage médical : utilisation en milieu hospitalier. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04495584

HAL Id: dumas-04495584

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04495584>

Submitted on 8 Mar 2024

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année 2023

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 04/12/2023
par Ali Hassan

LE MIEL A USAGE MEDICAL : UTILISATION EN MILIEU HOSPITALIER

Directeur de thèse : Pr Valérie SAUTOU, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, UFR
Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président : Dr Lise BERNARD

Maitre de Conférences-Praticien Hospitalier,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : Dr Philip CHENNELL

Maître de Conférences-Praticien Hospitalier,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Dr Sandrine BAGEL

Pharmacien Praticien Hospitalier,
CHU de Clermont-Ferrand

Dr Mireille JOUANNET

Pharmacien Praticien Hospitalier,
CHU de Clermont-Ferrand

Dr Mathieu WASIAK

Pharmacien Praticien Hospitalier,
CHU de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2023

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 04/12/2023
par
Ali Hassan

LE MIEL A USAGE MEDICAL : UTILISATION EN MILIEU HOSPITALIER

Directeur de thèse : Pr Valérie SAUTOU, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, UFR
Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président : Dr Lise BERNARD

Maitre de Conférences-Praticien Hospitalier,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : Dr Philip CHENNELL

Maître de Conférences-Praticien Hospitalier,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Dr Sandrine BAGEL

Pharmacien Praticien Hospitalier,
CHU de Clermont-Ferrand

Dr Mireille JOUANNET

Pharmacien Praticien Hospitalier,
CHU de Clermont-Ferrand

Dr Mathieu WASIAK

Pharmacien Praticien Hospitalier,
CHU de Clermont-Ferrand

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Lise Bernard,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Valérie Sautou,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse. Merci d'avoir accepté que je puisse travailler sur ce projet qui me tenait à cœur et de m'avoir fait confiance pour sa réalisation. Merci pour vos conseils, votre aide et vos idées prodigués tout au long de cette année sans lesquels ce travail n'aurait pas pu aboutir. Merci également de m'avoir aidé dans la réalisation du projet de FST, sans vous cela n'aurait jamais été possible. Merci infiniment pour tout cela. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime, de mon respect et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Philip Chennell,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci également pour vos conseils prodigués au cours de la réalisation de ce travail.

A Madame le Docteur Sandrine Bagel,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et pour les conseils prodigués au cours de sa réalisation. Je vous suis très reconnaissant pour le semestre passé à vos côtés, pour les nombreuses choses que j'ai pu apprendre et pour les moments agréables au quotidien.

A Madame le Docteur Mireille Jouannet,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de m'avoir encadré au cours de mon semestre passé en pharmacotechnie et pour les nombreuses choses que j'ai pu y apprendre.

A Monsieur le Docteur Mathieu Wasiak,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour toutes les choses apprises au cours de mon semestre en pharmacotechnie et pour toute l'aide que tu m'as donné depuis mon arrivée à la pharmacie.

A ma grand-mère, qui a toujours cru en moi. Nous pensons fort à toi et j'ose espérer que ce travail t'aurai rendu fier.

A mes parents, ce travail vous est dédié.

A ma mère, merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis toujours, pour ton sourire, ta patience, ton aide et ta gentillesse. Sans toi je n'y serai jamais arrivé. Je suis content d'avoir réussi à te convaincre de l'intérêt de ce travail et j'espère qu'il te rendra fier.

A mon père, merci pour toute ta patience et toute l'aide que tu m'as apporté dans les moments plus difficiles de mon parcours. Sans ton soutien, je ne serai pas interne en pharmacie. Merci pour tout. J'espère que ce travail te rendra fier.

A mon petit frère, la joie de vivre de notre famille. Merci pour ta patience et ta présence pendant cette année.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	10
PARTIE I. Le miel : composition, propriétés, utilisation médicale	12
I. Le miel : composition et propriétés	13
1. La fabrication et la récolte du miel	13
1.1 La fabrique du miel par les abeilles	13
1.2 Récolte par l'apiculteur	14
2. Composition chimique du miel	18
2.1. Les sucres	18
2.2. L'eau.....	19
2.3. Les protéines	19
2.4. Les acides aminés.....	19
2.5. Les acides	20
2.6. Les minéraux.....	20
2.7. Les vitamines	20
2.8. Les composés phénoliques.....	20
2.9. Les autres composés chimiques	21
2.10. Les microorganismes	21
2.11. Les composés potentiellement toxiques.....	22
2.11.1. Clostridium botulinum	22
2.11.2. Alcaloïdes et grayanotoxines.....	23
2.12. Les résidus de pesticides, d'antibiotiques et les métaux lourds	23
3. Propriétés physiques du miel	24
3.1. L'activité hydrique	24
3.2. La viscosité et la fluidité	24
3.3. La cristallisation.....	25
3.4. La densité	25
3.5. L'hygroscopicité.....	25
3.6. La conductivité électrique	25
3.7. La couleur	25
3.8. La rotation optique	26
3.9. L'acidité.....	26
4. Propriétés d'intérêt thérapeutique	26
4.1. Propriétés antimicrobiennes	26
4.1.1. Activité peroxydase.....	26
4.1.2. Activité non peroxydase.....	27
4.2. Propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires	28
4.3. Propriétés anti-oxydantes	29
4.4. Propriétés cicatrisantes.....	29
4.4.1. La phase d'hémostase	29
4.4.2. La phase inflammatoire.....	30
4.4.3. La phase de prolifération.....	30
4.4.4. La phase de remodelage	31
4.4.5. L'action cicatrisante du miel	31
II. Le marché du miel en France	33
1. La production et la consommation de miel en France	33
2. Les produits à usage médical disponibles sur le marché	37
2.1. Laboratoire Melipharm	37
2.2. Laboratoire Melibiotech.....	37
2.3. Laboratoire DermaSciences	37
2.4 Laboratoire Urgo.....	38
III. Le miel à usage médical : indications et axes de recherche thérapeutique	43

1. Les principales indications du miel.....	43
1.1. Cicatrisation des plaies.....	43
1.1.1 Brûlures du 1 ^{er} et du 2 ^{ème} degré.....	43
1.1.2 Plaies opératoires	44
1.1.3. Fixation des greffes cutanées	45
1.1.4. Plaies du pied diabétique.....	46
1.1.5. Ulcères veineux des membres inférieurs	46
1.1.6. Escarres	46
1.1.7 Limites des données sur le miel à usage cicatrisant.....	47
1.2. Prévention des infections sur cathéters	47
1.3. Intubations oro-trachéales	48
1.4. Candidoses locales	49
1.5. Poussées herpétiques.....	50
1.6. Mucites chimio et radio-induites.....	51
1.7. Gastro-entérites infantiles	52
1.8. Pathologies ophtalmologiques	53
2. Les recherches en cours	55
2.1. Maladies cardiovasculaires	55
2.2. Cancers.....	56
2.3. Pathologies dermatologiques	57
2.4 Adhésions post-opératoires	58
3. Les expériences dans les hôpitaux français.....	60
3.1. Expérience au CHU de Limoges (176)	60
3.2. Expérience au CHU de Bordeaux (177)	62
3.3. Expérience au CHU de Toulouse (178)	62
3.4. Expérience à l'Institut Gustave Roussy (179).....	62
3.5. Expérience à l'EHPAD Ozanam (Chéniménil).....	63
4. Les effets indésirables du miel.....	64
IV. Aspects réglementaires	65
1. Les normes alimentaires pour le miel	65
1.1. Le <i>Codex Alimentarius</i>	65
1.2 La législation française	68
1.3 Autres normes alimentaires recommandées pour le miel.....	68
2. Les normes pharmaceutiques	69
2.1. Pharmacopée Française.....	69
2.2. Pharmacopée Européenne	70
3. Comparaison des normes de qualité alimentaire et pharmaceutique	71
3.1. Définition du miel	71
3.2. Teneur en sucres	71
3.3. Teneur en eau	72
3.4. Teneur en matière insoluble dans l'eau	72
3.5. Acidité libre.....	72
3.6. Teneur en HMF	73
3.7. Activité enzymatique.....	73
3.8. Conductivité électrique	73
3.9. Teneur en chlorures et en sulfates	74
4. Qualité requise pour les formes pharmaceutiques d'intérêt.....	76
4.1 Forme pharmaceutique pour application cutanée	77
4.2 Forme pharmaceutique pour usage oral	77
Partie II. Etude de pertinence et de faisabilité d'un circuit pharmaceutique de miel pour usage médical au CHU de Clermont-Ferrand	79
I. Préambule : intérêt d'un circuit court	80
II. Les indications relevant d'un intérêt pour le CHU.....	82
III. Statut réglementaire du miel à usage médical.....	83

1. Produits pharmaceutiques ou alimentaires ?	83
2. Statut réglementaire du miel acheté auprès de l'apiculteur et pour utilisation sur le patient	84
IV. Marchés et fournisseurs.....	87
1. Quantification du besoin	87
2. Critères à prendre en compte dans le cahier des charges	88
3. Variétés de miels retenus pour une utilisation médicale au CHU de Clermont-Ferrand	89
4. Disponibilité de fournisseurs dans le Puy-de-Dôme.....	90
5. Choix de la procédure de marché adaptée	90
V. Contrôles à effectuer lors de la réception au sein de la PUI.....	91
1. Contrôles de l'étiquetage et des documents fournis lors de la réception	91
2. Contrôles microbiologiques	92
2.1 Cas du miel destiné à la voie orale.....	92
2.2 Cas du miel destiné à la voie cutanée	92
3. Contrôles physico-chimiques des MPUP.....	92
3.1 Contrôles à effectuer	92
2.2 Coût des contrôles	92
VI. Réception et reconditionnement	97
1. Conditions de stockage	97
2. Contenants à utiliser et reconditionnement.....	97
3. Date limite d'utilisation	98
3.1 Date limite d'utilisation du miel destiné à la voie orale	98
3.2 Date limite d'utilisation du miel destiné à la voie cutanée	98
4. Etiquetage de la préparation finie	98
VII. Délivrance au service	99
VIII. Faisabilité du circuit.....	100
Conclusion	102
Références bibliographiques	103
Annexe I : Protocole de pansement au miel au CHU de Limoges.....	118
Annexe II : <i>Le Codex Alimentarius</i>	120
Annexe III : monographie spécifique du miel (Pharmacopée Européenne 11 ^{ème} édition).....	125

Liste des Figures et des Tableaux

Figure 1 Nombre de publications sur PubMed selon les mots clés "Honey for medical use" de 1930 à 2023.....	10
Figure 2 Cadre d'une ruche recouverte de cire indiquant à l'apiculteur que la récolte du miel peut avoir lieu (12).....	15
Figure 3 Apiculteur procédant à l'enfumage de la ruche afin de pouvoir procéder à sa récolte (13). 15	
Figure 4 Désoperculation des cadres à l'aide d'un couteau à désoperculer (14).....	16
Figure 5 Extracteur dans lequel les cadres désoperculés sont déposés (15).....	16
Figure 6 Filtration du miel (10).....	17
Figure 7 Maturation du miel après filtration. A gauche est représenté un maturateur en acier inox. A droite est représenté l'écume formée d'impuretés à la fin de la maturation (16,10).....	18
Figure 8 Production de H ₂ O ₂ et d'acide gluconique selon la réaction catalysée par la glucose oxydase.....	19
Figure 9 Recommandations de l'ITSAP relatives à la prévention du risque de contamination du miel par des spores de Clostridium Botulinum (43).....	22
Figure 10 Le marché du miel en France entre 2017 et 2021. Sont représentés le tonnage récolté en France, le tonnage commercialisé en France, le tonnage importé et le disponible apparent (89).....	34
Figure 11 Répartition de la production de miel en France par miellée et par région en 2021. A gauche est représentée la miellée la plus produite par région. A droite est représentée la proportion des miels les plus produits en France (89).....	34
Figure 12 Production de miel en tonne en France en 2020 et 2021. Sont représentés le total de miel produit en 2020 et 2021 ainsi que la production par région (84).....	35
Figure 13 Principales variétés de miel produites dans la région Auvergne-Rhône-Alpes entre 2017 et 2022 (90).....	35
Figure 14 Répartition du nombre d'apiculteurs pour chaque département au sein de la région Auvergne-Rhône-Alpes (91).....	36
Figure 15 Répartition du nombre de ruches par département au sein de la région Auvergne-Rhône-Alpes en 2022 (91).....	36
Figure 16 Transformation du Dihydroxyacétone en Methylglyoxal (99).....	38
Figure 17 Evolution des tensions d'approvisionnement en médicaments en France entre 2014 et 2022 (191).....	81
Figure 18 Part de la production de médicaments réalisée en France (191).....	81
Figure 19 Evolution du rendement en miel des ruches de la région Auvergne-Rhône-Alpes depuis 2016 (216).....	89
Figure 20 Logigramme résumant le processus de réalisation des contrôles sur le miel lors de sa réception.....	96
Figure 21 Etiquette selon la trame disponible sur le site de l'ANSM pour les formes pharmaceutiques de miel pour application cutanée (197).....	99
Figure 22 Etiquette selon la trame disponible sur le site de l'ANSM pour les formes pharmaceutiques liquides de miel administrées par voie orale (202).....	99

Tableau 1 Représentation des différents dispositifs médicaux à base de miel disponibles sur le marché français.	39
Tableau 3 (suite) Tableau récapitulatif des différentes indications et axes de recherche thérapeutique du miel : indications et domaines d'intérêt, effets démontrés et limites des études	60
Tableau 4 : Le miel à usage médical dans des hôpitaux français : retour d'expériences et analyse des informations	64
Tableau 5 Principales normes de qualité recommandées par le Codex Alimentarius et méthodes analytiques correspondantes	67
Tableau 6 : Valeurs recommandées et méthodes analytiques correspondantes décrites par l'ICH	69
Tableau 7 Valeurs recommandées et méthodes analytiques pour le miel selon la monographie spécifique du miel dans la Pharmacopée Européenne 11ème édition.....	70
Tableau 8 Définition du miel selon les normes alimentaires (Codex Alimentarius et la législation française) et pharmaceutiques (Pharmacopée Européenne).....	71
Tableau 9 Comparaison des exigences de qualité du miel entre la Pharmacopée Européenne et les normes alimentaires	75
Tableau 10 Comparaison des méthodes d'analyses décrites pour déterminer la qualité des miels entre la Pharmacopée Européenne et les normes alimentaires	76
Tableau 11 Tableau résumant les principales indications du miel retenues et non retenues dans le contexte hospitalier	83
Tableau 12 Apiculteurs dans le département du Puy-de-Dôme. Sont renseignés le nom de l'entreprise, sa ville de localisation et la distance par rapport au CHU de Clermont-Ferrand. Liste extraite à partir de locavor.fr (217)	90
Tableau 13 Représentation du coût des réactifs et du matériel nécessaires à la réalisation des contrôles physico-chimiques.	95

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES : Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
a_w : Activité hydrique
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CSP : Code de la santé publique
COX : Cyclo-oxygénase
FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
HMF : Hydroxyméthylfurfural
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance
HSV : *Herpes Simplex Virus*
ICH : l'International Honey Commission
IGR : Institut Gustave Roussy
ITSAP : Institut Technique et Scientifique de l'Abeille et de la Pollinisation
LDL-c : Lipoprotéines de basse densité
MGO : Méthylglyoxal
MMP : Métalloprotéases matricielles
MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique
NR : Non renseigné
O₂ : Dioxygène
OCI : Ocular Comfort Index
OH : Alcool
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSDI : Ocular Surface Disease Index
p : Pression de vapeur d'eau du miel
p₀ : Pression de vapeur de l'eau pure
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PUI : Pharmacie à usage intérieur
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
SAND : Symptom Assesment in Dry Eye
SPEED : Standard Patient Evaluation of Eye Dryness
SRO : Solutés de Réhydratation Orale
TTC : Toutes Taxes Comprises
UE : Union Européenne
UFC : Unité Formant Colonie
UMF : Unique Manuka Factor
UV : Ultraviolet

Introduction

Les premières traces de la rencontre entre l'Homme et le miel ont été retrouvées sur des peintures rupestres datant de 6000 ans avant Jésus Christ (1).

Ses propriétés antimicrobiennes, antioxydantes, antiinflammatoires ou encore cicatrisantes (2) ont été utilisées à des fins thérapeutiques pendant plusieurs siècles (3). Le miel était en effet un composant majeur des remèdes de l'Égypte ancienne, de l'Antiquité gréco-romaine, des médecines traditionnelles chinoises et hindoues ou encore de la civilisation musulmane (2). Pendant la première guerre mondiale, l'armée russe y avait recours pour accélérer la cicatrisation des plaies et prévenir leur infection (4). En France, sous l'impulsion du Professeur Bernard Descottes, le miel a été utilisé au CHU de Limoges pendant de nombreuses années pour le traitement des plaies avec un taux de réussite >90% (5).

Longtemps abandonné par les médecins du fait du développement de la médecine moderne, et notamment de l'antibiothérapie (6), le miel connaît depuis quelques années un regain d'intérêt dans le domaine médicale (7), du fait de la nécessité de diminuer les dépenses de santé (8) et l'inquiétude générée par l'augmentation de l'antibiorésistance (9), augmentant exponentiellement le nombre d'études publiées sur le sujet (Figure 1).

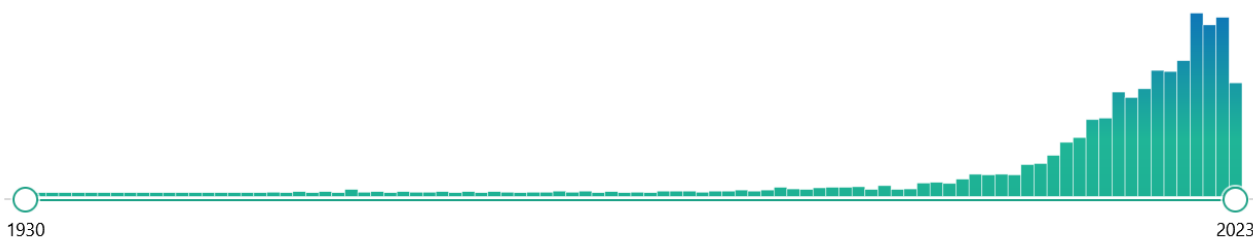


Figure 1 Nombre de publications sur PubMed selon les mots clés "Honey for medical use" de 1930 à 2023

La pharmacie à usage intérieur (PUI) du CHU de Clermont-Ferrand a reçu en décembre 2022 deux demandes de miel à usage médical émanant des services d'Urologie et de Réanimation. Se sont alors posées dans un premier temps les questions des indications potentielles du miel, particulièrement dans le contexte hospitalier, nous permettant de redécouvrir ses nombreuses vertus, bien souvent méconnues.

Dans un deuxième temps, nous avons dû nous interroger sur la possibilité d'approvisionnement en miel par la pharmacie afin de répondre à la demande des services, voire de contribuer à en développer l'usage.

Plus particulièrement, dans un souci de développement durable, nous nous sommes intéressés au développement potentiel d'un circuit court d'approvisionnement auprès d'apiculteurs locaux. Dans ce cadre, quelles seraient les modalités d'approvisionnement et les conditions requises en termes de

qualité, notamment microbiologique, et de réglementation pour assurer la dispensation de miel aux patients hospitalisés ?

L'objectif de ce travail a consisté à évaluer la faisabilité de la mise en place d'un circuit court d'approvisionnement en miel pour une utilisation médicale au CHU de Clermont-Ferrand.

PARTIE I. Le miel : composition, propriétés, utilisation médicale

I. Le miel : composition et propriétés

1. La fabrication et la récolte du miel

1.1 La fabrique du miel par les abeilles

Les abeilles du genre *Apis* et d'espèce *mellifera*, retrouvées en Europe, vivent en colonies constituées de 3 castes : les ouvrières, les mâles (ou faux-bourçons) et la reine. Les abeilles ouvrières sont responsables de la majorité des tâches nécessaires au fonctionnement de la colonie dont la récolte des éléments nutritifs nécessaires à sa survie (nectar, miellat, pollen et eau) qui aboutira à la production de miel : c'est le comportement de butinage, assuré par les abeilles les plus âgées (10).

Le nectar est un exsudat sucré produit par les glandes nectarifères ou nectaires des plantes à fleurs. Il contient des acides organiques, des protéines mais aussi des sucres qui entreront dans la composition du miel.

Le miellat est un liquide visqueux riche en azote et en sucres complexes, excrétés par les insectes homoptères, et récolté par les abeilles essentiellement sur les arbres forestiers comme le sapin ou le chêne (11).

Le miel peut être monofloral, c'est-à-dire élaboré à partir d'un nectar ou d'un miellat provenant d'une seule espèce végétale (ou retrouvé en très grande majorité), ou polyfloral, lorsque plusieurs plantes ont été pollinisées pour produire le miel.

Le nectar et le miellat vont être récoltés par les abeilles butineuses par pompage et par capillarité au sein de leur jabot, organe jouant le rôle de poche extensible leur permettant de stocker puis de régurgiter au sein de la ruche le nectar, le miellat et l'eau butinés, ainsi que le miel et le pollen.

Si le nectar est trop concentré lors de la récolte, les abeilles le diluent à l'aide de leur salive ou d'autres sécrétions glandulaires, permettant l'apport d'enzymes essentielles à la composition et à l'activité de ce qui deviendra le miel.

Les abeilles butineuses effectuent en moyenne 10 vols par jour et ensemble peuvent rapporter quotidiennement jusqu'à 5kg de nectar, lorsque les conditions sont optimales (10).

En revenant à la ruche, la butineuse dépose le nectar (ou le miellat) récolté avant de reprendre son envol. Les abeilles ouvrières dites « manutentionnaires » jouent alors le rôle de receveuses, rôle qu'elles occupent vers l'âge de 15 jours.

Abeilles butineuses et manutentionnaires communiquent via de nombreux contacts antennaires et mandibulaires jusqu'à ce que la butineuse régurgite le nectar amassé dans son jabot qui sera aspiré par la manutentionnaire avec sa langue. Ce comportement, répété plusieurs fois, pendant une période d'échange de quelques secondes, est appelé trophallaxie.

Le nectar transmis par les butineuses contient alors plus 50% d'eau. Les manutentionnaires vont alors effectuer une succession de régurgitations et ingurgitations du nectar recueilli, l'enrichissant encore un peu plus en enzymes grâce à leurs apports salivaires, puis vont le déposer en gouttes étalées en couche mince dans l'atmosphère sèche de la colonie jusqu'à ce que la concentration en sucres atteigne 40 à 50%. Une fois ce seuil atteint, le miel est entreposé dans les cellules de la ruche et va murir dans ses rayons (10).

La maturation du miel est essentiellement permise par les abeilles ventileuses, disposées à la sortie de la ruche, qui vont réguler l'hygrométrie et la température (idéalement maintenue entre 32 et 36°C) de la ruche, en introduisant de l'air provenant du milieu extérieur qu'elles vont chauffer et assécher par des battements d'ailes et des mouvements caractéristiques de leurs abdomens, éliminant l'humidité excessive du miel jusqu'à ce que sa teneur en eau atteigne environ 18%.

Les cellules contenant le miel sont alors operculées, c'est-à-dire recouvertes d'une fine pellicule de cire (10).

1.2. Récolte par l'apiculteur

L'apiculteur procède à la récolte lorsque la colonie s'est développée de façon à occuper la quasi-totalité du corps de la ruche. Généralement, l'apparition de reliefs de cire au-dessus des cadres leur indique que la récolte peut débuter (Figure 2).

Pour préparer la miellée, ils déposent des hausses sur le corps de la ruche dans lequel les abeilles déposeront le miel produit en excès.



Figure 2 Cadre d'une ruche recouverte de cire indiquant à l'apiculteur que la récolte du miel peut avoir lieu (12)

La récolte du miel a lieu à la fin de la période de floraison. A l'aide d'un enfumoir, l'apiculteur va libérer une fumée blanche et froide dans la ruche et les hausses afin de se prémunir de l'agressivité des abeilles (Figure 3).



Figure 3 Apiculteur procédant à l'enfumage de la ruche afin de pouvoir procéder à sa récolte (13)

Il décolle les cadres de la ruche et enlève les abeilles qui y sont présentes par brossage ou à l'aide d'un souffleur thermique. Les cadres de la ruche sont ensuite déposés dans les hausses vides. Une fois l'opération terminée, la ruche est refermée et l'apiculteur emporte sa récolte à la miellerie où il pourra procéder à l'extraction du miel.

Les cadres sont dans un premier temps désoperculés, permettant de libérer les alvéoles gorgées de miel afin que celui-ci puisse s'écouler. L'outil le plus utilisé pour cette tâche est le couteau à désoperculer (Figure 4) (des machines automatisées existent également pour améliorer le rendement et accélérer l'opération pour les exploitations de grandes envergures).



Figure 4 Désoperculation des cadres à l'aide d'un couteau à désoperculer (14)

L'étape suivante consiste à extraire le miel des cadres. Le plus souvent, les apiculteurs ont recours à des extracteurs dans lesquels sont déposés les cadres désoperculés (Figure 5). Initialement manuels, ces extracteurs ont été perfectionnés (apport de moteurs) de façon à pouvoir travailler sur les grandes miellées.



Figure 5 Extracteur dans lequel les cadres désoperculés sont déposés (15)

Une fois l'extraction terminée, l'apiculteur sépare le miel de la cire restante par écoulement pendant environ une nuit (pour les petites exploitations), par centrifugation (pour les exploitations de tailles moyennes), ou à l'aide d'appareils permettant la séparation du miel des opercules (pour les grandes exploitations). Le miel ainsi extrait contient des débris correspondant à de la cire d'abeille ou même à des abeilles n'ayant pas été éliminées lors de la récolte des hausses.

Le miel est alors filtré à travers une grille double filtre afin d'éliminer les débris naturellement présents à l'issue de la récolte : le filtre supérieur élimine les particules et les résidus les plus grossiers tandis que le filtre inférieur, à mailles beaucoup plus fines, est capable d'éliminer des résidus indécélables à l'œil nu (Figure 6).

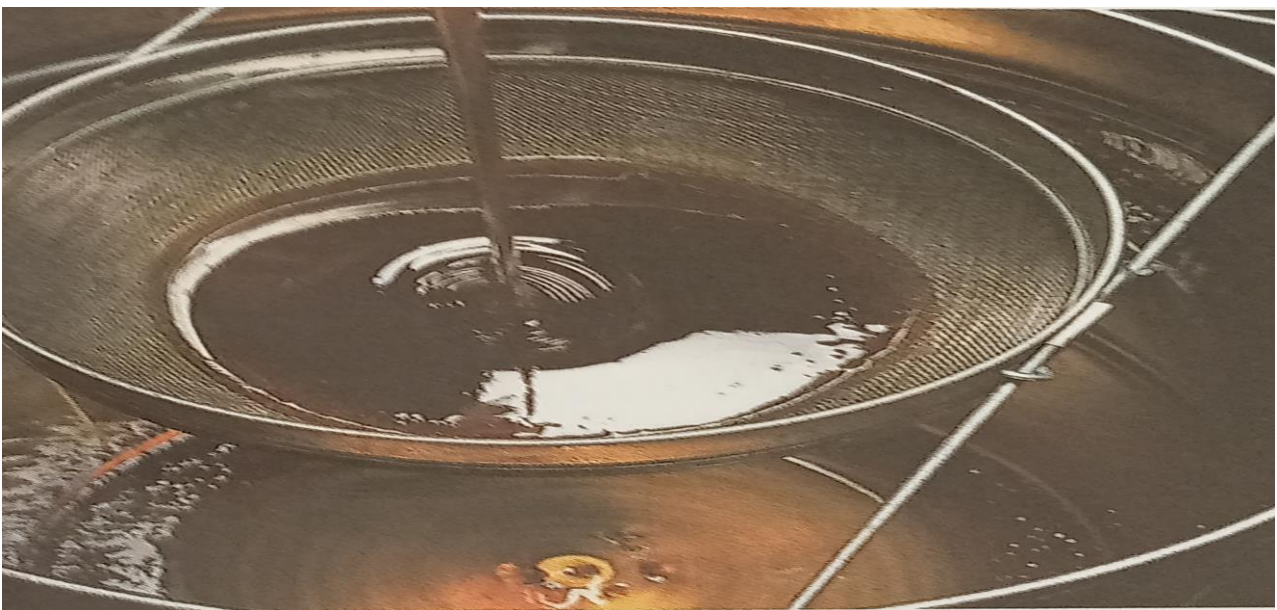


Figure 6 Filtration du miel (10)

Le miel ainsi filtré va s'écouler ou va être déposé au sein d'un maturateur. Le miel doit être laissé au repos pendant plusieurs jours à température ambiante. Les impuretés restantes vont alors sédimenter : les impuretés seront en surface tandis que le miel restera au fond du maturateur (Figure 7). Une fois les impuretés éliminées, le miel pourra alors être conditionné (10).

D'un point de vue alimentaire, et par extension pour usage pharmaceutique, la fabrication et la récolte du miel comportent certains points critiques nécessitant vigilance et rigueur de la part des apiculteurs, notamment d'un point de vue microbiologique. L'apiculteur doit s'assurer d'une bonne hygiène des mains et d'une propreté irréprochable de ses équipements pour limiter le risque de contamination. L'extracteur, le maturateur ou le couteau à désoperculer doivent être propres et décontaminés et dans la mesure du possible constitués de matériaux non propices au développement microbien.

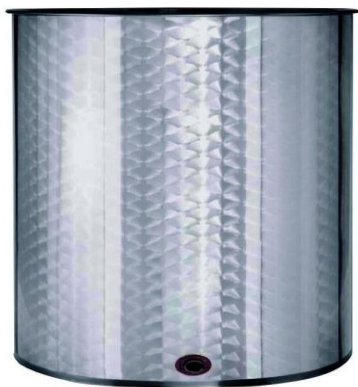


Figure 7 Maturation du miel après filtration. A gauche est représenté un maturateur en acier inox. A droite est représenté l'écume formée d'impuretés à la fin de la maturation (16,10)

2. Composition chimique du miel

Le miel est essentiellement composé de sucres et d'eau. En concentration moins importante, le miel contient également des acides organiques, des enzymes, des acides aminés, des minéraux, des vitamines, des composés phénoliques (17), des protéines, ou encore des composés volatils aromatiques (18). Les miels de nectar et de miellats comportent certaines différences dans leur composition en raison de leur origine différente (19).

2.1. Les sucres

Les carbohydrates sont les composants essentiels du miel et représentent environ 95% de sa matière sèche (20). Les deux sucres les plus représentés sont le glucose et le fructose, des monosaccharides constituant 85 à 95% des sucres totaux (21). Leur teneur respective varie entre les miels floraux et les miels de miellat, et d'une espèce florale à une autre. En moyenne, la teneur en fructose dans les miels de nectar et les miels de miellat sont respectivement de 38,2% et 31,80%. La teneur en glucose est de 31,3% dans les miels floraux et de 26,1% dans les miels de miellat (22).

De plus, environ 45 oligosaccharides ont été identifiés (20), dont les disaccharides sucrose (ou saccharose), maltose, turanose ou encore erlose. Les miels de nectar contiennent en moyenne 0,7% de sucrose et 7,31% de maltose contre 0,5% et 8,8% dans les miels de miellat (22,23).

Les miels de miellat sont globalement plus riches en oligosaccharides et notamment en mélézitose, trisaccharide présent en moyenne à hauteur de 4% dans les miels de miellat (<0,1% dans les miels floraux) (22).

2.2. L'eau

La teneur en eau du miel de nectar est en moyenne de 17,2% (24), la teneur optimale étant inférieure à 16% pour le protéger de la fermentation. A l'inverse, une teneur en eau supérieure à 18% augmente sensiblement le risque de contamination microbienne (25). Les miels de miellats présentent une teneur moyenne en eau plus faible, d'environ 16,3% (26).

2.3. Les protéines

Le miel est constitué de 0,5 à 0,7% de protéines (22,26). La majorité des protéines contenues dans le miel sont des enzymes, dont les 4 principales sont l'invertase (saccharase, α -glucosidase), les diastases (amylases), la glucose oxydase et la catalase (26).

L'invertase permet l'hydrolyse du saccharose en glucose et en fructose (25). Les diastases constituent un groupe d'enzymes comprenant les α et β amylases, cette dernière permettant d'hydrolyser l'amidon en maltose (20,26,27). La glucose oxydase, va permettre de catalyser l'oxydation du glucose en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et δ -gluconolactone, lui-même hydrolysé en acide gluconique (27) (Figure 8) tandis que la catalase permet de dégrader le H_2O_2 en eau et en oxygène (O_2) (28,29).

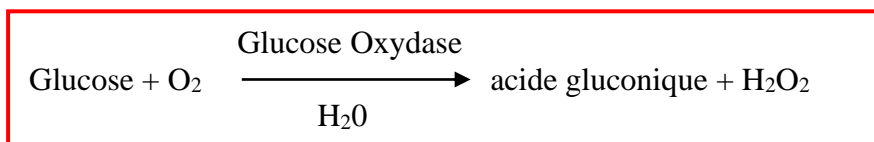


Figure 8 Production de H_2O_2 et d'acide gluconique selon la réaction catalysée par la glucose oxydase

Le miel contient également de faibles quantités d'albumines, de globulines, de protéases et de nucléoprotéines (20). Parmi ces protéines, nous pouvons citer la Major Royal Jelly Protein 1 et la Bee-defensin 1, toutes deux impliquées dans les mécanismes antibactériens du miel (30).

2.4. Les acides aminés

Environ 26 acides aminés ont été identifiés dans le miel (20) dont le plus important est la proline, pouvant représenter jusqu'à 85% d'entre eux (18). Parmi les autres acides aminés identifiés, nous pouvons citer l'acide glutamique, l'alanine, la phénylalanine, l'arginine, l'acide aspartique, la méthionine (20).

2.5. Les acides

Le miel contient une faible proportion d'acide organique, représentant 0,57% de sa matière sèche (24). L'acide gluconique est le plus abondant (70 à 90% des acides organiques) (20), provenant à la fois de l'activité de la glucose oxydase et du métabolisme de bactéries provenant du microbiote intestinal des abeilles, régurgitées dans le miel lors de son élaboration (31). Nous pouvons également citer les acides acétique, malique, butyrique ou encore lactique (18).

2.6. Les minéraux

La teneur moyenne en minéraux dans les miels floraux est comprise entre 0,02 et 0,3%, teneur qui peut atteindre 1% dans les miels de miellat (20). Le potassium est l'élément majoritaire et constitue un tiers des éléments minéraux retrouvés (18) (jusqu'à 70% dans les miels de miellat)(32).

Sont également présents le magnésium, le fer, le chrome, le cuivre, le zinc, mais aussi le plomb et le cadmium, potentiellement toxiques, et dont une teneur élevée peut indiquer une contamination des sols et de l'air aux alentours de la ruche (33).

2.7. Les vitamines

Le miel contient des vitamines hydrosolubles, essentiellement de la vitamine C, mais également des vitamines du groupe B : B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B5 (acide pantothénique), B6 (pyridoxine) et B9 (acide folique) (24). Les vitamines liposolubles des groupes A, D, E, K peuvent également être retrouvées en plus faibles quantités (20). Les miels de miellat sont généralement moins riches en vitamine C que les miels floraux (32).

2.8. Les composés phénoliques

Les polyphénols sont une classe hétérogène de composés chimiques pouvant être divisés entre les flavonoïdes (flavonols, flavones, flavanols, flavanones, anthocyanidines, chalcones, et isoflavones) et les acides phénoliques (34).

Leur teneur varie de 56 à 500 mg/kg et les flavonoïdes sont majoritaires (60 à 460µg/100g de miel) (22).

Les flavonoïdes sont des molécules de bas poids moléculaires constitués de deux cycles benzéniques liés par une chaîne linéaire de trois atomes de carbone, structure se réarrangeant le plus souvent pour former trois anneaux, comprenant en tout quinze atomes de carbones. Ils contiennent également au moins deux groupements alcool (OH) et sont le plus souvent associés à des sucres

(34). Parmi les flavonoïdes, on retrouve la quercétine, la lutéoline, la chrysin, l'apigénine ou encore la catéchine (20).

Les acides phénoliques comportent un cycle phénol et au moins une fonction organique acide carboxylique (34). Parmi les acides phénoliques, on retrouve les acides galliques, ellagiques, caféiques ou encore coumariques (20).

Ils peuvent être utilisés afin de s'assurer de l'authenticité du miel (35).

2.9. Les autres composés chimiques

Il a été identifié environ 600 composés volatils ou semi-volatils au sein du miel. Ces composés sont des molécules de bas poids moléculaire de structures complexes retrouvés à de très faibles concentrations. Parmi les composés identifiés, nous pouvons citer les terpènes, les monoterpènes, les norisoprénoides, des aldéhydes ou des esters (20).

Il existe aussi une très faible proportion de lipides (0,04%) parmi lesquels nous retrouvons des glycérides, des stérols ou encore des phospholipides (20).

Le miel contient également une faible teneur en choline (0,3-25mg/kg) et en acétylcholine (0,06-5mg/kg) (24).

2.10. Les microorganismes

Le miel contient également des microorganismes capables de supporter son hyperosmolarité et son acidité (21).

Ces microorganismes proviennent essentiellement du pollen et du nectar floral ingérés par les abeilles, ainsi que du tractus intestinal de celles-ci, qui les inoculent dans le miel lors de sa fabrication et de sa consommation (30).

D'autres germes, comme *Clostridium botulinum*, peuvent provenir de l'air, du sol ou des amas de poussières environnant la ruche (36).

La majorité de ces microorganismes ne peuvent pas se reproduire ou exercer d'activité dans le miel et sont donc sous formes latentes (21). Cependant, il a été démontré que les spores de *Clostridium botulinum* demeuraient intactes y compris après stockage du miel à basse température (21).

Les deux bactéries les plus importantes contenues dans le miel sont les *Lactobacillus* et les *Bacillus*, particulièrement osmotolérantes et capables de se développer dans l'environnement sucré du miel. Il est également possible de retrouver des levures comme *Saccharomyces cerevisiae* ainsi que des espèces fongiques comme *Candida* ou *Aspergillus* (30).

2.11. Les composés potentiellement toxiques

2.11.1. *Clostridium botulinum*

Les spores de *Clostridium botulinum*, bactéries à Gram positif anaérobies (37) constituent la principale inquiétude eu égard à la sécurité d'emploi du miel, que cela soit dans le cadre d'une consommation alimentaire ou en cas d'utilisation à usage médical. Cette bactérie, inactive sous forme de spores, peut germer et excréter des toxines entraînant une paralysie flasque descendante pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire (38) notamment chez les nourrissons de moins de 1 an chez lesquels des cas d'infections ont été rapportés (39,40) du fait de l'immatunité de leur système immunitaire (40). Pour cette raison, l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a émis la recommandation d'éviter la consommation de miel dans cette population (41). Cependant, chez l'adulte, il ne semble pas y avoir de cas répertorié d'infection à *Clostridium botulinum* après ingestion ou application locale de miel, malgré le fait que la majorité des articles publiés proviennent de pays en voie de développement (8), laissant suggérer une sécurité d'emploi chez l'adulte.

Une étude a rapporté la présence de spores de *Clostridium botulinum* dans 10% des miels analysés aux Etats-Unis, 8,5% au Japon, 7,5% au Brésil et 6,5% en Italie. En revanche, en France, la présence de ces spores n'a pas été retrouvée (42), indiquant un respect rigoureux des apiculteurs des recommandations de l'Institut technique et scientifique de l'abeille et de la pollinisation (ITSAP) (Figure 9) (43), permettant d'assurer une sécurité de consommation du miel.

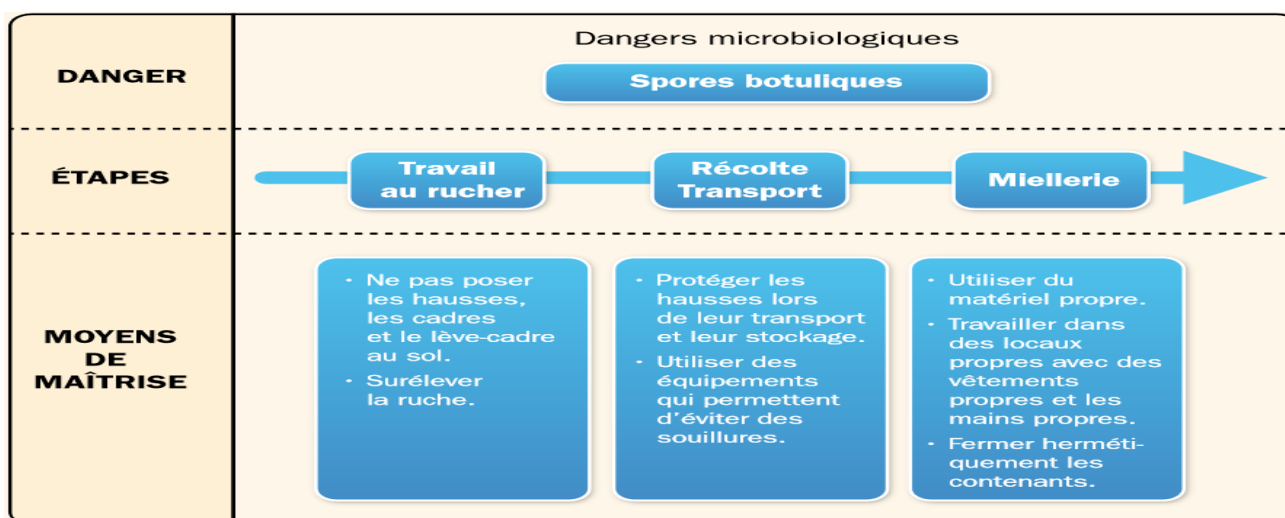


Figure 9 Recommandations de l'ITSAP relatives à la prévention du risque de contamination du miel par des spores de *Clostridium Botulinum* (43)

2.11.2. Alcaloïdes et grayanotoxines

Les miels provenant du nectar de plantes de la famille des *Asteraceae* (espèces *senecio*, *eupatorium*, *chromolaena*, *ageratum*), *Boraginaceae* (espèces *heliotropium*, *echium*, *cynoglossum*), *Apocynaceae* et *Fabaceae* (genre *Crotalaria*) peuvent contenir des alcaloïdes pyrrolizidiniques, pouvant conduire à des cirrhoses hépatiques (44).

Ceux provenant du nectar de plantes de la famille des *Ericaceae* (essentiellement les espèces *rhododendron*) peuvent contenir des grayanotoxines diterpéniques (20) pouvant provoquer des symptômes nauséux, des vomissements, une hypotension, ainsi qu'une bradycardie (45).

Les cas d'intoxications sont rares (22,44,45) et ont été rapportés essentiellement en Turquie (45) ainsi qu'en Nouvelle-Zélande, en Australie, dans le Caucase, au Japon, au Népal et en Afrique du Sud (22).

2.12. Les résidus de pesticides, d'antibiotiques et les métaux lourds

Des résidus d'antibiotiques, utilisés par les apiculteurs pour combattre les infections touchant les colonies d'abeilles, peuvent être retrouvés dans le miel. La famille d'antibiotique la plus représentée en France est la famille des tétracyclines. La persistance de ces antibiotiques dans le miel est problématique en raison d'une part du risque d'émergence de résistances microbiennes, et d'autre part des réactions allergiques et toxiques pouvant toucher le consommateur (46). L'ANSES a fixé un seuil de non-conformité de 15µg/kg pour les résidus de tétracyclines et de 10 mg/kg pour les résidus de streptomycines, correspondant aux limites de quantifications de ces substances (47).

D'autres sources de contaminations toxiques, issues de l'environnement et des pratiques apicoles, peuvent également être présentes dans le miel. En effet, en raison de l'industrialisation et de la circulation automobile, des traces de métaux lourds, essentiellement de plomb et de cadmium, peuvent être retrouvées dans le miel. Les miels de miellat, issus de plantes plus exposées à la pollution de l'air, sont plus touchés par cet état de fait, notamment à proximité des grandes zones industrielles ou de grandes zones urbaines (48). Les normes fixées par l'Union Européenne, visant à assurer la santé des consommateurs, en ce qui concerne le plomb est de 0,10 mg/kg (49). Aucune norme n'a été retrouvée pour le cadmium. Des normes européennes, fixées à 0,01 mg/kg, existent également pour le mercure (50).

De plus, le miel peut être contaminé par des résidus de pesticides, notamment organochlorés et organophosphorés, issus de la pratique agricole (48).

La teneur maximale en pesticides recommandée par la commission européenne pour la sécurité des

aliments est de 0,05 mg/kg pour la majorité des pesticides, correspondant à leur limite de détection par les méthodes d'analyse, correspondant à la limite de détection des méthodes analytiques (51), exception faite pour le coumafos et pour l'amitrazé, acaricides dont la limite maximale autorisée par la réglementation européenne est de 100 µg/kg et 200 µg/kg respectivement, se conformant à un avis émis par l'Agence européenne du médicament (52).

Des plans de surveillance et de contrôles sont réalisés à intervalles de temps réguliers par la Direction générale de l'alimentation, dans le cadre du dispositif de sécurisation sanitaire de la chaîne alimentaire, répondant ainsi à la réglementation européenne exigeant des contrôles réguliers, par des laboratoires agréés par le Ministère en charge de l'Agriculture, de la part de ses états membres. Le plan de contrôle des résidus chimiques dans le miel, conduit de 2009 à 2012, a fourni des résultats rassurants quant à la qualité des produits français, avec des taux de conformité allant de 99,4% en 2010 à 100% en 2012. Les analyses portaient sur les résidus de chloramphenicol (substance interdite), de streptomycine, de sulfamide, de tétracycline, de tylosine, de certains pesticides comme le fluvalinate, le bromopropylate, le coumafos et le chlorfenvinphos. De même, une conformité de 100% a été établie pour le plomb et le cadmium (pour le cadmium, ne comportant pas de limites réglementaires, le seuil limite n'a pas été communiqué). Les échantillons analysés n'ont pas décelé la présence de mercure (53).

3. Propriétés physiques du miel

3.1. L'activité hydrique

L'activité hydrique (a_w) correspond au rapport de la pression de vapeur d'eau du miel (dans le cas de ce travail) (p) à la pression de vapeur de l'eau pure (p_0). Elle dépend essentiellement de la teneur en glucose et du ratio glucose/fructose.

Pour le miel, a_w est compris entre 0,49 et 0,75 (20) et est directement proportionnelle à la concentration en eau libre (26). Chaque composant pouvant fixer l'eau (principalement le glucose et le fructose dans le cas du miel) va entraîner une diminution de la quantité d'eau libre. L'activité hydrique sera donc toujours inférieure à 1 (20).

3.2. La viscosité et la fluidité

La viscosité du miel dépend de la température, de la teneur en eau et du ratio fructose/glucose. Elle diminue lorsque la teneur en eau augmente, augmente avec la température et la teneur en glucose.

Lorsque la concentration en glucose est trop importante, la viscosité du miel va aboutir à sa granulation (20).

3.3. La cristallisation

La cristallisation, ou granulation, est un processus naturel et spontané. Le glucose, étant moins soluble que le fructose, va se séparer de l'eau pour former des cristaux monohydratés. Ce processus est donc grandement dépendant de la concentration en glucose : plus le ratio fructose/glucose sera faible et plus le ratio glucose/eau sera élevé, plus la cristallisation sera rapide. La cristallisation n'affecte ni la saveur ni la qualité du miel (20).

3.4. La densité

La densité du miel, définie comme sa gravité spécifique, est liée à sa forte teneur en sucre. A 20°C, la densité du miel est habituellement comprise entre 1,40 et 1,44 g/ml. Elle diminue lorsque la température et la teneur en eau augmente (26).

3.5. L'hygroscopicité

Du fait de sa forte teneur en sucre, le miel possède une grande hygroscopicité et va absorber l'humidité de l'air environnant (26).

3.6. La conductivité électrique

La conductivité électrique est un reflet de la composition en minéraux du miel. Elle est également influencée par la concentration en acides organiques, en protéines, en sucres, en polyphénols et en résidus de grains de pollen (27).

Les miels de miellat ont une conductivité électrique plus importante que les miels de nectar (26).

3.7. La couleur

La couleur du miel est principalement liée à sa concentration en polyphénols (18). Elle est également influencée par la nature et le volume des grains de pollen le constituant (24). Elle dépend également du climat, de la composition en sucres, de la teneur en minéraux et en acides aminés ainsi que de l'acidité du miel. En effet, les miels sombres sont plus riches en polyphénols et en minéraux et sont généralement plus acides (25).

3.8. La rotation optique

Le fructose, lévogyre, va permettre une rotation de la lumière polarisée vers la gauche et a donc une rotation optique négative, à l'inverse du glucose et de certains oligosaccharides comme le mélézitose. Les miels de nectar, plus riches en fructose, ont donc généralement une rotation optique négative à l'inverse des miels de miellat (26).

3.9. L'acidité

Les miels sont des composés acides, avec un pH oscillant entre 3,2 et 4,5 pour les miels de nectar (24) (à l'exception du miel de châtaignier dont le pH est habituellement compris entre 5 et 6) et entre 4,5 et 6,5 pour les miels de miellat. La présence de phosphates et des autres minéraux permettent au miel de fonctionner comme un système tampon, son pH n'étant pas modifié par l'ajout de faibles quantités d'acides ou de bases (26).

4. Propriétés d'intérêt thérapeutique

4.1. Propriétés antimicrobiennes

Les propriétés antimicrobiennes du miel sont connues depuis de nombreux siècles (54). Plusieurs éléments entrant dans la composition du miel ainsi que certaines de ses propriétés physiques lui confèrent de telles propriétés. Son activité antimicrobienne, bactériostatique et bactéricide, peut être décomposée entre l'activité peroxydase et non peroxydase.

4.1.1. Activité peroxydase

L'étude de l'activité antibactérienne du miel a débuté en 1937 lorsqu'une équipe de chercheurs a découvert une substance inhibant la croissance bactérienne. Cette substance a alors été appelée inhibine. En 1963, cette inhibine a été identifiée comme le H_2O_2 , qui va majoritairement être produit par l'action enzymatique de la glucose-oxydase. Une production plus marginale de H_2O_2 , via des mécanismes non enzymatiques a également été décrite (action anti-oxydante de la vitamine C, bactéries issues de la flore du miel, ou à partir des polyphénols en conditions aérobies). Dans la mesure où l'eau est nécessaire à l'action enzymatique de la glucose oxydase, la production de H_2O_2 augmente lorsque le miel est dilué (55). Le miel est capable de produire du H_2O_2 et d'exercer une activité antimicrobienne jusqu'à une dilution de 1%, mais son activité maximale est observée pour

des dilutions allant de 20 à 50% (56). Le H₂O₂ va se décomposer en radicaux hydroxyles par une réaction de Fenton, favorisée par les ions Fe²⁺ et Cu²⁺ contenus dans le miel (57). Les ions hydroxyles sont de puissants oxydants qui, dans les cellules bactériennes, vont provoquer une peroxydation lipidique et protéique, ainsi qu'une dégradation de l'ADN et de l'ARN (58). Le H₂O₂ va être libéré lentement et en petites quantités jusqu'à atteindre un état d'équilibre en environ 24h. De plus, la concentration de H₂O₂ libérée a été estimée 1000 fois inférieure à la concentration d'une solution de H₂O₂ 3%, permettant ainsi de ne pas être cytotoxique pour l'Homme (59).

4.1.2. Activité non peroxydase

Sa concentration élevée en sucres associée à sa faible teneur en eau fait du miel pur un environnement hyperosmotique générant une expulsion de l'eau contenu dans le milieu intracellulaire des bactéries provoquant la déshydratation de celles-ci aboutissant à la mort cellulaire (60). De plus, son acidité inhibe la croissance de nombreuses souches bactériennes (60). A titre d'exemple, le pH minimal pour permettre la croissance de *Escherichia coli* est de 4,3, de 4 pour la croissance des salmonelles, de 4,4 pour la croissance de *Pseudomonas aeruginosa*, de 4,5 pour la croissance de *Streptococcus pyogenes* (61) et de 6,0 pour *Vibrio cholerae* (62).

Les composés phénoliques, et plus particulièrement certains flavonoïdes, présentent une activité antimicrobienne. En effet, ils permettraient d'inhiber la synthèse des acides nucléiques nécessaires à la production de l'ADN et de l'ARN microbien, de réduire la fluidité membranaire et la chaîne respiratoire des cellules bactériennes, leur conférant un effet bactériostatique (63).

La Bee-defensin-1 entraîne la formation de pores au sein de la membrane bactérienne entraînant leur mort par efflux d'ions et de nutriments (64). Cette propriété lui confère également la capacité d'altérer la formation des biofilms bactériens (28).

Les microorganismes constituant le microbiote du miel, pourraient également jouer un rôle dans son activité antimicrobienne. En effet, les bactéries, levures ou champignons contenus dans le miel ont la capacité de produire des bactériocines, des surfactants lipopeptiques ou encore des sidérophores permettant respectivement la formation de pores membranaires, une réduction de la tension de surface membranaire associée à une modification de son hydrophobicité et une séquestration des métaux ioniques nécessaires à la survie des microorganismes, leur conférant des propriétés bactériostatiques, bactéricides, fongicides ou encore anti-biofilm (30). Les bactéries lactiques sont notamment celles dont l'activité a été la plus décrite. Elles proviennent essentiellement du microbiote intestinal des abeilles et confèrent à celles-ci une protection vis-à-vis des germes pathogènes *Paenibacillus larvae*. Ces bactéries sont principalement représentées par les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (65). A ce jour, 13 espèces de bactéries lactiques ont été décrites dans le miel. Elles présentent notamment une activité antibactérienne marquée vis-à-vis de

Pseudomonas aeruginosa (66) et d'autres bactéries à Gram – résistantes aux antibiotiques, notamment, vis-à-vis de souches résistantes d'*Escherichia coli* (67). En plus des propriétés antibactériennes citées précédemment, elles ont la capacité de former un biofilm qui pourrait ainsi protéger leur environnement de contamination par d'autres microorganismes, les rendant ainsi potentiellement intéressantes dans le cadre du traitement des plaies (66).

Enfin, la glycoprotéine Major Royal Jelly Protein 1 contient trois peptides antimicrobiens (Jelléines I, II et III) (68), lui conférant une activité contre les germes Gram + et – par augmentation de la perméabilité des membranes bactériennes conduisant à la lyse cellulaire (69).

Toutes ces propriétés confèrent au miel un très large spectre antimicrobien, y compris vis-à-vis des germes multirésistants comme les staphylocoques résistants à la méticilline, les entérobactéries sécrétrices de beta-lactamases, les entérocoques résistants à la vancomycine (70), ou contre les souches productrices de carbapénémases (71). Ses spectres antifongiques et antiviraux, bien que moins étendus, lui confèrent une activité contre l'espèce *Candida* (72) et une importante activité contre l'*Herpes simplex virus* (73).

De plus, aucun cas de résistance microbienne au miel ne semble avoir été décrit, grâce à la multitude de ses mécanismes d'action antimicrobiens (28).

4.2. Propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires

L'inflammation est un processus biologique de défense de l'organisme contre un agent extérieur. C'est un phénomène complexe nécessitant une coordination entre des cellules immunitaires effectrices, comme les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les macrophages, et des médiateurs solubles, incluant des chimiokines, des cytokines pro (IL-1, IL-6 et TNF- α) et anti-inflammatoires (IL4, IL10, IL1). L'inflammation est déclenchée par les cytokines IL-1 et TNF- α , causant des manifestations cliniques (fièvre, rougeur, douleur) mais permettant également une hyperleucocytose, une hyperplaquettose et une induction, avec les IL-6, de la synthèse hépatique de protéines de l'inflammation dotées de propriétés anti-inflammatoires, comme la protéine C réactive (74).

Le miel présente des propriétés immunomodulatrices lui permettant d'exercer une action pro et anti-inflammatoire (75).

En effet, le miel permet d'induire ou de stimuler la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α) par les monocytes sanguins, stimulant ainsi l'inflammation (76). De la même manière, il peut également stimuler la libération de la prostaglandine E2 et de la cyclo-oxygénase (COX) 2 (75), autres médiateurs de l'inflammation.

A l'inverse, il a également été démontré que le miel exerçait une puissante activité anti-inflammatoire, permettant cette fois-ci de diminuer la synthèse et la libération des différents médiateurs de l'inflammation évoqués (77). Cette activité anti-inflammatoire serait essentiellement due à la présence de flavonoïdes, et plus particulièrement la lutéoline et la quercétine, dont l'activité anti-inflammatoire a été la plus décrite (78).

4.3. Propriétés anti-oxydantes

Le stress oxydatif, impliqué dans le développement de nombreuses maladies comme le diabète, la maladie d'Alzheimer, les cancers ou l'athérosclérose, est défini comme un déséquilibre de la balance entre les molécules pro et anti-oxydantes. Il est causé par une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), incluant les ions superoxydes, hydroxyles, et d'espèces réactives de l'azote, dont font partie l'oxyde nitrique et le dioxyde d'azote (79). Les antioxydants sont des substances inhibant ou retardant les processus d'oxydation de ce substrat (80). Le miel possède des propriétés antioxydantes essentiellement attribués à ses composés phénoliques (81), les acides phénoliques et les flavonoïdes, en raison de leurs capacités à séquestrer les radicaux libres et à chélater les ions métalliques, bien que son mécanisme d'action ne soit pas encore totalement élucidé (82).

4.4. Propriétés cicatrisantes

La cicatrisation est un processus complexe et dynamique impliquant de nombreux mécanismes cellulaires étroitement coordonnés aboutissant à la réparation du tissu lésé (83). Le processus normal de cicatrisation passe par différentes phases : hémostase, inflammation, prolifération et remodelage (84).

4.4.1. La phase d'hémostase

Elle intervient immédiatement après la survenue de la blessure. Les vaisseaux sanguins présents au niveau du site lésé se contractent rapidement et un caillot fibrineux se forme au niveau du lit de la plaie pour limiter les pertes sanguines pouvant survenir depuis les vaisseaux sanguins endommagés (83). L'activation plaquettaire survient lors de l'entrée en contact de ces cellules avec la matrice vasculaire sous-endothéliale renforçant la coagulation. Les plaquettes permettent aussi de recruter les cellules immunitaires au niveau du lit de la plaie et libèrent des facteurs de croissance stimulant les fibroblastes et les kératinocytes. Lorsqu'un caillot suffisamment important a été formé, le processus d'hémostase s'interrompt, empêchant ainsi une coagulation excessive et diminuant ainsi le risque thrombotique. Simultanément, le mur vasculaire se reconstitue, grâce à l'action de cellules musculaires et endothéliales (83).

4.4.2. La phase inflammatoire

La phase inflammatoire survient moins de 24h après la blessure et peut durer jusqu'à 2 semaines sur les plaies habituelles. Les PNN, les monocytes et les macrophages sont les principales cellules impliquées dans ce processus inflammatoire. Les PNN vont permettre de lutter contre l'infection en phagocytant puis tuant les bactéries par libération de H_2O_2 puis débridant la plaie en éliminant les matériaux étrangers et les tissus dévitalisés par libération de protéases. Les PNN libèrent également des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF- α) recrutant et activant les fibroblastes et les cellules endothéliales. Les PNN sont alors éliminés de la plaie par apoptose et sont remplacés par les monocytes tissulaires. Ces monocytes vont se différencier en macrophages qui, à l'instar des PNN, vont éliminer les bactéries après les avoir phagocytées et vont débrider la plaie en éliminant les tissus dévitalisés en sécrétant des métalloprotéases matricielles (MMP) et des élastases. Ils libèrent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- α) et des facteurs de croissance comme le TGF- β qui vont d'une part favoriser la transition de la phase inflammatoire vers la phase proliférative par recrutement et activation des fibroblastes qui vont alors fabriquer la nouvelle matrice tissulaire, et d'autre part promouvoir l'angiogenèse. La diminution des macrophages au niveau de la plaie indique le passage à la phase proliférative de la cicatrisation (85)

4.4.3. La phase de prolifération

Cette phase consiste en la substitution de la matrice temporaire fibrineuse transitoire par une nouvelle matrice riche en collagène. En effet, les fibroblastes, habituellement quiescents et peu nombreux dans les peaux non lésées, sont recrutés au niveau du lit de la plaie et vont être activés pour produire du collagène en quantité importante. Ces molécules de collagène vont s'associer pour former des fibres. C'est également au cours de cette phase que va avoir lieu la néoangiogenèse, permettant de reconstituer le réseau vasculaire du tissu lésé. Ce processus est médié par certains facteurs microenvironnementaux comme un pH faible ou une faible concentration en oxygène tissulaire activant la production de signaux pro-angiogéniques produits par les cellules endothéliales comme le TGF- β et le VEGF. Ces facteurs pro-angiogéniques vont conduire à la migration des cellules endothéliales des capillaires adjacents au site lésé vers la matrice extracellulaire, migration médiée par des enzymes protéolytiques dont les MMP. Ces cellules endothéliales vont former des bourgeons et des pousses qui vont se développer et se rencontrer, conduisant à la formation de nouveaux capillaires sanguins. Ce processus continue jusqu'à obtention d'un réseau capillaire suffisant pour subvenir aux besoins nutritionnels et métaboliques du tissu en cours de formation. La néo angiogenèse conduit ainsi à la formation du tissu de granulation, remplaçant provisoirement le tissu cutané normal, se caractérisant par une intense activité métabolique, nécessaire à la migration et à la prolifération cellulaire ainsi qu'à la synthèse protéique. La plaie va alors s'épithélialiser, du

fait de la migration des cellules épithéliales de tissus environnants la plaie ou des résidus du tissu cutané endommagé. Cette migration, accompagnée d'une prolifération des cellules basales sous-jacentes, fournissant plus de cellules épithéliales, se poursuit jusqu'à ce que les cellules épithéliales arrivent à confluence. La prolifération épithéliale va se poursuivre, rétablissant l'organisation de l'épiderme en couches stratifiées qui peut alors reprendre son rôle de barrière (85).

4.4.4. La phase de remodelage

La phase de remodelage est la dernière phase de la cicatrisation, pouvant durer plusieurs années (83). Ce processus consiste en la maturation du tissu de granulation et en l'augmentation de la résistance à la traction de la peau néoformée. La maturation du tissu de granulation va entraîner une incorporation des capillaires issus de la néo angiogenèse au sein de vaisseaux de plus gros calibres, une diminution de la densité cellulaire et de l'activité métabolique, un remodelage des fibres de collagène, permettant une augmentation des fibres de collagène de type I, majoritaires sur la peau (85).

4.4.5. L'action cicatrisante du miel

La structure complexe du miel ainsi ses multiples propriétés antibactériennes, immunomodulatrices, anti-inflammatoire et anti-oxydante, lui confère des propriétés cicatrisantes reconnues.

En effet, son pouvoir osmotique aide à éliminer la lymphe contenue au niveau de la plaie et au niveau des tissus nécrotiques et dévitalisés, favorisant le débridement de la plaie (7). De plus, l'environnement hyperosmolaire fourni par le miel va limiter la croissance bactérienne, les privant d'eau nécessaire à leur survie. Par ailleurs, les exsudats attirés par le miel vont se mélanger à celui-ci, formant un liquide visqueux servant de barrière protectrice contre d'éventuelles contamination croisées (86). L'élimination de l'exsudat, en plus de permettre le nettoyage de la plaie, va activer la glucose oxydase en diluant le miel (29) permettant la production de H_2O_2 . Outre ses propriétés antibactériennes, le H_2O_2 va permettre de stimuler la production de VEGF (86), favorisant ainsi la néoangiogenèse. Il favorise également le recrutement des leucocytes (PNN et macrophages) au niveau du lit de la plaie (87) stimulant et accélérant le processus de cicatrisation. De plus, le pH acide du miel permet d'inhiber l'activité de certaines protéases augmentant la production de facteurs de croissances stimulant la croissance et la prolifération des fibroblastes et favorisant la migration des cellules épithéliales (88). Le pH acide permet aussi d'augmenter la libération d'oxygène par l'hémoglobine favorisant l'oxygénation du tissu en cours de formation (88). Le miel, de part des propriétés immunomodulatrices, induit la libération de cytokines pro-inflammatoires favorisant la phase inflammatoire de la cicatrisation. Une étude *in vitro* a également montré qu'il stimulait l'activité des cellules immunitaires, dont la phagocytose des PNN (87). A l'inverse, les

vertus anti-inflammatoires du miel lui permettent de diminuer l'activité des COX 1 et 2 diminuant la synthèse de prostaglandine réduisant l'inflammation dont les douleurs et les œdèmes qu'elle peut provoquer. Il permet aussi de diminuer la libération des cytokines pro-inflammatoires (87) (IL-1, IL-6 et TNF- α). L'action pro ou anti-inflammatoire du miel s'exprime en fonction du microenvironnement de la plaie (61). Les propriétés anti-oxydantes du miel participent également de ses propriétés cicatrisantes. En effet, le processus inflammatoire va contribuer à la production de ROS, qui, à faible concentration, vont avoir une action bactéricide, protégeant la surface lésée. Cependant, en cas de production excessive, ils peuvent provoquer des dommages tissulaires par destruction des protéines, des acides nucléiques, et des composés lipidiques des membranes cellulaires, pouvant empêcher la cicatrisation (86). De plus, les ROS stimulent l'activité fibroblastique et donc la formation du tissu cicatricielle. En excès, ils peuvent conduire à une hypergranulation et à une fibrose. Le miel, grâce à ses propriétés anti-oxydantes, permet d'inhiber les effets délétères des ROS, favorisant la cicatrisation et prévenant l'hypertrophie cicatricielle (87). Enfin, le miel, de par sa haute valeur nutritive, permet d'apporter les éléments nécessaires à la stimulation de la croissance tissulaire et à la formation du tissu de réparation (87).

Le miel présente également la capacité d'éliminer les mauvaises odeurs parfois générées par les plaies. En effet, des bactéries des espèces *Bacteroides* ou *Peptostreptococcus* peuvent coloniser le lit de la plaie et générer des mauvaises odeurs en produisant certains acides aminés notamment à partir des cellules mortes ou tissus protéiques retrouvés sur le lit de la plaie. Le miel, en favorisant le débridement de la plaie et grâce à son action antimicrobienne, va permettre d'éliminer en partie ces bactéries, réduisant ainsi les sources malodorantes. De plus, le glucose présent dans le miel va servir de substrats aux bactéries pour leur métabolisme, réduisant la production d'acides aminés par les bactéries. La diminution des acides aminés produits va diminuer la production de composés malodorants résultants de leur métabolisme comme l'ammoniaque, les amines ou encore les composés sulfurés (86).

II. Le marché du miel en France

1. La production et la consommation de miel en France

La consommation moyenne de miel en France est de l'ordre de 40000 tonnes par an, soit 0,6kg/habitant /an. Notre capacité d'autoproduction a énormément diminué, passant de 75% en 1995 à moins de 50% aujourd'hui. Cette diminution peut s'expliquer par une diminution importante des miellés de tournesol et de colza, miels les plus abondamment produits en France, les dérèglements climatiques, l'apparition de nouveaux prédateurs des plantes (comme le cynips du châtaignier) et des abeilles comme le *Varroa constructor*, acarien arrivé dans les années 80 en France et responsable de la perte de centaines de milliers de ruches.

Conséquemment, les quantités importées, provenant essentiellement de Chine, d'Ukraine, d'Argentine et du Mexique, sont en augmentation, affectant parfois la qualité des produits (10).

A titre d'exemple, le tonnage récolté en France en 2021 était de 19 802 tonnes et le tonnage importé avoisinait les 30 000 tonnes (Figure 10) (89).

En 2021, les principaux miels produits en France étaient les miels polyfloraux, miels de Tournesol, miels de Lavande et miels de Colza (Figure 11) (89). La région Auvergne-Rhône-Alpes fait partie des plus importantes productrices de miel en France avec notamment 4 796 tonnes produites en 2020 (Figure 12) (89). Le miel de Lavande est le principal miel monofloral produit dans la région (Figure 11) (89). La région produit par ailleurs une large variété de miels : des miels polyfloraux comme les miels de Montagne et les miels Toutes fleurs, des miels monofloraux comme les miels de Châtaigner ou d'Acacia, ou encore des miels de miellats comme le miel de sapin (Figure 13) (90).

Plus particulièrement, le département du Puy-de-Dôme, dont la ville de Clermont-Ferrand fait partie, possède un important viver apicole avec 1 192 apiculteurs recensés en 2022 et 28 426 ruches (soit 9% des ruches de la région) (Figure 14, 15) (91).

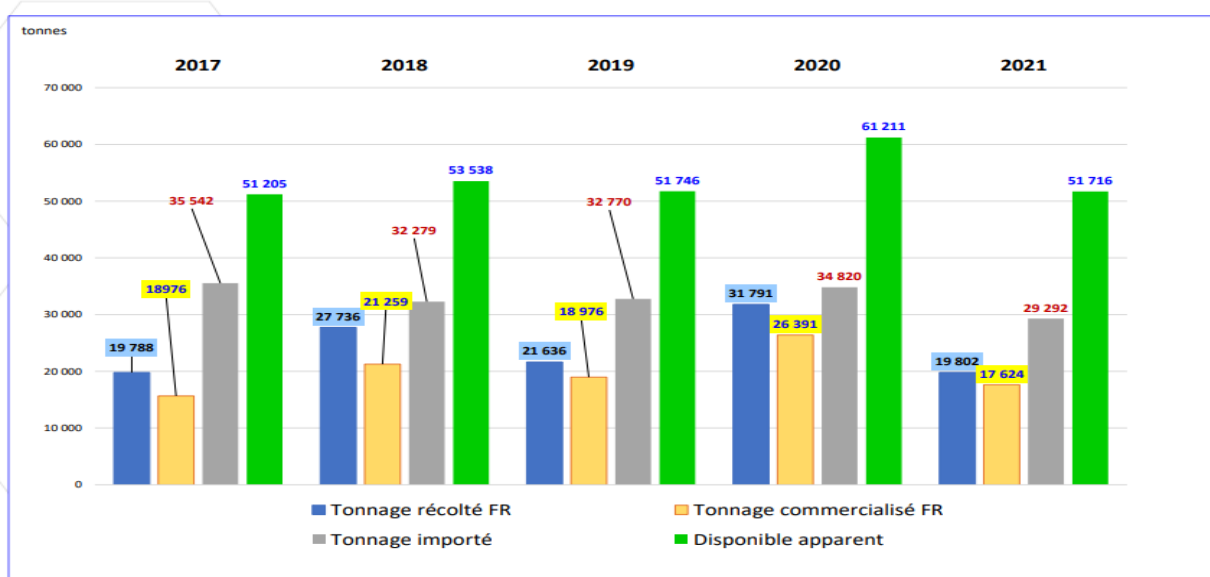


Figure 10 Le marché du miel en France entre 2017 et 2021. Sont représentés le tonnage récolté en France, le tonnage commercialisé en France, le tonnage importé et le disponible apparent (89)

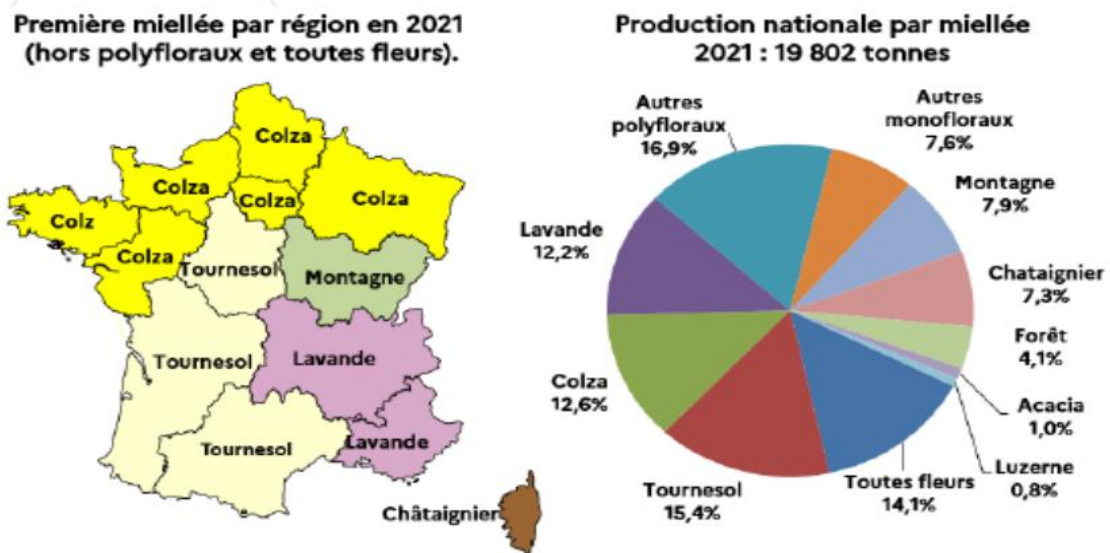


Figure 11 Répartition de la production de miel en France par miellée et par région en 2021. A gauche est représentée la miellée la plus produite par région. A droite est représentée la proportion des miels les plus produits en France (89)

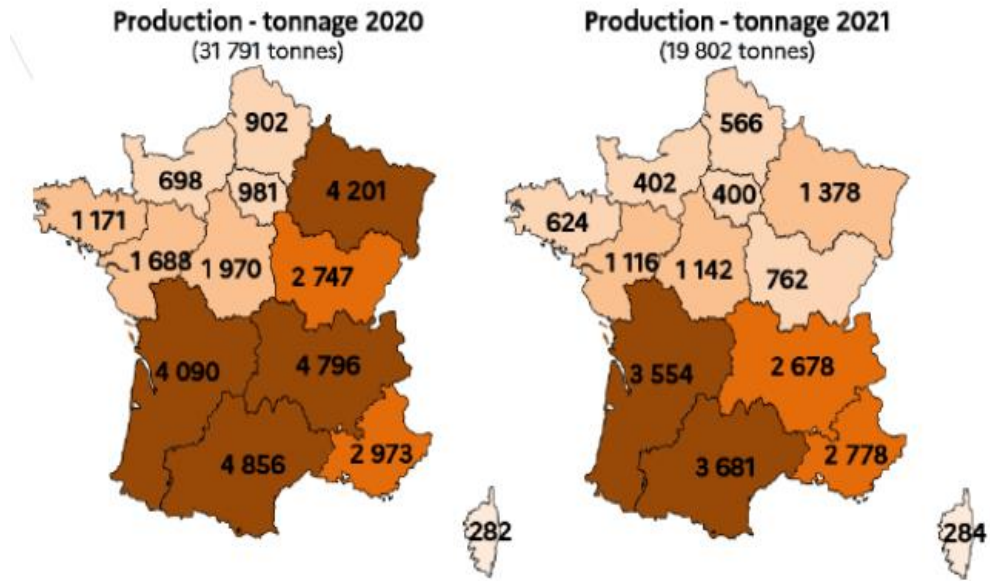


Figure 12 Production de miel en tonne en France en 2020 et 2021. Sont représentés le total de miel produit en 2020 et 2021 ainsi que la production par région (84)

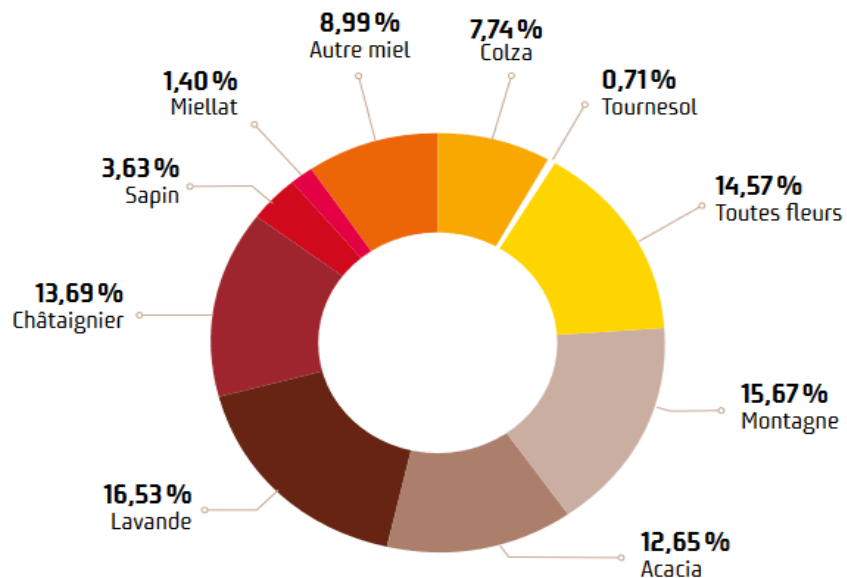


Figure 13 Principales variétés de miel produites dans la région Auvergne-Rhône-Alpes entre 2017 et 2022 (90)

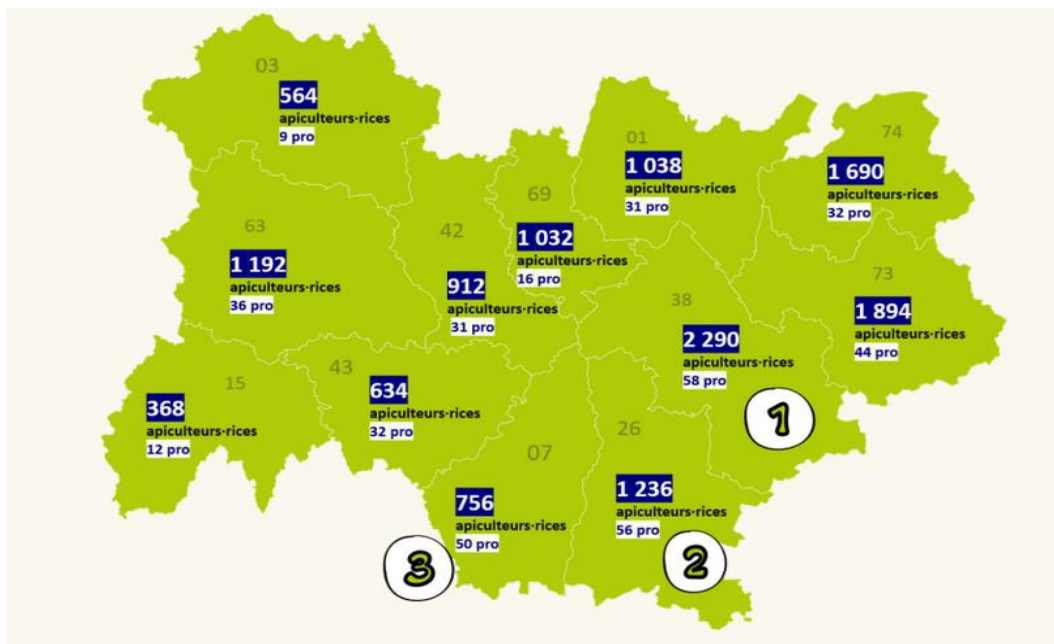


Figure 14 Répartition du nombre d'apiculteurs pour chaque département au sein de la région Auvergne-Rhône-Alpes (91)

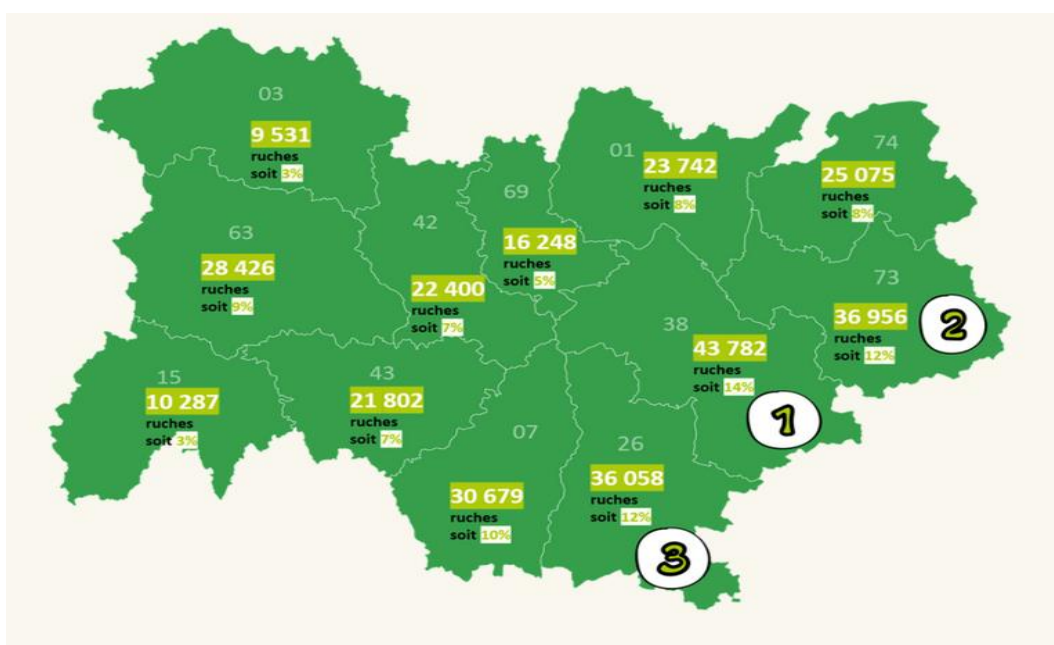


Figure 15 Répartition du nombre de ruches par département au sein de la région Auvergne-Rhône-Alpes en 2022 (91)

2. Les produits à usage médical disponibles sur le marché

Certains laboratoires pharmaceutiques se sont intéressés au miel à usage médical et ont développé des produits (pansements, crèmes, pommades) qui ont été mis sur le marché. Ces produits sont des dispositifs médicaux de classe IIb et ne sont pas remboursés par l'Assurance Maladie. En raison de la présence de microorganismes dans le miel, et notamment en raison de la crainte d'infections par les toxines botuliques, des travaux ont été menés à la recherche d'une méthode de stérilisation du miel permettant d'éliminer les microorganismes sans altérer ses constituants et son activité. La méthode qui a été validée consiste en l'irradiation gamma du miel au Cobalt 60 (92). Les dispositifs médicaux existants sur le marché industriel ont été stérilisés selon cette méthode.

L'ensemble des dispositifs médicaux disponibles en France retrouvés dans le cadre de ce travail sont représentés dans le tableau 1. Les produits cosmétiques à base de miel ont été exclus de ce travail.

2.1. Laboratoire Melipharm

Le laboratoire Melipharm est basé à Limoges et a été fondé en 2009. Il fabrique deux gammes de produit : les produits de la gamme Melectis[®], à visée cicatrisante, et les produits de la gamme Melicare[®] visant la maternité (93).

2.2. Laboratoire Melibiotech

Le laboratoire Melibiotech produit des dispositifs médicaux appelé Revamil[®]. Un gel, des tulle et un baume cicatrisant sont commercialisés (94). Le mécanisme d'action antibactérien de ces produits est basé sur la production de H₂O₂ et de la protéine Bee-defensin 1(95).

2.3. Laboratoire DermaSciences

Les produits de la gamme Medihoney[®], à base de Miel de Manuka, sont commercialisés par le laboratoire américain DermaSciences (96).

Le miel de Manuka est un miel monofloral produit à partir du nectar des fleurs de *Leptospermum scoparium*, retrouvé essentiellement en Nouvelle-Zélande. Le miel de Manuka, contrairement aux miels produits en Europe, présente une caractéristique unique consistant en une teneur exceptionnellement élevée en MéthylGlyoxal (MGO)(97), un alpha-oxoaldéhyde (98) formé à partir de la déshydratation du dihydroxyacétone (Figure 16), retrouvé en quantité abondante dans le nectar de *Leptospermum scoparium* (99) par la réaction de Maillard (29), lui conférant une puissante

activité antibactérienne. Un système de classification en fonction de leur activité antibactérienne appelé Unique Manuka Factor (UMF) a été mise au point, reflétant la concentration en phénol nécessaire pour produire la même activité antibactérienne que le miel de Manuka (97). Les propriétés thérapeutiques, et particulièrement les activités antibactériennes et cicatrisantes, des miels de Manuka ont été les plus étudiées au sein de la littérature scientifique (100,101) et ont conduit à la production de nombreux dispositifs médicaux, dont la majorité sont difficilement accessibles en France (102).

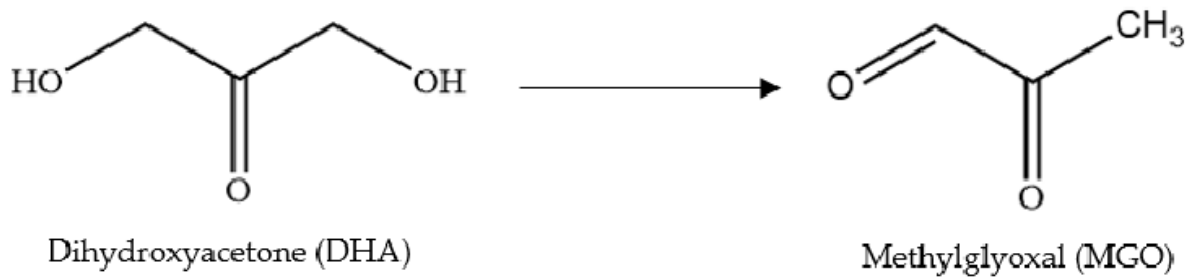








Figure 16 Transformation du Dihydroxyacétone en Methylglyoxal (99)






2.4 Laboratoire Urgo




Le laboratoire Urgo produit également des dispositifs médicaux à base de miel. Sa gamme de produit contient un pansement hydrogel et un baume cicatrisant, existant sous forme de sachet et sous forme de tube. Peu d'informations ont été fournies par le laboratoire exploitant concernant la composition de ces produits (103).

Tableau 1 Représentation des différents dispositifs médicaux à base de miel disponibles sur le marché français. Sont représentés les noms et les représentations des produits en fonction des différents laboratoires, leur composition, présentation et indications. Les prix des dispositifs médicaux ont également été renseignés quand ils étaient disponibles sur le site du laboratoire. La mention Non renseigné (NR) était indiquée le cas échéant (93,94,96,103)

Produit	Composition	Présentation	Indication(s)	Prix (TTC)
Laboratoire Melipharm				
Gamme Melectis				
Melectis® E 	Miel + acide hyaluronique + beta-glucane	Tube de 20g	Protection et réparation des couches superficielles de la peau	15,90 €
Melectis® G 	Miel + acide hyaluronique	Tube de 20g	Désunions de plaies opératoires Autres plaies aiguës (dont brûlures) Plaies chroniques Plaies secondaires aux radiothérapies Crevasses	15,90 €
Melectis® 	Mélange de miels de thym, sapin et sarrasin	Gel en tube de 30g	Tous types de plaies	15,90 €
Melectis® D 	Miel + oxyde de zinc	Gel en tube de 30g	Tous types de plaies (de préférence en phase de détersion)	15,90 €

Melectis® gel cicatrisant		Mélange de miels monofloraux	Gels monodoses de 4*5g	Tous types de plaies	18,90 €
Gamme Melicare®					
Baume protecteur allaitement Melicare®		Miel + acide hyaluronique + corps gras d'origine naturelle	Tube de 30g	Soins préventifs des mamelons sensibilisés en période d'allaitement	14,90 €
Laboratoire Melibiotech					
Revamil® gel		Miel produit et récolté sous serre	Gel en tube de 18g	Plaies chroniques (ulcères des membres inférieurs++)	NR
Revamil® baume		Miel + cire d'abeille	Tube de 15g	Atteintes et infections cutanées Tous types de plaies Crevasses mammaires	NR
Revamil® tulle		Polyacétate de cellulose + miel médical	Tulles	Plaies chirurgicales Fixation greffes cutanées Dermabrasions sévères Brûlures du 2 ^{ème} degré.	NR
Laboratoire DermaSciences					
Patch en gel antibactérien		80% de miel de Manuka + 20% alginate	Patch	Plaies infectées Brûlures Fixation greffes cutanées	NR

Crème de protection		30% miel de Manuka + 70% substances naturelles (Aloe Vera, vitamine E,...)	Tube de 50g	Peaux sèches Eczéma Irritations cutanées	NR
Miel médical antibactérien		100% miel de Manuka	Tube de 20g	Plaies malodorantes Brûlures Plaies profondes Plaies anfractueuses	NR
Gel antibactérien pour plaies		80% miel de Manuka + 20% de cire d'abeille	Tube de 20g	Brûlures Escarres Ulcères veineux et artériels	NR
Pansement Hydrogel absorbant		63% miel de Manuka	Pansement adhésif ou non adhésif	Ulcères jambes et pieds Ulcères pieds diabétiques Ulcères de pression Plaies traumatiques et chirurgicale	NR
Pansement alginate au miel antibactérien		95% miel de Manuka + alginates de calcium	Pansement alginate	Plaies nécrosées et infectées Ulcères de pression Ulcères membres inférieurs Ulcères pied diabétique Fixation greffes cutanées Plaies traumatiques et chirurgicales	NR

Pansement en tulle à 3 plis au miel antibactérien		85% miel de Manuka + gaze d'acétate à 3 plis	Tulle	Plaies nécrosées et infectées Ulcères de pression Ulcères membres inférieurs Ulcères pied diabétique Fixation greffes cutanées Plaies traumatiques et chirurgicales	NR
Laboratoire Urgo					
Hydro-Miel®		NR	Hydrogel	Plaies et brûlures superficielles	NR
Baume cicatrisant miel		40% miel médical	Sachets de 0,9g ou Tube de 15g	Plaies aiguës Brûlures Plaies chroniques	NR

III. Le miel à usage médical : indications et axes de recherche thérapeutique

Les propriétés du miel font de lui un candidat thérapeutique à de nombreuses indications ayant fait l'objet d'études cliniques publiées dans la littérature scientifique. En raison d'une part de la brièveté de la majorité des séjours hospitaliers, et d'autre part de la chronicité de certaines pathologies, imposant un traitement de longue durée, il était difficile de réaliser une distinction claire entre les indications hospitalières, relevant du cadre d'intérêt de ce travail, et les indications relevant essentiellement du cadre de la médecine de ville. Nous avons donc choisi de décrire l'ensemble des indications pour lesquelles l'emploi du miel nous a paru pertinent.

De plus, des équipes de recherche ont mis en évidence, essentiellement *in vitro* et chez l'animal, un bénéfice potentiel du miel dans la prise en charge d'autres pathologies. Cependant, au vu de l'absence, ou du trop faible nombre d'études réalisées chez l'Homme, il n'est pour le moment pas possible de les compter parmi les indications du miel. Au vu de l'intérêt de ces travaux, et des axes de recherches qu'ils ouvrent, nous avons tout de même souhaité les évoquer dans ce chapitre.

1. Les principales indications du miel

1.1. Cicatrisation des plaies

Les plaies correspondent à des dommages ou à des perturbations de la structure anatomique et de la fonction des tissus. Elles peuvent être superficielles, se limitant au tissu épithélial cutané, comme profondes, atteignant les tissus sous-cutanés et provoquant des dommages au niveau des organes et des structures adjacentes comme les tendons, les muscles, les vaisseaux, les nerfs voir même les os (104). La majorité des plaies présentent un temps de cicatrisation rapide, en moins de 4 à 6 semaines. On parle alors de plaies aiguës. Lorsque la durée de cicatrisation dure plus longtemps, la plaie est alors considérée comme chronique. En effet, certaines plaies peuvent compter un temps de guérison de 6 mois. Certaines peuvent même ne jamais totalement guérir (105).

Le miel possède de puissantes propriétés cicatrisantes, à la fois sur les plaies aiguës et chroniques.

1.1.1 Brûlures du 1^{er} et du 2^{ème} degré

Les brûlures sont définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme des « blessures de la peau ou d'un autre tissu organique principalement causées par la chaleur, les radiations, la radioactivité, l'électricité, les frictions, ou le contact avec les agents chimiques ». Leur sévérité dépend de leur profondeur et de leur étendue (106). Les brûlures du 1^{er} degré ne touchent que les

couches superficielles de l'épiderme. Celles du 2^{ème} degré se caractérisent par des phlyctènes superficiels, d'aspect rouge vif et très douloureux au contact, et profonds, parsemés de zones blanchâtres. Les brûlures du 3^{ème} degré sont caractérisées par une zone blanche et insensible (105). Dans une étude comparant l'efficacité du miel dans la cicatrisation des brûlures du 1^{er} et du 2^{ème} degré à la sulfadiazine argentique, il est apparu que le miel présentait une meilleure efficacité à la fois dans la cicatrisation des plaies et dans la prévention antibactérienne. En effet, le temps de cicatrisation moyen était de 13,47 jours dans le groupe miel contre 15,62 jours dans le groupe sulfadiazine argentique ($p < 0,0001$). Dans le groupe miel, 8 greffes cutanées ont été nécessaires contre 29 dans le groupe sulfadiazine argentique. D'un point de vue microbiologique 6 prélèvements cutanés se sont révélés être positifs à *Pseudomonas aeruginosa* dans le groupe miel contre 27 dans le groupe sulfadiazine argentique (107). D'autres études rapportent des résultats similaires. En effet, dans une étude menée sur 50 patients présentant des brûlures superficielles recouvrant moins de 40% de la surface corporelle, 100% des patients du groupe miel ($n=25$) présentaient une cicatrisation complète après 21 jours de traitement contre 84% dans le groupe sulfadiazine argentique ($p < 0,001$). De plus, aucun des patient dans le groupe miel n'a nécessité de greffe cutanée contre 4 dans le groupe sulfadiazine argentique (108). Une revue de littérature incluant 10 essais cliniques randomisés comparant l'efficacité du miel à la sulfadiazine argentique dans la prise en charge des brûlures du 1^{er} et du 2^{ème} degré met également en évidence une efficacité supérieure du miel. En effet, 4 des études sélectionnées indiquaient le temps de cicatrisation complète des plaies. La différence moyenne était de -4,62 jours en faveur du miel (Intervalle de confiance à 95% de -7,37 à -1,88). De plus, 3 études (différentes des 4 évoquées) indiquent une proportion de plaies cicatrisées plus importante dans le groupe miel (risque relatif = 2,13, intervalle de confiance à 95% = 1,61 ; 2,80) (106). Cependant, dans le traitement des brûlures de 3^{ème} degré, les excisions tangentielles semblent présenter une meilleure efficacité (109).

1.1.2 Plaies opératoires

Les désunions cicatricielles résultent de la rupture d'une plaie post-opératoire, notamment abdominale. Il s'agit d'une des complications post-césarienne et est redoutée des patients. Une étude a souhaité évaluer l'efficacité du miel dans la prise en charge des désunions de plaies abdominales post-césarienne. Cette étude a porté sur 15 patientes présentant des plaies ouvertes infectées. Toutes les plaies ont stérilisé par l'application de miel en moins d'une semaine. Les plaies ont totalement cicatrisé en 1 semaine pour 11 des 15 patientes et en moins de 2 semaines pour les 4 autres. Les mauvaises odeurs liées aux plaies ont disparu en moins d'une semaine et aucune plaie n'a nécessité d'être resuturée (110).

De la même manière, une étude a souhaité évaluer l'efficacité de pansements à base de miel sur des

plaies abdominales infectées post chirurgie gynécologique et obstétrique. Les patientes étaient constituées en 2 groupes de 30 individus. Le groupe contrôle était traité par antiseptiques locaux, des pansements quotidiens. Dans le groupe expérimental était en plus appliqué du miel sur la plaie. Les patientes traitées avec du miel présentaient une normalisation de la peau environnant la plaie au bout de 9 jours de traitement tandis que dans le groupe contrôle, 86,7% des patientes avaient toujours la peau rouge ou blanche au touché. De plus, tout signe d'inflammation avait disparu dans le groupe miel après 9 jours de traitement tandis que des signes d'inflammation systémique étaient encore retrouvés chez 76,6% des patientes dans le groupe contrôle. Aussi, les douleurs provoquées par la plaie avaient disparu chez toutes les patientes traitées avec du miel au bout du 9^{ème} jour tandis que 63,3% des patientes se plaignaient de douleurs intenses dans le groupe contrôle. Enfin, après 3 semaines de traitement la taille des plaies traitées étaient réduites de manière plus importante dans le groupe miel (de 15,83 mm de diamètre en moyenne à 4,1 mm) que dans le groupe contrôle (de 16,37 mm de diamètre en moyenne à 6,63 mm). Toutes les différences observées ont été jugées statistiquement significatives (p-value non renseignées dans le texte) (111).

Une étude évaluant la cicatrisation des plaies ouvertes secondaires à une laparotomie a mis en évidence une efficacité du miel dans l'accélération de la formation du tissu de granulation. Le groupe contrôle était constitué de 22 patients pour lesquels la plaie était lavée 3 fois par jour avec une solution saline. Dans le groupe expérimental était également rajouté une fine couche de miel. Le temps moyen de formation du tissu de granulation dans le groupe miel était de 1,18 jours contre 4,27 jours dans le groupe contrôle ($p < 0,05$) (112).

De plus, une étude de cas menée dans un service d'onco-hématologie pédiatrique conduite sur 15 patients présentant des plaies post-opératoires infectées d'étiologies variées a montré un effet bénéfique du miel dans la prise en charge de ces plaies. Les plaies traitées pouvaient être des plaies déhiscentes post amputation, des abcès post-drainages chirurgical ou encore des plaies opératoires superficielles infectées par des staphylocoques résistants à la méticilline. Une antibiothérapie systémique était le plus souvent associée aux pansements au miel. Les 15 plaies traitées ont pu cicatriser et être stérilisée (113).

1.1.3. Fixation des greffes cutanées

Le miel présenterait également un effet fixant très intéressant, notamment pour les greffes cutanées. Trente greffes cutanées effectuées sur des patients atteints de brûlures du 3^{ème} degré, ont été fixées avec des pansements au miel sans besoin d'avoir recours à des sutures. Les sites de greffes traitées avec du miel se contractaient beaucoup moins, améliorant l'aspect de la cicatrice. L'utilisation du miel a permis une réduction de la durée d'hospitalisation d'environ 3 jours (114).

1.1.4. Plaies du pied diabétique

Les ulcères des pieds diabétiques, complications neuropathiques et vasculaires chez les patients diabétiques, peuvent conduire à des surinfections et à des amputations des extrémités des membres (115). Le miel, produit non irritant, non toxique et peu coûteux (86) a montré des résultats intéressants dans la prise en charge des ulcères de pieds diabétiques. Un essai clinique portant sur 40 patients atteints d'ulcères résistants à 12 semaines de thérapie par compression veineuse a montré une réduction significative de la douleur et de la taille de l'ulcère après application de miel. De plus, le miel, permet de réduire les mauvaises odeurs causées par la surinfection des plaies (86). Une autre étude, utilisant des pansements de gaze imprégnés de miel sur 30 patients atteints d'ulcères des pieds diabétiques, a montré une diminution de la taille de l'ulcère chez 28 d'entre eux ainsi qu'une suppression des mauvaises odeurs des plaies. Les auteurs ont également signalé une inefficacité du miel en cas d'insuffisance vasculaire sévère (116).

1.1.5. Ulcères veineux des membres inférieurs

Les ulcères veineux sont causés par une incontinence valvulaire de veines entraînant une stase, puis une hyperpression veineuse. Ils se manifestent initialement par des varices et peuvent conduire à la thrombose veineuse profonde (105). Une étude s'intéressant à l'effet du miel sur les ulcères veineux chroniques, a montré que tous les patients ont vu la taille de leur plaie diminuer au cours du traitement. La moitié des patients ont ressenti une diminution de leurs douleurs (27% ont au contraire ressenti une intensification de leurs douleurs), et 52,5% des patients ont senti une diminution de l'odeur de la plaie (contre une augmentation pour 7,5% d'entre eux) (117). Une étude comparant des pansements au miel à des pansements alginate n'a pas montré de différence significative dans l'amélioration des plaies. Cependant, le taux moyen de cicatrisation à 12 semaines (55,6% dans le groupe miel contre 49,7% dans le groupe alginate) et l'incidence des plaies infectées (17,1% dans le groupe miel contre 22,1% dans le groupe alginate) est en faveur du miel (malgré l'absence de différences statistiquement significatives) (117).

1.1.6. Escarres

Les escarres sont des nécroses ischémiques causées par une hypoxie tissulaire. Elles peuvent apparaître en quelques heures et peuvent se creuser jusqu'à atteindre les muscles et l'os et mettre plusieurs mois à cicatriser (105). Une étude multicentrique conduite en ouvert, utilisant des dispositifs médicaux de la gamme Medihoney®, sur 20 patients tétra ou paraplégiques atteints d'escarres résistants aux traitements conventionnels, a montré une cicatrisation complète des plaies au bout de 4 semaines de traitement chez 18 patients. De plus, après une semaine de traitement, toutes les plaies étudiées ne présentaient plus de colonisation bactérienne, y compris les plaies

colonisées par des staphylocoques résistants à la méticilline (6 patients au début du traitement) et par *Pseudomonas aeruginosa* (4 patients au début du traitement) (118). De plus, une étude de cas a évalué l'efficacité de pansements au miel chez 9 patients atteints d'escarres du talon infectés. Dans les 9 cas, les plaies ont montré une cicatrisation complète sans complication et sans nécessité de recours aux antibiotiques (119).

1.1.7 Limites des données sur le miel à usage cicatrisant

Bien que montrant un effet généralement bénéfique, voire une supériorité par rapport à certains traitements, les études portant sur le miel dans le soin des plaies comportent certaines limites méthodologiques. En effet, les études ont été majoritairement réalisées sur un faible nombre de patients, ne donnant ainsi pas suffisamment de robustesse aux résultats obtenus. De plus, la grande hétérogénéité des plaies rend difficile l'interprétation des résultats en faveur ou en défaveur du produit. Ceci est d'autant plus vrai dans le cadre du traitement des plaies chroniques, où l'état psychologique et l'hygiène de vie du patient sont tout aussi importants que les traitements pour la guérison. Enfin, la composition caractéristique du miel rend difficile l'application d'une méthodologie en double aveugle.

Cependant, les études portant sur les pansements conventionnels présentent bien souvent également des failles méthodologiques, notamment concernant le maintien de l'aveugle, difficile à conserver pour les pansements. Le niveau méthodologique des études portant sur les pansements au miel ne devrait ainsi pas être un élément objectif suffisant pour rejeter son utilisation clinique (120). Il devrait être un appel à améliorer le niveau d'évaluation clinique de l'ensemble des pansements comme le préconise le règlement européen sur les dispositifs médicaux.

1.2. Prévention des infections sur cathéters

En raison de ses propriétés antimicrobiennes, certains auteurs se sont intéressés à l'utilisation du miel en prévention des infections liées aux cathéters.

Les infections liées aux cathéters centraux sont une cause importante de morbi-mortalité, notamment chez les patients en réanimation. De plus, les soins associés ainsi que la prolongation du temps d'hospitalisation qui en découlent peuvent considérablement augmenter les coûts de santé. La majorité des infections sur cathéters est liée à des infections au niveau des sites d'insertion. Une étude comparant l'application de pansement imbibé de miel au niveau du site d'insertion du cathéter à l'application d'un simple pansement n'a pas pu montrer de supériorité du miel dans la prévention de la colonisation bactérienne (44 patients présentant une colonisation bactérienne à la fin de la procédure contre 36 dans le groupe contrôle, $p=0,98$). Cependant, les auteurs ont remarqué une

quantité importante d'exsudat ayant imbibé les pansements, ayant pu diluer le miel de façon trop importante lui faisant perdre son efficacité (121). Un changement biquotidien du pansement aurait peut-être pu apporter de meilleurs résultats.

Le miel pourrait se montrer plus intéressant dans la prévention des infections liées aux cathéters d'hémodialyse. En effet, dans une étude comparant l'application de miel au niveau du site d'entrée du cathéter (51 patients) à l'application d'une pommade de mupirocine 2% (50 patients) a montré des résultats comparables (6 bactériémies dans le groupe miel contre 5 dans le groupe mupirocine ; $p=0,78$), présentant un intérêt thérapeutique potentiel dans la mesure où de nombreux cas de résistances bactériennes à la mupirocine ont été répertoriés (122).

Le miel peut donc présenter un intérêt dans la prévention des infections liées aux cathéters mais ne peut être recommandé en raison de données insuffisantes issues de la littérature scientifique.

1.3. Intubations oro-trachéales

Les pneumopathies secondaires à la ventilation mécanique font partie des principales causes d'infections nosocomiales, notamment lors des intubations prolongées. Les méthodes de prévention reposent sur l'hygiène des mains, le port de gants ainsi que sur l'utilisation de solutions antiseptiques et des bains de bouche, notamment à base de chlorhexidine. En raison de ses propriétés antibactériennes, le miel pourrait également présenter un intérêt dans la prévention des pneumopathies nosocomiales induites par la ventilation mécanique. Une étude a comparé l'efficacité d'une solution de miel diluée à 20% à de la chlorhexidine 0,2% dans la prévention de survenue des infections post-intubation. Chaque groupe était constitué de 15 patients intubés pendant 4 jours. Aucun cas d'infection n'a été recensé dans les deux groupes, et le risque de pneumopathie associée à la ventilation, établi à partir d'une échelle clinique (non décrite dans le cadre de ce travail) ne présentait pas de différence statistique entre les 2 groupes (3,33 dans le groupe miel, 3,53 dans le groupe chlorhexidine ; $p=0,618$; un score ≤ 5 traduisant une absence d'infection) (123). Ces résultats indiquent que le miel pourrait être au moins aussi efficace que la chlorhexidine dans la prévention des pneumopathies associées aux ventilations mécaniques, rendant le miel intéressant dans cette indication dans la mesure où la chlorhexidine peut entraîner une irritation et une desquamation de la muqueuse buccale (124).

Les maux de gorge post-intubation sont un effet indésirable fréquent touchant jusqu'à 61% des patients.

Une étude comparant 3 groupes constitués de 20 patients intubés dans le cadre d'une intervention chirurgicale a montré l'efficacité potentielle d'un mélange contenant du miel dans l'atténuation rapide des douleurs post-intubation. Le groupe contrôle était constitué de patients ne recevant pas

de traitement suppléatif, les patients dans le groupe « miel » recevaient un mélange de 200mL constitué de 5 mL de miel, 5 mL de jus de citron et 190 mL de thé. Le 3^{ème} groupe recevait des pastilles de Strepsils[®] miel et citron. Les traitements étaient administrés 1 minute 30 après l'intervention, avant le couché, la nuit post-intervention et le lendemain matin. La douleur post-intubation était déterminée par un score spécifique aux maux de gorges. Après la première dose de traitement, la diminution de la douleur était statistiquement significative dans les 2 groupes traitements ($p > 0,05$ dans le groupe contrôle, $p < 0,01$ dans le groupe miel et $p < 0,001$ dans le groupe Strepsil[®]). Après 24h, la douleur était significativement diminuée dans les 3 groupes ($p < 0,05$) sans différence d'intensité retrouvée entre le groupe contrôle et le groupe miel ($p > 0,05$) tandis que la douleur était significativement inférieure dans le groupe Strepsil[®] ($p < 0,02$). Le miel pourrait donc permettre d'accélérer la diminution des maux de gorge post-intubation bien que l'utilisation de pastilles de Strepsil[®] miel-citron semble plus efficace (mais non agréé aux collectivités) (125,126).

1.4. Candidoses locales

Les espèces *Candida* sont responsables de nombreuses infections fongiques opportunistes chez l'Homme : des candidoses orales chez les patients immunodéprimés, les nouveau-nés ou les personnes âgées (72), ou des candidoses vulvovaginales chez les femmes en âge de procréer (127). Dans certains cas, elles peuvent également provoquer des otites externes et des infections chroniques des muqueuses (72). De plus, le nombre de souches résistantes aux antifongiques azolés d'application topique est de plus en plus importante. Le miel présente un intérêt thérapeutique du fait d'une importante activité antifongique contre les souches vaginales, orales et cutanées de *Candida*, y compris résistantes aux antifongiques (72). Une étude a comparé l'efficacité d'un mélange de miel et de yaourt à un traitement par une crème vaginale de cotrimoxazole chez des patientes atteintes de vulvo-vaginites à *Candida*. Après 14 jours de traitement, le traitement à base de miel montrait une très nette amélioration de la symptomatologie : 1 seule patiente présentait des irritations contre 8 dans le groupe traité par cotrimoxazole, 1 seule patiente présentait des démangeaisons contre 9 dans le groupe traité par cotrimoxazole, aucune patiente ne présentait de dysurie et 4 des dyspareunies contre respectivement 3 et 8 dans le groupe contrôle (différence non statistiquement significative) (127).

De plus, un article décrivant les résultats d'études comparant l'efficacité du miel ou de miel mélangé à des antifongiques topiques a permis de montrer une efficacité du miel dans la prise en charge des vulvo-vaginites à *Candida* récidivantes. En effet, l'une des études décrites comparait l'utilisation de 5 mL de miel dilué à 80% au fluconazole (application 2 fois par jour pendant 7 jours ; chaque groupe de traitement était constitué de 30 patients). Le taux de guérison dans le groupe miel était de 86,6% contre 40% dans le groupe fluconazole, les sensations de brûlures après

traitement était de 0% dans le groupe miel contre 33,3% dans le groupe fluconazole et les démangeaisons après traitement étaient de 0% dans le groupe miel contre 10% dans le groupe fluconazole (significativités des résultats non renseignés). Une autre étude décrite comparait une crème de clotrimoxazole 1% à du miel sous forme de crème vaginale (chaque groupe était constitué de 50 patients). Les 2 groupes ont présenté une amélioration significative de la symptomatologie ($p < 0,001$) et un taux de contamination microbienne identique ($p = 0,461$) après traitement. Les sensations de brûlures étaient moins importantes dans le groupe miel ($p = 0,008$). De plus, un des articles décrit suggère que le miel présenterait l'avantage de ne pas altérer la flore vaginale (128). L'utilisation du miel pourrait ainsi prévenir l'émergence de résistances aux antifongiques topiques ainsi que limiter leur mésusage.

1.5. Poussées herpétiques

Herpes simplex virus (HSV) infecte 65 à 90% des personnes de par le monde. Le sérotype HSV-1 est responsable majoritairement d'infection faciale et le sérotype HSV-2 d'infections génitales. Ce virus colonise les cellules nerveuses des nerfs sensoriels pouvant causer des poussées de fièvre, des douleurs intenses et des lésions cutanées. Les traitements conventionnels reposent sur l'utilisation d'analgésiques, d'anesthésiques locaux et d'antiviraux comme l'aciclovir (129). Une étude conduite sur 16 patients a montré que le miel était plus efficace que la crème d'aciclovir 5% sur les manifestations d'herpès labiales et génitales. En effet, le temps de cicatrisation moyen des herpès labiales étaient de 5,85 jours dans le groupe aciclovir contre 2,57 jours dans le groupe miel ($p < 0,05$). Le temps de cicatrisation moyen des herpès génitales était de 6,28 jours dans le groupe aciclovir contre 3,71 jours dans le groupe miel ($p < 0,05$) (130). Une autre étude portant sur des patients traités habituellement par une crème d'aciclovir dans le cadre d'herpès labiaux récidivants a voulu évaluer l'efficacité du miel par rapport aux antiviraux topiques. L'étude consistait en l'élaboration d'un questionnaire, portant notamment sur le temps de cicatrisation et l'atténuation des douleurs provoquées par les manifestations herpétiques lors de l'application de miel chez ces patients. Les auteurs de l'étude considéraient que les patients avaient une expérience suffisante de leur maladie et de l'utilisation des traitements antiviraux pour renseigner précisément et objectivement le questionnaire. Les résultats montraient une réduction significative ($p = 0,001$) du temps de guérison obtenu avec l'application de miel (temps de cicatrisation de 6,2 jours avec le miel contre 11,4 jours avec la crème d'aciclovir). De plus, une diminution de la douleur était ressentie par 72,7% des patients traités avec le miel ($p < 0,005$) (73).

1.6. Mucites chimio et radio-induites

Les mucites sont une réponse inflammatoire des cellules de la muqueuse épithéliale aux effets cytotoxiques des chimio et radiothérapies, atteignant 40 à 76% des patients suivant ces thérapies (131). Cette incidence peut augmenter pour atteindre 60 à 85% chez les patients traités par transplantation de cellules souches hématopoïétiques et 90% pour les patients traités pour un cancer de la tête et du cou souvent sous radio et chimiothérapie (132).

Bien que spontanément résolutive dans la majorité des cas (132), les mucites se caractérisent par une inflammation, un érythème voire une ulcération de la muqueuse orale. Elles peuvent provoquer une douleur intense conduisant à des troubles de l'alimentation pouvant aller jusqu'à la malnutrition. Chez les patients immunodéprimés, elle peut entraîner une bactériémie voire un choc septique (133).

En fonction de la sévérité de la mucite, le traitement repose sur l'hygiène bucco-dentaire, les anti-ulcéreux topiques, les bains de bouche à base de bicarbonate 1,4%, la cryothérapie, les corticoïdes à usage topiques ou systémiques, les antalgiques, voire les antibiotiques (134). Cependant, l'efficacité de ces traitements est variable (135).

Le miel, en raison de ses propriétés cicatrisantes, antioxydantes et antibactériennes, pourrait être considéré comme une alternative (136).

De nombreuses études ont souligné le rôle potentiellement bénéfique du miel dans la prise en charge des mucites, à la fois en préventif et en curatif (études randomisées, revues, méta-analyses) sans que son mécanisme d'action ne puisse être clairement établi (131,133,137–144).

L'utilisation prophylactique du miel semble particulièrement intéressante, du fait de sa facilité de mise en œuvre. En effet, le protocole consistait le plus souvent en la consommation de 20mL de miel (de diverses origines dans les études sélectionnées), dilué ou non dans 100mL d'eau, 15 minutes avant, 15 minutes et 6h après la radiothérapie. Ces études estimaient que l'usage de miel prophylactique diminuait l'apparition et la sévérité des mucites, limitait la perte de poids des patients qui présentaient une bonne compliance au traitement (140,144). De plus, le miel, de par ses propriétés antimicrobiennes, permet de diminuer la colonisation bactérienne et fongique (espèce *Candida*) de la muqueuse orale, limitant le risque de surinfection.

D'un point de vue curatif, le miel pourrait diminuer significativement la sévérité des mucites. Une étude a comparé l'efficacité de la bétaméthasone *per os* au miel et à un mélange constitué d'un mélange de miel et de café. La sévérité des mucites a été définie selon la classification de l'OMS (Grade 0 à 4) (134). Avant l'initiation du traitement, la sévérité moyenne des mucites dans les groupes corticostéroïdes, miel et mélange de café et de miel étaient respectivement de 2,52, 2,5 et 2,67 contre respectivement 1,43, 0,9 et 0,38 après le traitement, montrant une différence statistiquement significative entre les 3 groupes (Tableau 2) et une efficacité supérieure du miel par

rapport au corticostéroïde. Le mélange à base de miel et de café était le traitement le plus efficace, expliqué dans l'étude par l'existence de composés antioxydants dans le café pouvant agir en synergie avec les constituants du miel (133).

Tableau 2 Evolution de la sévérité des mucites orales chez des patients traités par radiothérapie. La sévérité des mucites a été déterminée selon la classification de l'OMS (valeur moyenne avant et après traitement) (133,134)

	Corticostéroïdes	Miel	miel + café	p-value
Grade des mucites selon classification OMS				
Avant traitement	2,52	2,5	2,67	0,517
Après traitement	1,43	0,9	0,38	<0,001

En revanche, le miel de Manuka n'a pas montré d'efficacité dans cette indication et pourrait même être délétère (145,146), contrairement aux autres types de miel (140), et ne devrait donc pas être utilisé dans le traitement des mucites chimio et radio-induites.

Le miel, en dépit des limites méthodologiques des études (faible nombre de patients, difficulté du maintien de l'aveugle), semble être un traitement prometteur des mucites chimio et radio-induites.

1.7. Gastro-entérites infantiles

La gastro-entérite aiguë est une inflammation aiguë du tractus gastro-intestinal se manifestant par des diarrhées aiguës (147) causées par des infections virales (*Rotavirus*) ou bactériennes (*Escherichia coli*, *Shigella*) (148). Le traitement repose essentiellement sur la correction des troubles hydroélectrolytiques à l'aide de solutés de réhydratation orale (SRO) (147). Le miel, en raison de ses propriétés antimicrobiennes présente un intérêt thérapeutique certain dans le traitement des gastro-entérites aiguës chez l'enfant. En effet, une étude comparant 89 enfants atteints de gastro-entérites traités par SRO seul et 80 enfants traités par du SRO mélangé avec du miel à une concentration de 50 ml/L a permis d'objectiver une guérison plus rapide dans le groupe où le miel était utilisé en ce qui concerne les diarrhées bactériennes (58h contre 93,19h ; p=0,0257). Cependant, il n'y avait pas de différences retrouvées chez les patients atteints de diarrhées d'origine virales (149). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude comparant le pouvoir curatif de 100mL de SRO et du SRO mélangé avec 5 mL de miel. La fréquence des vomissements et des diarrhées était significativement moindre chez le groupe traité par le mélange de SRO et de miel et le temps de récupération était également plus court (105,6h contre 127,7h ; p<0,001). Les auteurs n'ont cependant pas précisé l'origine virale ou bactérienne des gastro-entérites. Ces résultats permettent donc de confirmer l'efficacité du miel sur les diarrhées d'origine bactérienne mais ne permettent pas de le suggérer en cas d'origine virale (147). L'association de miel à un sirop de gluconate de zinc s'est également avérée bénéfique dans la prise en charge de diarrhées chez des

enfants atteints de gastro-entérite aiguë. La comparaison du groupe contrôle, traité par 5mL de gluconate de zinc, et du groupe expérimental, traité par 5mL de gluconate de zinc associé à 1,5 à 2mL de miel a montré un temps de récupération plus court (24h contre 38h ; $p=0,013$) et une durée d'hospitalisation plus courte (19h contre 43,5h ; $p=0,001$) pour ce dernier (148). Ces éléments montrent que le miel présente un intérêt thérapeutique dans la prise en charge des gastro-entérites aiguës chez l'enfant.

1.8. Pathologies ophtalmologiques

Les propriétés cicatrisantes et antibactériennes du miel ont justifié son utilisation dans les pathologies oculaires depuis de nombreux siècles. La civilisation Maya, notamment, l'utilisait pour le traitement de la cataracte (26). Des travaux plus récents ont permis de montrer un effet bénéfique du miel dans de nombreuses pathologies ophtalmiques.

Le port de lentille de contact est un facteur de prédisposition majeur aux kératites infectieuses et aux ulcères de cornée infectieux. Les traitements utilisés incluent l'application topique d'un antibiotique à large spectre. Cependant, en raison de l'émergence des bactéries résistantes, des échecs thérapeutiques apparaissent. Une étude rapporte le cas d'une patiente porteuse de lentilles de contact hospitalisée pour une infection oculaire. Les germes identifiés étaient *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* et *Stenotrophomonas maltophilia*. Un collyre à base de miel de miellat stérilisé et dilué à 25% (solvant de dilution non renseigné) lui a été administré 5 fois par jour après échec du traitement initial. L'état de la patiente s'est rapidement amélioré. Le traitement s'est poursuivi pendant 4 semaines en association avec des collyres de 0,1% de corticoïdes (150).

Le miel pourrait également présenter un intérêt dans la prévention des endophtalmies oculaires post chirurgie de la cataracte. Dans une étude comparant l'utilisation d'une solution de miel de miellat diluée à 25% dans de l'eau distillée à des collyres d'ofloxacin 0,3% (solvant de dilution non renseigné) avant chirurgie de la cataracte, il a été démontré que les collyres au miel présentait une activité antimicrobienne similaire aux collyres d'ofloxacin. En effet, après 7 jours de traitement, seuls 4 prélèvements bactériens se sont révélés positifs (p -value non renseignée) contre 18 avant le traitement dans le groupe ofloxacin et 25 dans le groupe miel (151). Ces résultats suggèrent une efficacité intéressante du miel dans le traitement et la prévention des infections ophtalmologiques.

La blépharite est une inflammation chronique associée à un œil sec et à une irritation de la surface oculaire. Dans les cas les plus sévères, le processus inflammatoire chronique peut conduire à des dommages cornéens irréversibles. Une étude a évalué l'efficacité d'une microémulsion à base de

miel de Manuka chez 53 patients atteints de blépharites. Les patients devaient appliquer le traitement chaque soir pendant 3 mois, soit dans l'œil gauche, soit dans l'œil droit. Le traitement était réévalué après 30 et 90 jours. La symptomatologie, mesurée par les scores Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) et Symptom Assessment in Dry Eye (SAND), était améliorée par le traitement à base de miel à 30 jours ($p=0,002$ pour le score SPEED et $p=0,02$ pour le score SAND) et à 90 jours ($p<0,001$ pour le score SPEED et $p=0,01$ pour le score SAND). De plus, la stabilité du film lacrymal ainsi que l'épaisseur de la couche lipidique était plus importante dans le groupe traitement que dans le groupe contrôle après 90 jours ($p<0,05$) (152).

Le syndrome de l'œil sec est l'une des principales complications rencontrées chez les patients porteurs de lentilles de contact. Il est causé par un mécanisme inflammatoire déclenché par une hyperosmolarité du film lacrymal provoqué par le port de lentilles. Ce mécanisme inflammatoire va entraîner l'apoptose de cellules oculaires générant une accélération de l'évaporation lacrymale, conduisant à une sécheresse oculaire. Une étude a cherché à évaluer l'efficacité d'un collyre à base de miel de Manuka sur la symptomatologie du syndrome de l'œil sec sur 20 patients divisés en deux groupes. Le 1^{er} groupe était traité par un collyre à base de miel dilué à 16% pendant 2 semaines puis par un lubrifiant pendant les 2 semaines suivantes. L'autre groupe reprenait ce schéma thérapeutique en sens inverse. Les collyres au miel devaient être appliqués chaque matin, au moins 10 minutes avant la pose des lentilles de contact, et le soir après enlèvement des lentilles. Les scores Ocular Surface Disease Index (OSDI) et Ocular Comfort Index (OCI) (153), consistant en des questionnaires élaborés pour évaluer les symptômes du syndrome de l'œil sec (ex : production lacrymale pour le test OSDI, douleurs, picotements pour le test OCI (154,155)), montraient des résultats en faveur d'une meilleure efficacité du miel par rapport aux lubrifiants. Le score OSDI était de -3,9 après utilisation du collyre à base de miel contre 3,1 après utilisation du lubrifiant ($p=0,02$). Le score OCI était de -6,2 après utilisation du miel contre -2,4 après utilisation du lubrifiant ($p=0,05$). De plus, 50% des patients ont déclaré avoir une préférence pour le collyre à base de miel contre 20% pour le lubrifiant, montrant une bonne adhésion des patients à cette thérapeutique (153).

La kérato-conjonctivite vernale est une forme sévère de la conjonctivite allergique, touchant essentiellement les enfants et les adolescents. Elle se caractérise notamment par un prurit et une intense photophobie (156). Une étude a été menée pour rechercher l'efficacité du miel, utilisé en association, dans la prise en charge de cette pathologie. Les patients étaient répartis en 2 groupes de 30 individus. Les 2 groupes étaient traités par un collyre de fluorométholone 1% et un collyre d'acide cromoglicique. Le groupe miel était également traité par un collyre à base de miel dilué à 60% dans des larmes artificielles tandis que le groupe contrôle recevait des larmes artificielles. Le

traitement devait être administré toutes les 6h pendant un mois. Le miel s'est avéré montrer une efficacité significative dans la réduction de la symptomatologie. En effet, une diminution importante des rougeurs oculaires (nombre et sévérité) a été observée dans le groupe miel ($p=0,001$ pour les 2 yeux) ainsi qu'une diminution importante des papilles limbiques ($p=0,001$ pour l'œil droit, $p=0,052$ pour l'œil gauche. Seul un patient présente toujours des papilles limbiques dans le groupe miel contre 7 dans le groupe contrôle) (157).

Les œdèmes cornéens sont l'une des principales complications des chirurgies de la cataracte. Généralement transitoires, ils disparaissent quelques heures à quelques jours après l'intervention chirurgicale. Cependant, ils peuvent être persistants dans de rares cas et conduire à une kératopathie bulleuse irréversible. Une étude de cas portant sur 18 patients a souhaité évaluer l'efficacité d'un collyre à base de miel dans la prise en charge des œdèmes cornéens post-chirurgie de la cataracte. Le miel était le plus souvent utilisé en association avec des collyres de corticostéroïdes et une pommade de chlorure de sodium à 5%. Pour déterminer l'efficacité du traitement, les auteurs ont mesuré l'acuité visuelle des patients ainsi que l'épaisseur de la cornée par pachymétrie ultrasonique. Une amélioration significative de l'acuité visuelle ($p<0,00001$) et une diminution de l'épaisseur de la cornée ($p= 0.000025$) ont été objectivées au cours de cette étude de cas (158).

Ces données suggèrent que le miel pourrait être une alternative intéressante aux traitements conventionnels, notamment en cas de pénuries de médicaments.

2. Les recherches en cours

2.1. Maladies cardiovasculaires

Les pathologies cardiovasculaires sont responsables d'environ 30% de la mortalité mondiale. Il est établi que le stress oxydatif joue un rôle majeur dans le développement de ces pathologies. En effet, les altérations protéiques générées vont dégrader les protéines et les enzymes nécessaires à l'oxygénation cardiaque conduisant à une ischémie myocardique.

De plus, le stress oxydatif va provoquer des altérations lipidiques et de leur métabolisme, entraînant l'augmentation du cholestérol, et plus particulièrement des lipoprotéines de basse densité (LDL-c), aboutissant à la formation d'une plaque athéromateuse (159).

Les propriétés anti-oxydante et anti-inflammatoire du miel peuvent ainsi lui conférer un intérêt dans le traitement des pathologies cardiovasculaires.

Les résultats de certaines études montrent que le miel pourrait avoir un effet hypolipémiant. En effet, des tests effectués sur une cohorte de 6 patients ayant un taux de LDL-c supérieur à 130 mg/dl ont montré que l'ingestion d'une solution de miel avait permis de diminuer le taux de LDL-c de 11% en 15 jours (160). Ces résultats sont corroborés par une autre étude, au cours de laquelle une solution de miel chez 30 patients obèses a permis une diminution du LDL-C de 4,3% (161). Cependant, ces résultats entrent en contradiction avec d'autres études au cours desquelles le miel n'a pas permis d'abaissement significatif du taux de LDL-c (162,163). Le potentiel effet hypolipémiant du miel doit donc encore être exploré davantage.

Des études précliniques ont suggéré d'autres effets bénéfiques du miel sur les pathologies cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle. De plus, il aurait un effet anti-arythmique, comme le suggère des expériences menées *ex-vivo* où le miel a permis de réduire les tachycardies et les fibrillations ventriculaires. Le miel aurait également un effet protecteur sur le myocarde, en abaissant les concentrations des marqueurs d'atteintes myocardiques (159).

2.2. Cancers

Les cancers comptent parmi les maladies les plus préoccupantes du 21^{ème} siècle. En 2018, 18,1 millions de nouveaux cas de cancers ont été répertoriés et 9,6 millions de décès étaient liés aux cancers (164). Le stress oxydatif et l'apoptose font partie des caractéristiques centrales de sa pathogénèse (165). La toxicité des traitements anticancéreux, la difficulté d'accès aux médicaments de certains pays ainsi que le souhait de certains patients de recourir à des alternatives naturelles a poussé certaines équipes de recherche à s'intéresser aux propriétés anticancéreuses du miel (164). De nombreuses études *in vitro* et chez l'animal ont ainsi étudié l'effet du miel sur différents types de cancers. Une étude utilisant des cellules cancéreuses prostatiques humaines PC-3 a permis de démontrer la puissante action apoptotique d'un composé monoterpénique identifié dans un miel de thym grec. En effet, une concentration de 100 $\mu\text{mol/L}$ de ce composé a fortement diminué la viabilité des cellules PC-3 (88% de cellules viables à 0 h contre 36,75% à 72h ; $p < 0,001$) (166). Une autre étude réalisée sur des cellules HepG2 (cellules de carcinome hépatocellulaire humaine) traitées avec du miel a montré une diminution de leur viabilité en raison d'un emprisonnement des ROS par les composés antioxydants du miel. En effet, les cellules cancéreuses exposées à des miels de concentration allant de 5 à 20% avaient un taux de survie diminué par rapport aux cellules non traitées (après 72% de traitement, les cellules exposées au miel dilué à 20% présentaient un taux de survie d'environ 20% contre plus de 100% pour les cellules non traitées, indiquant une prolifération ; $p = .00$) (167,168). Aussi, une étude a mis en évidence le fait que l'administration intralésionnelle et orale de miel diminuaient la croissance tumorale sur des modèles murins de

cancer de la vessie. En effet, les souris traitées par administration de miel intralésionnelle à 6% et 12% et par administration orale de miel présentaient un volume tumoral moindre comparé au groupe contrôle (volume tumoral après 3 semaines de 4000, 2000, 3000 et 10000 mm³ respectivement ; $p < 0,05$ entre le groupe traité par administration de miel intralésionnelle 12% et le groupe contrôle ; $p < 0,05$ entre le groupe traité par administration orale de miel et le groupe contrôle ; $p < 0,01$ entre le groupe traité par administration de miel intralésionnelle 6% et le groupe contrôle) (169).

Ces expériences très prometteuses font du miel et de ses composants des candidats intéressants au développement de méthodes alternatives. Cependant, la majorité des études n'ont été réalisées qu'*in vitro* ne suffisant pas à envisager des résultats similaires chez l'Homme. De plus, une étude conduite sur des lignées cellulaires de cancer du sein MCF-7 a montré que des miels de thym, de pin et de sapin récoltés en Grèce présentaient une effet anti-oestrogénique à faibles doses et au contraire pro-oestrogénique à des doses plus élevées (164). En effet, l'activité de la luciférase, permettant de mesurer l'activité oestrogénique, était diminuée par rapport au groupe contrôle pour une concentration de 2 µg/mL de miel de thym ($p < 0,001$), une concentration de 2 et 5 µg/mL de miel de sapin ($p < 0,05$) et une concentration de 0,2, 2 µg/mL ($p < 0,05$) et 5 µg/mL ($p < 0,01$). L'activité de la luciférase était augmentée par rapport au groupe contrôle pour des concentrations comprises entre 20 et 100 µg/mL ($p < 0,01$) pour le miel de thym, entre 20 ($p < 0,01$) et 100 ($p < 0,001$) µg/mL pour le miel de pin, et entre 20 et 100 µg/mL pour le miel de sapin ($p < 0,001$) (170). Ceci indique qu'une plus grande connaissance du miel, de ses composés et de ses mécanismes d'actions soient nécessaires.

2.3. Pathologies dermatologiques

En raison de ses propriétés immunomodulatrices, le miel peut présenter un intérêt dans la prise en charge de pathologies dermatologiques. Ceci est notamment le cas pour la dermatite atopique, pathologie inflammatoire chronique de la peau se manifestant par des épisodes de prurit et de rash maculopapuleux (171). Une étude utilisant un mélange de miel, de cire d'abeille et d'huile d'olive chez 21 patients atteints de dermatite atopique non sévère, a montré l'efficacité de ce mélange en permettant la réduction de 75% des doses de corticostéroïdes (172). Des patients traités par du miel de Manuka ont également montré une réduction significative de la sévérité de leurs lésions (171).

Les kératoses actiniques sont des lésions cutanées causées par une dysplasie des kératinocytes. Elles touchent essentiellement les personnes âgées et sont à risque d'évolution vers une pathologie maligne. Les traitements conventionnels comprennent le fluorouracile ou l'imiquimod (usages topiques), de bonne efficacité mais présentant une faible compliance des patients en raison de

nombreux effets indésirables. Une étude a présenté le cas d'un patient présentant une lésion de kératose en croissance, traité par du miel de Kanuka, présentant des propriétés proches de celles du miel de Manuka, pendant 3 mois. Une réduction totale de la plaie a pu être observée ainsi qu'une absence de récurrence au bout de 2 ans (173). Cependant, il n'existe que trop peu d'études, réalisées sur un très faible nombre de patients et essentiellement conduites avec des miels présentant des propriétés différentes de ceux retrouvés en France, ne permettant pas de le recommander pour le moment dans le traitement des pathologies dermatologiques.

2.4 Adhésions post-opératoires

Les adhésions intra-abdominales sont des complications post-opératoires fréquentes, notamment après les laparotomies. Elles peuvent provoquer une obstruction grêlique, des douleurs pelviennes chroniques ou encore engendrer des difficultés techniques en cas de nouvelle intervention (174). Sur des modèles animaux, le miel a présenté une efficacité intéressante dans la prévention de cette complication.

Une étude a comparé la sévérité des adhésions intra-abdominales après intervention lors de l'administration intra-péritonéale de miel chez des rats par rapport à un groupe contrôle (20 individus dans chaque groupe). Les adhésions ont été classifiées selon le modèle d'Evans distinguant les adhésions de grade 0 (pas d'adhésion), 1 (séparation spontanée des adhésions), 2 (séparation des adhésions par traction), 3 (séparation des adhésions par dissection). Dans le groupe miel, 6 rats ne présentaient pas d'adhésion, 12 rats présentaient une adhésion de grade 1 et 2 rats une adhésion de grade 2, tandis que dans le groupe contrôle, 6 rats présentaient une adhésion de grade 2 et 14 rats une adhésion de grade 3 ($p < 0,001$) (175).

L'ensemble des informations présentées sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 Tableau récapitulatif des différentes indications et axes de recherche thérapeutique du miel : indications et domaines d'intérêt, effets démontrés et limites des études

Ce qu'il faut retenir		
Indications du miel		
Indications	Effets démontrés par les études	Limites
Traitement des brûlures du 1^{er} et du 2^{ème} degré	Réduction du temps de cicatrisation et diminution de la charge microbienne par rapport à la sulfadiazine argentique	Faible nombre de patients inclus dans les études Maintien de l'aveugle difficile
Traitement des plaies post-opératoires	Traitement des plaies ouvertes et désunies Diminution du risque d'infection du site opératoire Couvre de larges étiologies de plaies post-opératoires	Faible nombre d'études Peu d'études comparatives aux pansements conventionnels Faible nombre de patients inclus
Fixation des greffes cutanées	Fixation de greffes cutanées post-brûlures du 3 ^{ème} degré sans avoir recours à des sutures et présentant un meilleur aspect de la plaie	Une seule étude retrouvée Faible nombre de patients inclus
Traitement des plaies du pied diabétique	Efficacité en cas d'échec des pansements conventionnels Diminution de la surinfection des plaies Diminution des mauvaises odeurs des plaies	Faible nombre de patients inclus Maintien de l'aveugle difficile Inefficacité en cas d'insuffisance vasculaire sévère
Traitement des ulcères veineux des membres inférieurs	Diminution de la taille des plaies Diminution des douleurs causées par les plaies Efficacité semble similaire aux pansements conventionnels	Faible nombre de patients inclus Maintien de l'aveugle difficile Supériorité non évidente par rapport aux pansements conventionnels
Traitement des escarres	Efficacité sur le traitement des plaies et la prévention des surinfections	Faible nombre de patients inclus Maintien de l'aveugle difficile
Prévention des infections sur cathéters	Pas de surinfection provoquée par le miel Efficacité comparable à la mupirocine sur les cathéters d'hémodialyse	Faible nombre de données retrouvées Pas de supériorité démontrée par rapport aux traitements conventionnels
Prévention des infections post-intubation oro-trachéales	Efficacité similaire à la chlorhexidine dans la prévention des pneumopathies associées à la ventilation mécanique Diminution des effets indésirables causés par les antiseptiques classiques	Faible nombre de données retrouvées Pas de supériorité démontrée par rapport aux traitements conventionnels
Douleur post-intubation oro-trachéales	Diminution de la durée des douleurs post-intubation oro-trachéales	Une seule étude retrouvée Faible nombre de patient inclus
Traitement des candidoses locales	Efficacité dans le traitement des vulvo-vaginites à <i>Candida</i> Réduction du risque d'émergences de résistances aux antifongiques topiques Réduction du mésusage des antifongiques topiques Préservation de la flore vaginale	Faible nombre de patients inclus Maintien de l'aveugle difficile
Traitement des poussées herpétiques	Diminution du temps de guérison par rapport aux crèmes d'aciclovir Diminution des douleurs lors des poussées herpétiques	Faible nombre d'étude Faible nombre de patients inclus dans les études Intérêt clinique non évident
Traitement des mucites chimio et radio-induites	Diminution des mucites post-traitement Diminution de la sévérité des mucites	Faible nombre de patients inclus dans les études Maintien de l'aveugle difficile
Traitement des gastro-entérites infantiles	Diminution de la fréquence et de la sévérité des diarrhées Diminution du temps de récupération	Absence d'efficacité démontrée pour les diarrhées d'origine virale
Indications en ophtalmologie	Efficacité dans le traitement des kératites infectieuses, des kérato-conjonctivites vernaes, de la blépharite, du syndrome de l'œil sec, des œdèmes cornéens Efficacité dans la prévention des endophtalmies post-chirurgie de la cataracte	Faible nombre d'études disponibles Faible nombre de patients inclus Nécessité de développement d'une forme pharmaceutique

Tableau 2 (suite) Tableau récapitulatif des différentes indications et axes de recherche thérapeutique du miel : indications et domaines d'intérêt, effets démontrés et limites des études

Axes de développement thérapeutique		
Hypolipémiant	Diminution du taux de LDL-c	Faible nombre d'études Faible nombre de patients inclus Existences d'études montrant des résultats contraires
Maladies cardiovasculaires	Effet antihypertenseur Effet anti-arythmique	Etudes <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Pas de données comparées aux traitements conventionnels
Maladies cancéreuses	Effet pro-apoptotique et anti-radicalaire	Etudes <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Risque d'effet pro-cancéreux dose dépendant
Maladies dermatologiques	Efficacité dans le traitement des dermatites atopiques	Faible nombre d'études Faible nombre de patients inclus
Antiadhésif abdominale	Diminution des adhésions abdominales post-chirurgicales chez les rats	Etude chez l'animal

3. Les expériences dans les hôpitaux français

Le miel à usage médical a été ou est utilisé dans certains hôpitaux français. Au cours de ce travail, nous avons souhaité recueillir des informations sur ces expériences hospitalières afin de connaître les indications pour lesquelles le miel est utilisé ainsi que leurs modalités d'approvisionnement. Les informations recueillies ont été extraites d'articles publiés, de posters présentés lors de congrès pharmaceutiques, de communiqués de presse et complétés d'entretiens téléphoniques réalisés auprès des professionnels de santé (pharmaciens ou infirmiers) ayant une expérience avérée dans l'utilisation du miel. Les données obtenues sont résumées dans le tableau 4. D'autres hôpitaux possèdent probablement le miel au sein de leur arsenal thérapeutique. A titre d'exemple, une expérience d'utilisation du miel médical a été décrite au sein du service d'oto-rhino-laryngologie de l'hôpital Georges Pompidou (8). Les expériences proposées dans le cadre de ce travail sont donc non exhaustives.

3.1. Expérience au CHU de Limoges (176)

L'expérience de l'utilisation du miel au CHU de Limoges a débuté en 1984 chez une patiente hospitalisée dans le service de chirurgie viscérale et digestive suite à un infarctus mésentérique. Suite à une résection grêlique avec double iléostomie, la patiente présentait des complications post-opératoires dont un abcès de paroi conduisant à une perte de substances importantes. L'application de miel au niveau de la plaie a alors permis une cicatrisation quasi-complète en environ huit jours (176). Depuis ce jour, sous l'impulsion du Pr Bernard Descottes et pendant près de 30 ans, un protocole de pansement au miel (Annexe I) a été utilisé dans ce service pour le traitement de plus de

3000 plaies, essentiellement des désunions cicatricielles, mais aussi en première intention en post-opératoire pour les kystes sacro-coccygiens, ou les fermetures pariétales après ablation de stomies (5). Les pansements au miel avaient l'avantage d'être non douloureux, d'accélérer la vitesse de cicatrisation, voire de présenter une efficacité lorsque les thérapies conventionnelles échouaient. Le miel de thym était le miel de choix, du fait de son fort pouvoir cicatrisant et de son activité antibactérienne marquée contre les staphylocoques et les entérocoques (5). Ce miel était acheté auprès d'un apiculteur situé dans le département de l'Hérault, que nous avons pu contacter, que le Pr Descottes avait rencontré au cours d'une conférence donnée sur l'apithérapie à Montpellier.

Non stérile, le miel employé devait malgré tout répondre à des critères microbiologiques spécifiques : les germes mésophiles devaient être inférieurs à 30 Unités Formant Colonies (UFC)/g et ne devaient contenir ni germes coliformes fécaux ni germes pathogènes pour l'Homme (bactéries, levures, champignons) (102). Les contrôles microbiologiques étaient réalisés par le service d'hygiène de l'hôpital et le miel, conditionné en pot de 1kg à réception, était mis en quarantaine jusqu'au rendu des résultats (102). La pharmacie nous a indiqué que le miel était ensuite reconditionné dans des pots de 60 à 80g au sein du préparatoire dans une zone à atmosphère non contrôlée, au sein duquel un espace dédié avait été aménagé et stocké entre 2 et 8°C.

Après le décès du Pr Descottes, les demandes des services ont diminué. Les progrès réalisés dans le domaine des pansements ainsi que l'arrivée sur le marché de dispositifs médicaux à base de miel stérilisé répondant aux normes pharmaceutiques ont conduit à une diminution progressive de l'utilisation de miel conditionné et contrôlé par la pharmacie. De plus, le service d'hygiène, autrefois en charge des contrôles microbiologiques, a souhaité obtenir des données et des normes officielles permettant de garantir la sécurité microbiologique d'utilisation du miel brut. La pharmacie a alors sollicité la constitution d'un groupe de travail réunissant médecins utilisateurs, pharmaciens et représentants du service d'hygiène mais cette mobilisation n'a pas donné suite. L'utilisation de miel naturel a alors été progressivement abandonnée.

Cependant, les dispositifs médicaux en provenance de l'industrie sont toujours utilisés. Le CHU de Limoges collabore essentiellement avec la société Melipharm, basée à Limoges, et dont le Pr Descottes fut un des fondateurs.

Au cours d'un entretien téléphonique, il nous a été indiqué que les tubes de 5g sont consommés essentiellement par la maternité en prévention des crevasses mammaires chez les femmes allaitantes (1000 unités consommées en 2022 pour un prix unitaire hors taxe de 3 euros). Les tubes de 30g sont utilisés à visée cicatrisante par les services de chirurgie viscérale, chirurgie plastique et vasculaire, ainsi que par les services de gynécologie et de réanimation (200 tubes consommés en 2022 pour un prix unitaire hors taxes de 6 euros). D'autres services, comme l'orthopédie, peuvent également y avoir recours de façon plus marginale.

3.2. Expérience au CHU de Bordeaux (177)

Le miel à visée cicatrisante est également utilisé dans le service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique du site Pellegrin au CHU de Bordeaux. L'infirmière référente des pansements au miel que nous avons pu contacter nous a indiqué que le miel utilisé était du miel de thym alimentaire, appliqué chez les patients atteints de plaies chroniques résistantes aux autres traitements. Lors de la pose du pansement, l'infirmière applique, à l'aide d'une cuillère stérile à usage unique, une fine couche de miel sur la plaie, la recouvrant ensuite d'un pansement secondaire sec, hydrogel ou absorbant en fonction de l'étiologie et de l'aspect de la plaie. Le miel est très efficace sur les désunions cicatricielles et sur de nombreuses plaies chroniques mais est en revanche évité sur les plaies très exsudatives, étant alors évacué de la plaie et pouvant perdre son efficacité. A la sortie du patient, le miel est reconditionné en pots stériles de 50g pour permettre la poursuite du traitement à domicile. Très bien accueilli par les patients, souvent même demandeurs en raison de leur facilité d'application permettant une grande autonomie, les pansements au miel ont montré une excellente innocuité. Bien que non stérile, le miel n'a jusqu'alors généré aucun cas de surinfection au niveau des plaies.

3.3. Expérience au CHU de Toulouse (178)

Une utilisation de pansements au miel existe également au CHU de Toulouse, au sein de 2 services, que nous avons pu contacter, afin d'en connaître les modalités d'utilisation.

Dans le service de pneumologie B de l'Hôpital Larrey au CHU de Toulouse, du miel de thym produit localement est utilisé sur tout type de plaie, avec une très bonne efficacité, une parfaite innocuité, et sans surinfection secondaire à l'application de miel.

Le service de Traumatologie et d'Orthopédie de l'Hôpital Pierre Paul Riquet a également recours à du miel de thym alimentaire issu de l'agriculture biologique. Le miel est utilisé sur les plaies atones, fibrineuses et/ou en retard de cicatrisation.

3.4. Expérience à l'Institut Gustave Roussy (179)

Les pansements à base de miel à usage médical sont également utilisés au sein de l'Institut Gustave Roussy (IGR). En effet, suite à la mise sur le marché de dispositifs médicaux à base de miel de qualité médicale, une réunion du groupe de travail « plaies et cicatrisation » de l'IGR a été proposée afin d'en discuter l'usage. Utilisant déjà une technique impliquant des pansements au sucre au sein de leur service de chirurgie plastique, ces produits n'ont suscité ni surprise, ni méfiance, ni

résistance au sein des équipes médicales et pharmaceutiques. L'IGR privilégie l'emploi de dispositif médicaux existant sur le marché, leur garantissant la stérilité du produit. Une étude, portant sur onze patients, a d'abord été mise en place (179), afin d'en déterminer l'efficacité et l'innocuité. Les résultats de l'étude ayant alors été jugés convaincants, ces pansements ont été référencés au sein de l'Institut et continuent à être utilisés, essentiellement dans la prise en charge des plaies infectées cavitaires en chirurgie ORL. D'autres services peuvent également y avoir recours plus exceptionnellement.

3.5. Expérience à l'EHPAD Ozanam (Chéniménil)

Nous avons également pu contacter l'EHPAD Ozanam à Chéniménil, où le miel médical du laboratoire Melipharm est utilisé depuis plusieurs années pour soigner les plaies des résidents. Le miel Melectis D est utilisé lors de la phase de détersion de la plaie, tandis que le miel Melectis G est utilisé à partir de la phase inflammatoire de la cicatrisation. Promu par les infirmières de l'EHPAD, le miel médical a été accepté par la majorité des médecins devant l'efficacité des produits, notamment sur les escarres et les dermabrasions. Le miel était également utilisé en association à la propolis dans la prise en charge des mycoses cutanées en substitution des antifongiques topiques. Cette pratique a été arrêtée devant le caractère onéreux de la propolis.

Tableau 3 : Le miel à usage médical dans des hôpitaux français : retour d'expériences et analyse des informations

Utilisation du miel dans les hôpitaux français			
Hôpital	Utilisation(s)	Mode d'approvisionnement	Limite(s)
CHU de Limoges	Traitement des plaies Prévention des crevasses mammaires chez les femmes allaitantes	Dispositifs médicaux du laboratoire Melipharm Anciennement : miel naturel acheté auprès d'un apiculteur	Arrêt d'utilisation du miel naturel en raison du risque microbiologique Diminution de l'utilisation du miel depuis le décès du Pr Descottes Absence de contrôles physico-chimiques sur le miel utilisé
CHU de Bordeaux	Traitement des plaies chroniques résistantes aux traitements conventionnels	Miel de thym alimentaire	Un seul service utilisateur Absence de contrôle effectué sur le miel utilisé
CHU de Toulouse (hôpital Larrey)	Traitement de tous types de plaies	Miel de thym produit par un apiculteur local	Un seul service utilisateur Absence de contrôle effectué sur le miel utilisé
CHU de Toulouse (hôpital Pierre Paul Riquet)	Traitement des plaies atones, fibrineuses et/ou en retard de cicatrisation	Miel de thym alimentaire	Un seul service utilisateur Absence de contrôle effectué sur le miel utilisé
Institut Gustave Roussy	Traitement des plaies cavitaires infectées en chirurgie ORL	Dispositifs médicaux disponibles sur le marché	/
EHPAD Ozanam	Traitement des escarres et des dermabrasions Anciennement : traitement des infections fongiques cutanées	Dispositifs médicaux du laboratoire Melipharm Melectis D en phase de détersion de la plaie Melectis G à partir de la phase inflammatoire de la cicatrisation	/

4. Les effets indésirables du miel

Le miel présente le plus souvent une parfaite innocuité. Cependant, en raison de son acidité, son application sur une plaie peut parfois provoquer des picotements fugaces, le plus souvent spontanément résolutifs (5). Dans de rares cas, la douleur peut nécessiter l'emploi d'une crème anesthésiante. Les rares personnes allergiques au miel peuvent également présenter des réactions cutanées lors de l'application du miel (88). Une surveillance accrue de la glycémie peut être recommandée chez les patients diabétiques.

A notre connaissance, il n'y a eu aucun cas décrit d'infection à *Clostridium botulinum* lors de l'utilisation de miel par voie cutanée.

IV. Aspects réglementaires

Le miel répond à des référentiels réglementaires distincts en fonction de l'usage, alimentaire ou pharmaceutique, auquel il est destiné. En France, le ministère de l'agriculture et de l'alimentation, travaillant de concert avec les instances européennes et internationales, régit le cadre réglementaire concernant les denrées alimentaires dont le miel fait partie. En revanche, la réglementation concernant les produits à usage pharmaceutique est régie par le Code de la Santé Publique, et le principal référentiel en termes de qualité pour les produits et substances pour usage pharmaceutique, dont fait partie le miel, est la Pharmacopée européenne. Ces différents référentiels ont établi des normes pour assurer l'authenticité et la sécurité de consommation et d'utilisation du miel.

1. Les normes alimentaires pour le miel

1.1. Le *Codex Alimentarius*

Le *Codex Alimentarius* constitue un ensemble de normes dont la rédaction est régie par une commission créée par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'OMS et a pour but de garantir la qualité et la sécurité des aliments consommés (180).

Un *Codex Alimentarius* a été élaboré pour le miel, fixant les normes de qualité et de sécurité acceptables pour celui-ci (Annexe II).

Il définit le miel comme étant «la substance naturelle sucrée produite par les abeilles *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou à partir de sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou à partir d'excrétions d'insectes butineurs laissées sur les parties vivantes de plantes, que les abeilles butinent, transforment en les combinant avec des substances spécifiques qu'elles sécrètent elles-mêmes, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et mûrir dans les rayons de la ruche». Il décrit le miel de nectar comme provenant du nectar des fleurs et le miel de miellat comme provenant d'excrétions d'insectes butineurs ou de sécrétions de parties vivantes des plantes.

Il précise que le miel ne doit pas contenir d'additifs alimentaires et que la teneur en métaux lourds doit être inférieure aux concentrations pouvant constituer un risque pour la santé humaine.

Il définit également des règles d'étiquetage des produits finis destinés à la vente :

- La mention « miel » doit apparaître
- Possibilité de désignation de la zone géographique ou topographique de production

- Possibilité de désignation de la source florale ou végétale de production dans le cas des miels monofloraux
- Possibilité d'indication de la méthode d'extraction : « extrait » (méthode de centrifugation), « pressé » ou « égoutté »
- Possibilité de désignation par les modes de présentation : « miel » désignant les miels sous forme liquide ou cristallisée, « miels en rayons » désignant les miels vendus en rayon operculés entiers ou découpés en section, « rayons découpés présentés dans du miel ou miel avec morceaux de rayons »
- Doit comporter la mention « miel filtré » le cas échéant
- N° de lot de production
- Nom et adresse du producteur, du transformateur et de l'emballleur

De plus, conformément à l'Article 2 et l'Annexe X du Règlement de l'Union Européenne (UE) N°1169/2011 du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2011, la date de durabilité minimale doit apparaître en clair sur l'étiquette (181).

Les principales normes recommandées en termes de composition et de qualité définies par le *Codex Alimentarius* ainsi que les méthodes analytiques décrites pour leur détermination sont présentées dans le Tableau 5. La teneur en eau, déterminée par réfractométrie, ne doit pas dépasser 20% sauf pour le miel de bruyère (23%). La teneur en glucose et en fructose doit être au minimum de 60% pour les miels de nectar et de 45% au minimum pour les miels de miellat. La teneur en saccharose doit être de 5% au maximum sauf pour les miels de lavande et de bourrache (15%), les miels d'eucalyptus, de luzerne et de certaines plantes exotiques (10%). La teneur en matières insolubles dans l'eau, déterminée à l'aide d'une méthode gravimétrique après filtration et séchage, ne doit pas dépasser 0,5% dans le cas du miel pressé et 0,1% dans le cas des autres miels. L'acidité libre, déterminée par titrimétrie, ne doit pas dépasser 50 milliéquivalents d'acides/kg. De plus, l'indice diastasique, indicateur de l'activité enzymatique du miel et déterminé par spectrophotométrie ultraviolet (UV)-visible, doit être d'au moins 8 unités Schade (sauf cas des miels dont la teneur en enzymes est naturellement basse, auquel cas la valeur minimale tolérée est de 3 unités Schade). La teneur en Hydroxyméthylfurfural (HMF), déterminée également par spectrophotométrie UV-visible, ne doit pas dépasser 40 mg/kg pour les miels produits dans des régions donnant un climat tempéré. Pour les miels produits dans des climats tropicaux, la limite est réhaussée à 80 mg/kg. La conductivité électrique, reflet de la teneur en minéraux du miel et déterminée par conductivité électrique, des miels de miellat et de Châtaignier doit être d'au minimum 0,8 mS/cm. A l'inverse, elle ne doit pas dépasser 0,8 mS/cm pour les autres miels de nectar sauf cas particuliers.

Focus sur l'hydroxyméthylfurfural (HMF) :

Le HMF est un composé furanique organique hétérocyclique constitué de 6 atomes de carbones contenant des groupements fonctionnels aldéhyde et alcool. Il peut être formé par la réaction de Maillard ou la déshydratation des hexoses en milieu acide. Le HMF est formé inévitablement dans la majorité des aliments contenant des monosaccharides, et plus spécifiquement du fructose. Les facteurs influençant la production de HMF sont la température, l'acidité, l'activité hydrique du milieu et la concentration en cations divalents. Etant un produit de dégradation des sucres, un taux de HMF élevé peut indiquer de mauvaises conditions de stockage, un miel chauffé de façon excessive, ou un vieillissement du miel. Doté de vertus anti-oxydante, anti-inflammatoire, anti-hyperuricémiant à de faibles doses, il peut s'avérer être cytotoxique, mutagène, carcinogène et génotoxique quand sa concentration augmente (182,183).

Tableau 4 Principales normes de qualité recommandées par le Codex Alimentarius et méthodes analytiques correspondantes

Critère	Valeurs recommandées	Méthodes analytiques
Teneur en eau	Maximum 20% sauf miel de bruyère Maximum 23% pour miel de bruyère	Réfractométrie
Teneur en glucose et fructose	Minimum 60g/100g pour miels de nectar Minimum 45g/100g pour miels de miellat, mélanges de miels de miellat et de nectar	Non définie
Teneur en saccharose	Maximum 5g/100g sauf miel de lavande, de bourrache, d'eucalyptus, de luzerne et les plantes exotiques Maximum 15g/100g pour miels de lavande et de bourrache Maximum 10g/100g pour miels d'eucalyptus, de luzerne, plantes exotiques	Non définie
Teneur en matières insolubles dans l'eau	Maximum 0,5g/100g pour miels pressés Maximum 0,1g/100g pour autres miels	Méthode gravimétrique après filtration et séchage
Acidité libre	Maximum 50 milliéquivalents d'acides/kg	Méthode titrimétrique
Indice diastasique	Minimum 8 unités Schade Minimum 3 unités Schade pour miels avec teneur en enzyme naturellement basse	Spectrophotométrie UV-visible
Teneur en HMF	Maximum 40 mg/kg si température ambiante tempérée Maximum 80 mg/kg si température ambiante tropicale	Spectrophotométrie UV-visible
Conductivité électrique	Minimum 0,8 mS/cm pour miels de miellat, de châtaigner et mélange de ces deux miels Maximum 0,8 mS/cm pour les autres miels Exceptions pour les miels d'arbousier commun, de bruyère cendrée, d'eucalyptus, de tilleul, de bruyère commune, de Leptospermum, d'arbre à thé (pas de données renseignées)	Conductimétrie

1.2 La législation française

La législation française s'est conformée aux normes alimentaires recommandées pour le miel par le présent Codex en ajoutant certaines précisions quant aux valeurs acceptables :

- La teneur en saccharose des miels de faux acacia, luzerne, banksie de Menzies, eucalyptus rouge, *Eucryphia lucida*, *Eucryphia milliganii* et d'agrumes ne doit pas dépasser 10 g/100 g
- La teneur en eau du miel destiné à l'industrie ne doit pas dépasser 23% et celle du miel de bruyère destiné à l'industrie ne doit pas dépasser 25%
- L'acidité libre du miel destiné à l'industrie ne doit pas dépasser 80 milliéquivalent d'acides/kg
- L'indice diastasique des miels ayant une faible teneur naturelle en enzymes et une teneur en HMF ≤ 15 mg/kg doit être d'au moins 3 unités Schade (184).

1.3 Autres normes alimentaires recommandées pour le miel

D'autres normes recommandées relatives au miel existent également. Elles ne sont pas spécifiées dans le *Codex Alimentarius* et la législation française, mais décrites par l'International Honey Commission (ICH) (185) (Tableau 6).

L'ICH décrit des méthodes chromatographiques (Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) et Chromatographie en phase gazeuse) pour déterminer la teneur en sucres, éléments manquants dans le *Codex Alimentarius*. L'ICH a proposé également une autre méthode, jugée plus précise, pour déterminer l'indice diastasique, consistant en une méthode polarimétrique. Par ailleurs, elle propose également d'autres normes, pouvant être appliquées spécifiquement, ainsi que les méthodes d'analyses correspondantes. Ces normes concernent la teneur en proline, déterminée par spectrophotométrie UV-visible et principalement utilisée en Allemagne pour évaluer la fraîcheur du miel et détecter toute altération des sucres et la rotation optique, déterminée par polarimétrie et principalement utilisée en Italie pour différencier les miels de miellat des miels de nectar. De plus, elle décrit une méthode photométrique pour mesurer l'activité de l'invertase, enzyme plus sensible à la chaleur et aux conditions de stockage, utilisée dans de nombreux pays dont l'Allemagne et l'Italie comme indicateur de fraîcheur du miel. Cependant, son activité étant très variable d'un type de miel à un autre, il n'est pour le moment pas possible de définir de limites acceptables (185).

Tableau 5 : Valeurs recommandées et méthodes analytiques correspondantes décrites par l'ICH

Critère	Valeurs recommandées	Méthodes analytiques
HMF	Maximum 40 mg/kg si température ambiante tempérée Maximum 80 mg/kg si température ambiante tropicale	HPLC Spectrophotométrie UV-visible Méthode de Winkler (non recommandée)
Indice diastasique	Minimum 8 unités Schade Minimum 3 unités Schade pour miels avec teneur en enzyme naturellement basse	Photométrie
Teneur en sucres	Teneur en glucose et fructose Minimum 60g/100g pour miels de nectar Minimum 45g/100g pour miels de miellat, mélanges de miels de miellat et de nectars Teneur en saccharose Maximum 5g/100g sauf miels de lavande, de bourrache, d'eucalyptus, de luzerne, de plantes exotiques Maximum 15g/100g pour miel de lavande et de bourrache Maximum 10g/100g pour miels d'eucalyptus, de luzerne, de plantes exotiques	HPLC couplée à un détecteur Infra-Rouge Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme HPLC couplée à un détecteur ampérométrique pulsé
Taux de Proline	Minimum 180 mg/kg	Spectrophotométrie UV-visible
Rotation spécifique	Angle de rotation négatif pour miels de nectars Angle de rotation positif pour miels de miellats	Polarimétrie
Activité de l'invertase	Non spécifié	Photométrie

2. Les normes pharmaceutiques

2.1. Pharmacopée Française

Il existait une monographie spécifique pour le miel dans la Pharmacopée Française mais elle a été supprimée en 2005 par l'arrêté du 17 mars portant additif n°68 à la Pharmacopée (application au 1^{er} avril 2005) (186).

2.2. Pharmacopée Européenne

Une monographie spécifique au miel est disponible dans la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition (Annexe III).

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

Elle préconise de s'assurer que la teneur en pesticides ou antibiotiques pouvant avoir contaminé le miel au cours du processus de production, soit la plus faible possible.

L'identification se fait par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) en comparant les tâches obtenues pour une solution de miel à celles obtenues avec des solutions témoins de fructose, de glucose et de saccharose. Doivent apparaître une bande brun intense au niveau de la partie supérieure de la plaque d'identification, correspondant au fructose, une bande bleu-gris intense au niveau de la partie intermédiaire de la plaque d'identification, correspondant au glucose, et 2 à 3 bandes gris-brun au niveau de la partie inférieure de la plaque d'identification, correspondant aux autres saccharides présents dans le miel.

Les essais décrits sont la détermination de l'indice de réfraction (méthode décrite dans la monographie 2.2.6) (187), permettant de déterminer la teneur en eau, et qui doit être de 1,487 au maximum, la conductivité électrique (méthode décrite par la monographie 2.2.38) (188), permettant de déterminer la teneur en minéraux, et qui doit être de 800 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ au maximum, l'angle de rotation optique, déterminé par polarimétrie (méthode décrite par la monographie 2.2.7) (189) et permettant de s'assurer de la présence des énantiomères d'intérêt, c'est-à-dire essentiellement le fructose et le glucose. L'angle de rotation optique doit être au maximum de $+0,6^\circ$. La monographie spécifie également que le taux maximum de HMF doit être de 80 mg/kg, déterminé par spectrophotométrie UV-visible. Les taux maxima de chlorures et de sulfates, ne doivent pas dépasser respectivement 350mg/kg et 250mg/kg. Les méthodes permettant leur identification sont décrites dans les monographies 2.4.3 et 2.4.13 (Tableau 7) (190,191).

Tableau 6 Valeurs recommandées et méthodes analytiques pour le miel selon la monographie spécifique du miel dans la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition

Critère	Valeurs recommandées	Méthodes analytiques
Identification des sucres	Profil sucré spécifique	CCM
Teneur en eau	Maximum 20%	Réfractométrie
Conductivité électrique	Maximum 800 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	Conductimétrie
Angle de rotation optique	Maximum $+ 0,6^\circ$	Polarimétrie
HMF	Maximum 80 mg/kg	Spectrophotométrie
Chlorures	Maximum 350 mg/kg	Essai Chlorure
Sulfates	Maximum 250 mg/kg	Essai Sulfate

3. Comparaison des normes de qualité alimentaire et pharmaceutique

L'étude d'une part des normes de qualité et des méthodes d'analyses du miel pour usage alimentaire, proposées par le *Codex Alimentarius* et l'ICH, et imposées réglementairement par la législation française, et d'autre part des normes de qualité pharmaceutique, établies par la monographie spécifique du miel de la Pharmacopée Européenne, permet d'identifier certains points communs et certaines différences que nous avons souhaité mettre en comparaison.

3.1. Définition du miel

Le miel est décrit dans les deux cas comme étant produit par les abeilles *Apis mellifera* selon les mêmes modalités de récolte, de production et de conservation. Cependant, la Pharmacopée Européenne ne reprend que partiellement la définition du miel de miellat, l'assimilant uniquement aux « sécrétions des parties vivantes de plantes », tandis que la législation française l'assimile également voire essentiellement aux « excréments d'insectes butineurs laissés sur les parties vivantes de plantes » (Tableau 8).

Tableau 7 Définition du miel selon les normes alimentaires (*Codex Alimentarius* et la législation française) et pharmaceutiques (*Pharmacopée Européenne*)

Définition du miel	
<i>Alimentaire (Législation française)</i>	<i>Pharmaceutique (Pharmacopée Européenne)</i>
Le miel est la substance naturelle sucrée produite par les abeilles <i>Apis mellifera</i> à partir du nectar de plantes ou à partir de sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou à partir d'excréments d'insectes butineurs laissés sur les parties vivantes de plantes, que les abeilles butinent, transforment en les combinant avec des substances spécifiques qu'elles sécrètent elles-mêmes, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et mûrir dans les rayons de la ruche.	Le miel est produit par l'abeille (<i>Apis mellifera L.</i>) à partir du nectar de plantes ou de sécrétions de parties vivantes de plantes, que l'abeille récolte, transforme en les combinant à des substances autogènes spécifiques, puis dépose, déshydrate, conserve et laisse mûrir et mûrir dans la ruche.

3.2. Teneur en sucres

Les normes alimentaires exigent plus de précision que la Pharmacopée Européenne en ce qui concerne la concentration en sucres. En effet, cette dernière n'impose qu'une identification par CCM du glucose et du fructose, tandis que la législation française concernant les produits alimentaires fixe une valeur minimale de 60% concernant le fructose et le glucose pour les miels de

nectars et de 45% pour les miels de miellat (ou mélange miels de miellat et miels de nectar). Pour la teneur en saccharose, concernant les produits alimentaires, la législation française impose une valeur maximale de 5% sauf cas particuliers. De plus, afin de déterminer ces concentrations, des méthodes d'analyses chromatographiques sont décrites par l'ICH. Ces normes strictes ont été déterminées en raison de fraudes importantes sur la production de miel, dont l'ajout de sirops de sucres aux seins des miels produits (10).

La Pharmacopée Européenne impose également de déterminer l'angle de rotation optique du miel, fixant sa valeur maximale à + 0,6°. Concernant les produits alimentaires, la législation française n'impose pas de normes quant à l'angle de rotation optique du miel. Cependant, une méthode existe, décrite par l'ICH et principalement utilisée en Italie, ayant pour but de favoriser la différenciation des miels de miellat et de nectar. Les miels de miellat sont plus riches en glucose et en oligosaccharides, dextrogyres, et ont donc un angle de rotation positif. Les miels de nectar, majoritairement plus riches en fructose, lévogyres, auront un angle de rotation négatif. La Pharmacopée Européenne ne fournit pas d'information quant aux objectifs de qualité visés par l'application de cet essai qui semble par ailleurs imprécis dans la mesure où il ne prend pas en compte les différences de polarité entre les miels plus riches en sucres lévogyres et ceux plus riches en sucres dextrogyres.

3.3. Teneur en eau

La Pharmacopée Européenne et les normes alimentaires fixées par la législation française fixent une limite maximale de 20%, déterminée par réfractométrie. Les normes alimentaires fixent une exception pour le miel de bruyère, autorisant une teneur en eau de 23%.

3.4. Teneur en matière insoluble dans l'eau

La Pharmacopée Européenne ne fixe pas de limites quant à la teneur en matière insoluble dans l'eau. Les normes alimentaires, via le *Codex Alimentarius*, repris par l'ICH, fixent une limite maximale de 0,5% pour le miel pressé et de 0,1% pour les autres miels et proposent une méthode de détermination gravimétrique après filtration et séchage.

3.5. Acidité libre

La Pharmacopée Européenne ne fixe pas de limite quant à l'acidité du miel, contrairement aux normes alimentaires (*Codex Alimentarius*, législation française) qui estiment que l'acidité libre ne devrait pas dépasser 50 milliéquivalents d'acides/kg et décrivent une méthode titrimétrique pour en

déterminer la valeur.

3.6. Teneur en HMF

La Pharmacopée Européenne fixe une limite de 80 mg/kg concernant le taux de HMF. Les normes alimentaires (*Codex Alimentarius*, législation française) stipulent que le taux de HMF ne doit pas dépasser 40 mg/kg pour les miels produits dans des zones ayant un climat tempéré, et 80 mg/kg pour les miels produits dans des zones ayant un climat tropical. Dans la mesure où le HMF est un indicateur de vieillissement et de dégradation du miel, et qu'il peut présenter une certaine toxicité à hautes concentrations, les normes alimentaires semblent plus précises. Dans un cas comme dans l'autre, la méthode décrite de détermination du taux de HMF est une méthode par spectrophotométrie UV-visible.

3.7. Activité enzymatique

L'activité enzymatique du miel ne fait pas l'objet de contrôle dans la Pharmacopée Européenne. Les normes alimentaires imposent la détermination de l'indice diastasique, déterminant l'activité de l'amylase, fixant une valeur minimale de 8 unités Schade (sauf pour les miels dont la teneur en enzyme est naturellement basse, auquel cas la valeur minimale requise est de 3 unités Schade). A l'instar du taux de HMF, la mesure de l'activité enzymatique est un indicateur de vieillissement, de mauvaises conditions de stockage et de dégradation du miel. Dans la mesure où la mesure du taux de HMF est imposée, la mesure de l'activité enzymatique ne semble pas nécessaire.

3.8. Conductivité électrique

La Pharmacopée Européenne fixe une valeur maximale de 800 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$. Les normes alimentaires (*Codex Alimentarius*, législation française) fixent une valeur maximale de 800 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour les miels de nectar et une valeur minimale de 800 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour les miels de miellat et de châtaignier, tous deux reconnus pour leurs fortes activités antioxydante et antimicrobienne. Selon la Pharmacopée Européenne, il n'est donc pas possible d'utiliser ces 2 types de miels à des fins thérapeutiques. De plus, ce seuil imposé de conductivité électrique semble légèrement contradictoire avec le seuil retenu pour l'angle de rotation optique ($0,6^\circ$), qui prend en compte le pouvoir rotatoire des miels de miellat. Une méthode conductimétrique est décrite dans les 2 cas pour déterminer la conductivité électrique.

3.9. Teneur en chlorures et en sulfates

La Pharmacopée Européenne fixe des limites pour ces deux composés inorganiques (350 et 250 mg/kg respectivement) qui ne sont pas pris en compte par les normes alimentaires.

Les normes alimentaires semblent donc plus précises, que ce soit concernant les normes établies et les méthodes analytiques décrites, que la Pharmacopée Européenne, recommandant plus de contrôles et prenant mieux en compte les spécificités liées au climat et aux conditions de production et de stockage (taux de HMF, activité enzymatique) ainsi que des différences entre les miels de nectar et de miellat.

Le tableau 9 présente une synthèse des limites acceptables pour définir la qualité du miel alimentaire et pharmaceutique. Le tableau 10 reprend les méthodes analytiques recommandées pour effectuer les contrôles qualités.

Tableau 8 Comparaison des exigences de qualité du miel entre la Pharmacopée Européenne et les normes alimentaires

Pharmacopée Européenne		Normes Alimentaires
<i>Seuils réglementaires</i>		
Teneur en eau	Maximum 20%	Maximum 20% sauf miel de bruyère Maximum 23% pour miel de bruyère
Teneur en glucose et en fructose	Identification	Minimum 60g/100g pour miels de nectars Minimum 45g/100g pour miels de miellat et mélanges de miels de miellat et de nectar
Teneur en saccharose	Identification	Maximum 5g/100g sauf miels de lavande, de bourrache, d'eucalyptus, de luzerne et plantes exotiques Maximum 15g/100g pour miels de lavande et de bourrache Maximum 10g/100g pour miels d'eucalyptus, de luzerne et plantes exotiques
Teneur en matière insoluble dans l'eau	Non spécifiée	Maximum 0,5g/100g pour les miels pressés Maximum 0,1g/100g pour les autres miels
Acidité libre	Non spécifiée	Maximum 50 milliéquivalents d'acides/kg
Indice diastasique	Non spécifié	Minimum 8 unités Schade Minimum 3 unités Schade pour miels avec teneur en enzyme naturellement basse
Teneur en HMF	Maximum 80 mg/kg	Maximum 40 mg/kg si température ambiante tempérée Maximum 80 mg/kg si température ambiante tropicale
Conductivité électrique	Maximum 800 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	Minimum 0,8 mS/cm pour miels de miellat, de châtaigner ou mélange de ces miels Maximum 0,8 mS/cm pour les autres miels Exceptions pour les miels d'arbousier commun, de bruyère cendrée, d'eucalyptus, de tilleul, de bruyère commune, de Leptospermum, d'arbre à thé : non spécifié
Angle de rotation optique	Maximum + 0,6°	Non spécifié
Chlorures	Maximum 350 mg/kg	Non spécifié
Sulfates	Maximum 250 mg/kg	Non spécifié
Teneur en proline	Non spécifiée	Non spécifiée
Activité de l'invertase	Non spécifiée	Non spécifiée

Tableau 9 Comparaison des méthodes d'analyses décrites pour déterminer la qualité des miels entre la Pharmacopée Européenne et les normes alimentaires

	Pharmacopée Européenne	Normes Alimentaires
Méthodes d'analyses pour déterminer la qualité du miel		
Teneur en eau	Réfractométrie	Réfractométrie
Teneur en glucose et en fructose	CCM	HPLC couplée à un détecteur infra-rouge ou HPLC couplée à un détecteur ampérométrique pulsé ou Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme
Teneur en saccharose	CCM	HPLC couplée à un détecteur infra-rouge ou HPLC couplée à un détecteur ampérométrique pulsé ou Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme
Teneur en matière insoluble dans l'eau	Non applicable	Méthode gravimétrique après filtration et séchage
Acidité libre	Non applicable	Titrimétrie
Indice diastasique	Non applicable	Spectrophotométrie UV-visible
Teneur en HMF	Spectrophotométrie UV-visible	Spectrophotométrie UV-visible HPLC
Conductivité électrique	Conductimétrie	Conductimétrie
Angle de rotation optique	Polarimétrie	Polarimétrie
Chlorures	Essai Chlorures	Non applicable
Sulfates	Essai Sulfates	Non applicable

4. Qualité requise pour les formes pharmaceutiques d'intérêt

Le miel pour usage médical, s'il répond à la définition d'un médicament, doit également répondre aux exigences de qualités requises par la Pharmacopée Européenne en fonction de la forme pharmaceutique utilisée.

Dans ce cas, le miel doit, autant que possible, être conforme à la monographie « Préparation pharmaceutique », fixant le cadre de qualité général des préparations, notamment en ce qui concerne les matières premières et la qualité microbiologique (192).

Par ailleurs, la composition et la texture particulières du miel, ses multiples propriétés thérapeutiques n'imposant pas nécessairement de transformation, ainsi que ses différentes voies d'administration font qu'il est difficile de l'assimiler à une forme pharmaceutique spécifique.

Cependant, en vue d'une utilisation en tant que pansement ou antiseptique, et en raison de sa texture

semi-solide, la monographie « préparations semi-solides pour application cutanée » semble pouvoir être appliquée (193).

En ce qui concerne son utilisation par voie orale, il ne semble pas possible d'assimiler le miel à une forme pharmaceutique spécifique, y compris à la monographie « préparations liquides pour usage oral » dans la mesure où le miel ne peut être assimilé ni à une solution, ni à une suspension, ni à une émulsion (194). Il semble tout de même pertinent de s'assurer que le miel présente une qualité microbiologique le rendant conforme à une utilisation par voie orale.

4.1 Forme pharmaceutique pour application cutanée

La Pharmacopée Européenne définit les préparations semi-solides pour application cutanée comme « des préparations destinées à être appliquées sur la peau pour délivrer des substances actives en vue d'une action locale ou systémique, ou pour exercer une action émolliente ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène », définition applicable au miel.

De plus, elle précise que ces préparations « sont constituées d'une base, simple ou composée, dans laquelle sont habituellement dissoutes ou dispersées une ou plusieurs substances actives. Selon sa composition, cette base peut avoir une influence sur l'activité de la préparation ». La base en question, dans le cas du miel peut ainsi être assimilée aux sucres le constituant, au sein desquels sont dispersés les enzymes, les composés phénoliques ou encore les acides.

En cas d'utilisation de ces préparations sur des lésions cutanées sévères, la Pharmacopée Européenne impose la condition de stérilité de la préparation.

En plus de l'essai de stérilité nécessaire le cas échéant, la monographie décrit les essais suivants : uniformité des préparations unidoses, uniformité de teneur, uniformité de la dose délivrée, uniformité de la masse délivrée, nombre de décharges par récipient. Ces essais sont difficilement applicables au miel.

Les différentes catégories de préparation semi-solides pour application cutanée sont les pommades, les crèmes, les gels, les pâtes et les cataplasmes. Les pâtes sont définies comme des « préparations semi-solides pour application cutanée contenant une forte proportion de solides finement ou très finement divisés, dispersés dans la base », pouvant nous permettre d'assimiler le miel à cette définition (193).

4.2 Forme pharmaceutique pour usage oral

La définition d'une forme pharmaceutique appropriée pour l'usage oral du miel est plus complexe. En effet, celui-ci ne peut pas être assimilé à des comprimés, à des granules ou encore à des poudres. La monographie « préparations liquides pour usage oral » (194) les définit comme « des solutions,

émulsions ou suspensions contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié ; certaines préparations liquides pour usage oral (liquides buvables) sont constituées de substances actives liquides utilisées telles quelles », définition difficile à assimiler au miel.

Les essais décrits dans le cadre de cette monographie sont l'uniformité des préparations unidoses, l'uniformité de teneur, l'uniformité de masse, la dose et l'uniformité de dose des gouttes buvables et l'uniformité de masse délivrée par les récipients unidoses, là encore difficiles à appliquer au miel.

La qualité microbiologique requise des préparations doit être conforme aux recommandations de la monographie « Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles » (195).

Cette monographie définit les limites d'acceptation en ce qui concerne le dénombrement microbien des germes aérobies totaux, et des moisissures et levures totales. Pour les préparations aqueuses destinées à la voie orale, les nombres maximaux de germes aérobies et de moisissures et levures autorisés sont de 200 et 20 UFC/g, respectivement. De plus, l'absence de germes d'*Escherichia coli* doit être démontrée.

Il semble pertinent de s'assurer que le miel présente *a minima* cette qualité microbiologique afin de pouvoir le rendre conforme à une utilisation par voie orale.

**Partie II. Etude de pertinence et de faisabilité d'un
circuit pharmaceutique de miel pour usage médical
au CHU de Clermont-Ferrand**

I. Préambule : intérêt d'un circuit court

Avant de définir les modalités d'approvisionnement en miel naturel et d'évaluer la faisabilité de la mise en place du circuit pharmaceutique au sein de l'hôpital, il nous est apparu nécessaire d'évaluer l'intérêt d'un tel circuit.

En effet, de nombreux dispositifs médicaux fabriqués à partir de miel à usage médical existent déjà sur le marché. Ces dispositifs médicaux ont été stérilisés aux rayons gamma et bénéficient d'un marquage CE, les rendant conformes à une utilisation à des fins médicales. De plus, les améliorations techniques dans le domaine des pansements pourraient laisser penser que l'utilisation de ce type de méthode, plus ancienne, est devenu obsolète.

Cependant, le miel naturel présente plusieurs avantages pouvant justifier la mise en place d'un circuit pharmaceutique.

Tout d'abord le miel, notamment dans le cadre d'une utilisation en tant que pansement, présente une efficacité démontrée par plusieurs études scientifiques publiées ainsi que par les expériences d'utilisation en France, justifiant de le situer comme un candidat thérapeutique à part entière au sein de l'arsenal thérapeutique hospitalier.

De plus, tout au long de la réalisation de ce travail, des retours d'expérience ont souvent rapporté une efficacité supérieure du miel naturel comparé au miel stérilisé aux rayons gamma, sans que de preuves scientifiques tangibles n'aient été retrouvées à ce sujet. Au CHU de Bordeaux notamment, il peut être utilisé sur les plaies chroniques en cas d'inefficacité des traitements plus conventionnels. De plus, la question d'un circuit court pour l'usage du miel médical se pose dans le cadre de la démarche de développement durable, dans lequel notre hôpital est particulièrement engagée. En effet, le développement durable repose sur trois piliers, à savoir l'efficacité économique, l'équité sociale et la qualité environnementale (196). Le miel, par son prix abordable en dépit de l'inflation, par la simplification des soins qu'il génère, ainsi que par son processus de fabrication entièrement naturel (particulièrement le miel issu de l'agriculture biologique), répond à l'ensemble des critères évoqués, rendant cette technique millénaire parfaitement moderne au vu des problématiques environnementales que le 21^{ème} siècle a suscité.

De plus, depuis les années 2010, l'approvisionnement en médicaments est soumis à des tensions de plus en plus importantes (moins de 500 médicaments en rupture ou à risque de rupture en 2014 contre plus de 2000 en 2022) (Figure 17). Cet état de fait est en partie expliqué par une production majoritairement extra-européenne des produits de santé, notamment liée au phénomène de délocalisation ayant eu lieu ces dernières années (197), faisant baisser la part des médicaments produits sur le marché français à environ 10% de notre consommation contre près de 50% avant 1990 (Figure 18). Les tensions internationales récentes laissent craindre une aggravation de cet état de fait, nous imposant d'une part d'envisager l'utilisation d'alternatives thérapeutiques efficaces,

et d'autre part à chercher à raccourcir et simplifier les circuits d'approvisionnement afin de disposer d'une plus importante marge de manœuvre si la situation l'impose. Le miel naturel, de par ses propriétés thérapeutiques et du fait d'une tradition apicole française, constitue ainsi un élément d'intérêt certain répondant en partie à ces problématiques.

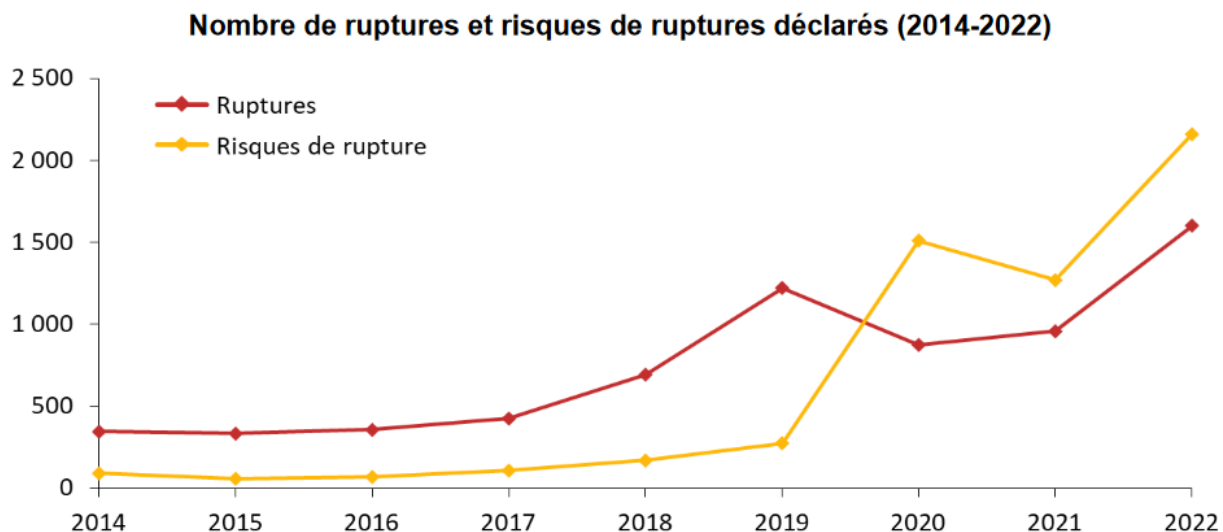


Figure 17 Evolution des tensions d'approvisionnement en médicaments en France entre 2014 et 2022 (191)

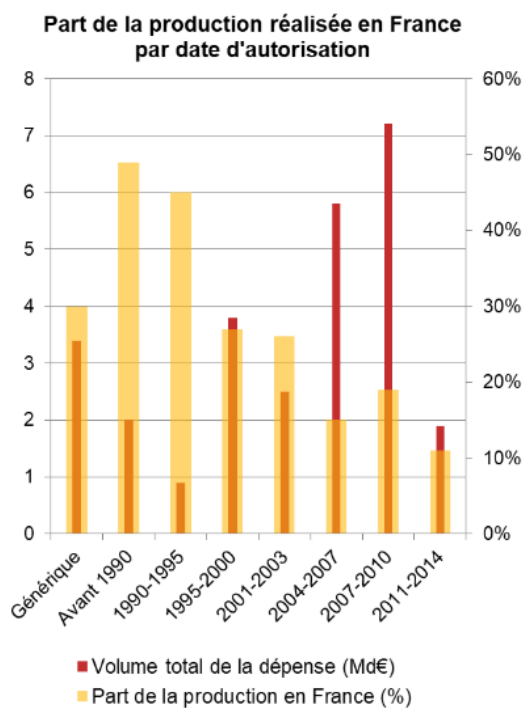


Figure 18 Part de la production de médicaments réalisée en France (191)

II. Les indications relevant d'un intérêt pour le CHU

Au vu des nombreuses indications décrites pour le miel, il nous a paru nécessaire de sélectionner celles dont l'usage serait le plus pertinent dans le contexte hospitalier. La cicatrisation des plaies, notamment en ce qui concerne les plaies post-chirurgicales, apparaît comme étant la plus intéressante et la plus exploitable à l'hôpital. Il serait également intéressant de développer l'utilisation du miel dans le cadre du traitement, notamment prophylactique, des mucites. De plus, en raison de demandes intra-CHU, nous avons également choisi de retenir l'utilisation du miel à des fins antalgiques dans le cadre des intubations oro-trachéales. Enfin, il serait intéressant de développer les indications relevant des propriétés antiseptiques du miel, dans le contexte des sites d'entrées des cathéters, des intubations oro-trachéales voir, par extension, des trachéotomies, bien que les données retrouvées au cours de travail soient pour le moment insuffisantes pour pouvoir réellement en préconiser l'usage.

L'utilisation du miel dans le cadre du traitement des candidoses cutanées et vaginales, bien que montrant des résultats intéressants, ne semble pas réellement s'inscrire dans le contexte hospitalier, ces pathologies étant essentiellement traitées à domicile. De la même manière, les gastro-entérites infantiles relèvent d'avantage du cadre de la médecine générale. De plus, le miel a essentiellement montré une efficacité dans le cadre des gastro-entérites bactériennes, tandis que la majorité des gastro-entérites décrites chez l'enfant en France sont d'étiologies virales (198). L'utilisation du miel dans le cadre des manifestations herpétiques semblent également plus relever de la médecine de ville.

L'utilisation du miel dans le cadre des indications ophtalmiques, bien que présentant un intérêt, n'est pour le moment pas suffisamment décrit dans la littérature pour pouvoir être promue au niveau hospitalier. De plus, une telle utilisation imposerait l'élaboration d'une forme pharmaceutique répondant aux critères physico-chimiques et microbiologiques de la voie ophtalmique (Tableau 11).

Tableau 10 Tableau résumant les principales indications du miel retenues et non retenues dans le contexte hospitalier

Indications retenues dans le contexte hospitalier	
Indication	Commentaire(s)/Précision(s)
Cicatrisation des plaies	Plaies post-chirurgicales Brûlures du 1 ^{er} et du 2 ^{ème} degré Plaies chroniques (pieds diabétiques, escarres, ulcères des membres inférieurs)
Mucites	/
Intubations oro-trachéales	Douleurs post-intubation Prévention des pneumopathies associées à la ventilation mécanique Développement dans le cadre des trachéotomies ?
Infections des sites d'entrées des cathéters	Hémodialyse Voie veineuse centrale
Indications non retenues dans le contexte hospitalier	
Indication	Commentaire(s)/Précision(s)
Candidoses cutanées et vaginales	Traitement essentiellement à domicile
Gastro-entérites aiguës infantiles	Etiologies majoritairement virales en France
Indications en ophtalmologie	Données insuffisantes Absence de forme pharmaceutique adaptée
Poussées herpétiques	Traitement essentiellement à domicile

III. Statut réglementaire du miel à usage médical

1. Produits pharmaceutiques ou alimentaires ?

Afin de mettre en place un circuit d'approvisionnement via une PUI, il est dans un premier temps nécessaire de déterminer si le produit en question peut être considéré comme un produit pharmaceutique, autorisant son approvisionnement au sein de la pharmacie, ou s'il doit être considéré comme un produit alimentaire, correspondant à sa définition première, ne relevant alors pas de la responsabilité de la PUI.

Selon l'article L5126-1 du code de la santé publique (CSP), les PUI sont en charge « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 » (199).

Cet article stipule que les produits en question peuvent concerner entre autres choses « La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine » et « la préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée » (200).

De plus, l'article L5111-1 stipule que « lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un

produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa du I et au II et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit européen ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament » (201).

Dans la mesure où le miel serait utilisé dans le cas présent à des fins médicales, qu'il possède une monographie spécifique au sein de la Pharmacopée Européenne, et selon les spécifications de l'article L5111-1, nous pouvons considérer que le miel à usage médical peut relever de la responsabilité pharmaceutique.

2. Statut réglementaire du miel acheté auprès de l'apiculteur et pour utilisation sur le patient

Avant de mettre en place un circuit d'approvisionnement en miel, il est également nécessaire de déterminer son statut réglementaire, d'une part au moment de sa réception, et d'autre part lors de sa libération ou après toute éventuelle transformation. En effet, il faut déterminer si le miel aura le statut de Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP), de médicament ou de dispositif médical.

Le miel est un mélange complexe de substances dont chacune présente des caractéristiques qui lui sont propres et participent à ses propriétés thérapeutiques.

Selon les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP), les MPUP correspondent à l'ensemble des composants d'une préparation (c'est-à-dire à la fois la substance active, les excipients et les articles de conditionnement) (202).

Elles précisent également que les MPUP doivent répondre aux normes établies par la monographie « Substances pour usage pharmaceutiques » de la Pharmacopée Européenne (202).

Selon cette monographie, sont considérées comme des substances pour usages pharmaceutiques toutes substances actives ou excipients utilisés pour la production de médicaments. De plus, elles précisent d'une part que ces substances peuvent provenir de sources naturelles, et d'autre part, qu'elles peuvent être utilisées en l'état (203).

Par ailleurs, l'article L5138-2 du CSP précise que les substances actives peuvent correspondre à « une substance ou un mélange de substances »(204).

En tenant compte de l'ensemble des informations mentionnées, nous pouvons considérer que le miel peut être considéré comme une MPUP.

Ceci nous permet ainsi de déterminer les critères qualités à contrôler lors de la réception du miel.

En effet, les articles L. 5121-6 et R. 5112-2 du CSP stipulent qu'en vue d'une utilisation, les matières premières doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée (205,206).

Les BPP classent les MPUP en 3 catégories.

La 1^{ère} catégorie correspond à des matières premières fournies par « un établissement pharmaceutique autorisé » ou « un établissement ayant des activités de fabrication ou de distribution de MPUP fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et autorisé ou déclaré soit à l'ANSM, soit auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ».

La 2^{ème} catégorie considère comme MPUP les spécialités disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou d'une autorisation d'importation.

Les MPUP de 3^{ème} catégorie peuvent correspondre à celles achetées auprès de fournisseurs ni déclarés ni autorisés par l'ANSM ou toute autre autorité compétente au sein de l'Union Européenne (202).

Les laboratoires FAGRON, INRESA et la COOPER, fournisseurs de MPUP, ne disposent pas de miel de qualité médicale. Le laboratoire la COOPER nous a informé avoir détenu dans le passé du miel rosat et du miel surfin de pays mais n'a pas souhaité communiquer sur les raisons du retrait du miel de leur catalogue.

Pour utiliser du miel brut, le fournisseur privilégié devrait être un apiculteur, nous permettant de considérer le miel comme une MPUP de 3^{ème} catégorie, nous imposant un contrôle complet lors de la réception (202).

Il est également nécessaire de déterminer le statut réglementaire du miel qui sera utilisé sur les patients, à savoir dispositif médical ou médicament.

L'article L5211-1 du CSP définit un dispositif médical comme « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales mentionnées ci-après et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens :

- 1) Diagnostic, prévention, surveillance, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;
- 2) Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ;
- 3) Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ;
- 4) Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps

humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus. »(207).

Le miel naturel seul ne peut pas correspondre à la définition d'un dispositif médical car, bien qu'étant une matière, son action sur le corps humain est obtenue directement par des moyens pharmacologiques et par son métabolisme enzymatique. De plus, selon le nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux, les PUI ont la possibilité de fabriquer et d'utiliser des dispositifs médicaux à une échelle non industrielle et si les dispositifs médicaux existants sur le marché ne fournissent pas un niveau de performance suffisant sur un groupe de patient ciblés (208).

Dans la mesure où il existe sur le marché industriel des dispositifs médicaux à base de miel pour usage médical, et qu'il n'existe pas de données issues de la littérature prouvant une moindre efficacité de ces dispositifs comparés au miel naturel, il ne semble pas possible de donner au miel acheté chez l'apiculteur le statut de dispositif médical. Par ailleurs, toute conception d'un pansement ou d'une pommade de formulation interne, utilisant le miel comme substance active devrait faire l'objet d'un essai comparatif vis-à-vis des dispositifs médicaux déjà existants afin de prouver une éventuelle supériorité.

L'article L5111-1 définit les médicaments comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (209)

Le miel peut ainsi correspondre à la définition d'un médicament.

L'ANSM définit les préparations pharmaceutiques comme des médicaments produits à partir de MPUP et/ou de spécialités pharmaceutiques (210).

Les préparations pharmaceutiques (dans le cadre d'une réalisation au sein d'une PUI), sont divisées entre les préparations magistrales et les préparations hospitalières.

Les préparations magistrales sont définies par le CSP comme « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective, disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations ou d'un cadre de prescription compassionnelle, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie » (211).

Les préparations hospitalières sont des médicaments, « à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques..., lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective, disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations ou d'un cadre de prescription compassionnelle..., d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé » (211).

Les spécialités pharmaceutiques sont définies par les CSP comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » (212).

Dans la mesure où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique à base de miel médical référencé dans le Vidal, mis à part des comprimés et des pastilles à sucer contenant du miel dans leur composition (213), ni de médicament disposant d'un accès dérogatoire (214), il est possible que le miel puisse être considéré comme une préparation pharmaceutique.

Dans la mesure où le miel réceptionné, et donc la préparation qui en découlera, répondront aux spécifications de la Pharmacopée, le statut de préparation hospitalière est envisageable.

IV. Marchés et fournisseurs

1. Quantification du besoin

La première étape consiste à estimer nos besoins. Il est difficile dans notre cas de réaliser une estimation précise dans la mesure où les quantités demandées sont dépendantes du développement du projet. Nous proposons de fixer une quantité maximale de miel à 100kg par an, correspondant à un peu moins de la quantité consommée au CHU de Limoges lorsque les pansements au miel étaient les plus utilisés (102).

Il est ensuite nécessaire d'estimer les coûts. Il est là aussi difficile d'effectuer un chiffrage précis dans la mesure où le prix est variable en fonction des apiculteurs, de la récolte et des variétés de miel. Le prix moyen du kg de miel de thym, référencé comme étant le miel monofloral le plus cher, serait de 30,5 euros (215), représentant ainsi une dépense maximale de 3050 euros par an.

2. Critères à prendre en compte dans le cahier des charges

Préalablement à la contractualisation d'un marché formalisant l'approvisionnement de miel en vue d'une utilisation médicale, il est nécessaire d'établir le cahier des charges stipulant les exigences de la pharmacie en termes de qualité et d'approvisionnement des produits fournis.

Tout d'abord, il convient de statuer sur les exigences de qualité que devraient nous fournir nos fournisseurs. Les normes alimentaires imposent un cadre de qualité stricte exigible auprès des apiculteurs afin de garantir la composition du produit vendu. Il semble de fait important d'obtenir des certificats d'analyses des contrôles effectués sur les miels produits par nos fournisseurs. Un commentaire oral rapporté par un apiculteur nous a informé du caractère inopiné des contrôles effectués par les instances, ne nous permettant pas avec certitude de pouvoir obtenir un certificat d'analyse pour chaque lot de miel libéré. Cependant, il semble possible d'obtenir des certificats d'analyses provenant de contrôles antérieurs afin de pouvoir s'assurer de la qualité de leur production avant la passation du marché. Ces certificats d'analyses pourraient également être demandés de façon annuelle ou il pourrait être précisé aux apiculteurs de nous transmettre les certificats d'analyses reçus après chaque contrôle d'instance. Par ailleurs, en vue de s'assurer de la conformité des miels aux normes de qualité exigées par la monographie pharmaceutique, nous pourrions également envisager d'obtenir des échantillons de miel auprès des producteurs locaux avant de formaliser un marché. Il semble également pertinent, eu égard aux contraintes microbiologiques posées par l'utilisation médicale du miel, de veiller au respect d'une hygiène rigoureuse de production et de récolte des apiculteurs locaux. Ceci pourrait par exemple inclure une visite du site de production ou encore la transmission par les apiculteurs d'éventuels contrôles d'environnement effectués au regard des normes d'hygiène requises.

De plus, il est important de déterminer les modalités de gestion des non-conformités des lots. Dans le cas où le miel réceptionné ne répondrait pas aux exigences réglementaires imposées par la Pharmacopée lors de deux contrôles consécutifs, le miel devrait être retourné au fournisseur.

Ensuite, il est nécessaire de statuer sur le nombre de fournisseurs auquel nous pourrions avoir recours concernant l'approvisionnement en miel de la pharmacie. En effet, en raison des fluctuations des récoltes de miel observées au cours des dernières années (Figure 19), et en raison du risque de mauvaises récoltes inhérentes aux pratiques apicoles et agricoles (contraintes météorologiques, contamination des ruches), la contractualisation d'un marché avec plusieurs fournisseurs pourrait être une option intéressante en vue de pallier à tout risque de rupture d'approvisionnement. Cependant, cette option présente l'inconvénient de ne pas pouvoir garantir avec certitude l'équivalence thérapeutique de nos produits. De plus, au vu des faibles sommes engagées, elle pourrait également ne pas convenir aux apiculteurs.

Aussi, s'impose la détermination de la durée des marchés contractualisés. La durée des marchés pourrait être fixée à un an, renouvelable, afin de nous offrir la possibilité d'interrompre rapidement la collaboration avec l'apiculteur si celle-ci ne donne pas satisfaction. Réciproquement, cela permettrait également à l'apiculteur d'être rapidement libéré de ses obligations s'il le souhaite.

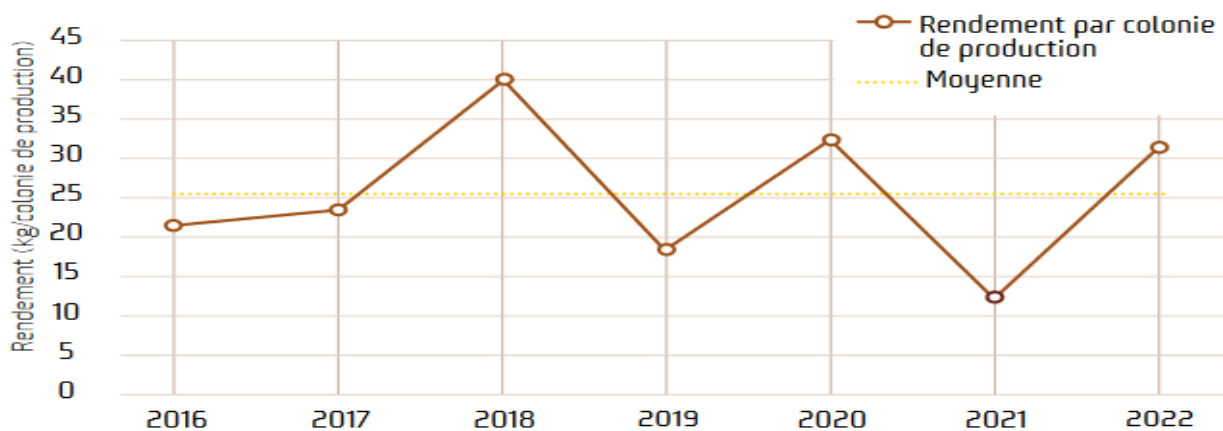


Figure 19 Evolution du rendement en miel des ruches de la région Auvergne-Rhône-Alpes depuis 2016 (216)

3. Variétés de miels retenus pour une utilisation médicale au CHU de Clermont-Ferrand

Dans le cadre d'une utilisation médicale, une des difficultés existantes pour l'utilisation du miel est la non standardisation de la qualité des produits. En effet, il est difficile de déterminer si toutes les variétés de miels présentent la même efficacité thérapeutique.

De plus, dans le cadre d'un circuit court, il est également nécessaire de s'assurer de la disponibilité du miel dans la région.

Enfin, eu égard des différences évoquées entre les normes alimentaires et celles de la Pharmacopée Européenne, il convient de s'assurer de la compatibilité entre les caractéristiques des miels et les normes pharmaceutiques.

Le miel de thym est le miel principalement utilisé en France dans le cadre d'un usage médical. Son utilisation serait très intéressante dans la mesure où nous aurions une garantie certaine de son efficacité et de son innocuité. Cependant, dans la mesure où cette variété de miel n'est pas disponible dans le Puy de Dôme, il n'est pas possible de l'utiliser dans le cadre d'un circuit court.

Dans le chapitre relevant des indications en ophtalmologie, nous avons vu que le miel de miellat présente des propriétés médicinales intéressantes. Cependant, la Pharmacopée Européenne précise que le miel doit présenter une conductivité électrique maximale de $800 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$. Or, selon les

normes alimentaires, cette variété de miel doit au contraire présenter une conductivité minimale de 800 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$. Il n'est donc pas possible d'utiliser ce miel à des fins médicales. Ceci s'applique également au miel de châtaignier.

Les articles scientifiques présentés dans le chapitre traitant des indications du miel provenaient de nombreux pays différents, indiquant ainsi des variétés de miels utilisés différentes. Une efficacité clinique a été retrouvée dans la majorité de ces études, nous suggérant que toutes sortes de variétés de miels peuvent être utilisées, et fournissant des données cliniquement rassurantes quant à la reproductibilité des soins.

4. Disponibilité de fournisseurs dans le Puy-de-Dôme

Il existe de nombreux apiculteurs dans le département du Puy-de-Dôme pratiquant la vente directe de miel ou le circuit court. Le Tableau 12 présente certaines de ces entreprises (liste non exhaustive).

Tableau 11 Apiculteurs dans le département du Puy-de-Dôme. Sont renseignés le nom de l'entreprise, sa ville de localisation et la distance par rapport au CHU de Clermont-Ferrand. Liste extraite à partir de locavor.fr (217)

Fournisseur	Ville	Distance CHU
Courgette Et Farfadet	Bussières	82 km
Puy De Miel	Domaize	51km
Api'mel	Issoire	33 km
Miellerie De Moissat	Moissat	26,2km
Des Milliers D'abeilles	Puy-Guillaume	56,6 km
La Ferme Du Cheix	Puy-Saint-Gulmier	52,3 km
Fuentes Florence	Saint-Gervais-d'Auvergne	62,8km
Rucher Des Radis	Saint-Rémy-de-Blot	50,5 km
Apisancy	Saint-Sauves-d'Auvergne	63,8 km

5. Choix de la procédure de marché adaptée

Afin de s'octroyer la possibilité d'acheter du miel, il est nécessaire de déterminer le marché à mettre en place. Les établissements de santé publics doivent répondre aux exigences du code de la commande publique lors de la passation de leur marché.

Selon l'article L2123-1 du code de la commande publique, « une procédure adaptée est une procédure par laquelle l'acheteur définit librement les modalités de passation du marché, dans le respect des principes de la commande publique » (218). Pour un marché inférieur à 40000 euros, la loi Française donne libre court à l'acheteur de choisir l'offre qui lui semble la plus pertinente (219). Dans notre situation, le recours à un Marché à Procédure Adaptée semble être le choix le plus approprié.

V. Contrôles à effectuer lors de la réception au sein de la PUI

Le miel étant une MPUP de 3^{ème} catégorie, nous devons nous assurer d'un contrôle complet lors de la réception du produit (202). En accord avec les indications que nous avons retenu, le miel peut être utilisé par voie orale et par voie cutané. Deux cas de figure sont possibles dans ce cadre. En effet, nous pouvons faire le choix d'appliquer le même processus de contrôle et de préparation pour le miel destiné aux deux voies, en choisissant de se conformer aux règles de la forme pharmaceutique impliquant les normes les plus strictes (la voie cutanée dans le cas présent). Ceci permettrait de limiter les confusions que peuvent générer un double circuit pour un même produit (confusion lors des contrôles, des préparations, du stockage ou de la délivrance). Il est également possible de choisir d'appliquer les règles établies pour les deux voies, choix présentant l'avantage d'être moins contraignante pour le miel destiné à la voie orale.

Dans ce travail, nous avons choisi de développer cette dernière option afin d'envisager l'ensemble des cas de figure possibles.

1. Contrôles de l'étiquetage et des documents fournis lors de la réception

L'étiquetage du miel étant soumis à une réglementation décrite par la loi française, il convient donc de nous assurer de la conformité de l'étiquetage du produit livré par notre fournisseur à cette réglementation, à savoir, la présence des mentions suivantes :

- La mention « miel »
- N° de lot de production
- Nom et adresse du producteur,
- Date de durabilité minimale du produit

Il est également nécessaire de contrôler l'intégrité de l'emballage lors de la réception.

De plus, il faudra s'assurer de la conformité aux normes alimentaires de tout certificat d'analyse

transmis par l'apiculteur.

2. Contrôles microbiologiques

2.1 Cas du miel destiné à la voie orale

En accord avec la monographie « Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles » (195), des contrôles microbiologiques doivent être entrepris à la recherche d'un nombre maximal de germes aérobies de 200 UFC/g, de moisissures et levures de 20 UFC/g et pour s'assurer de l'absence de germe d'*Escherichia coli*.

2.2 Cas du miel destiné à la voie cutanée

En cas d'utilisation par voie cutanée, nous pouvons estimer que le miel souscrit à la monographie « Préparations semi-solides pour usage cutané » (193) qui impose la stérilité des préparations destinées à être appliquées sur des lésions cutanées sévères. Ceci implique la validation d'une méthode de stérilisation du miel applicable au sein d'une PUI. L'essai de stérilité (220) sera ensuite appliqué sur les préparations finies reconditionnées.

3. Contrôles physico-chimiques des MPUP

3.1 Contrôles à effectuer

Conformément aux recommandations des BPP, nous devons nous assurer de la conformité des contrôles physico-chimiques applicables au miel selon la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » ainsi que sa monographie spécifique (202):

- Contrôle visuel de l'aspect du miel
- CCM
- Indice de réfraction
- Conductivité électrique
- Angle de rotation optique
- Spectrophotométrie UV-visible pour le dosage du HMF
- Essai Chlorures
- Essai Sulfates

2.2 Coût des contrôles

La réalisation des contrôles physico-chimiques implique l'achat par la PUI des réactifs et des appareils nécessaires à leur réalisation.

Le spectrophotomètre (mesure de la concentration de HMF) et le réfractomètre (estimation de la teneur en eau) sont déjà disponibles au laboratoire de contrôle et développement.

Les données ont essentiellement été extraites du catalogue du site internet du laboratoire Sigma-Aldrich (221), mais aussi du logiciel PHARMA[®] (éthanol à 95%, acide acétique glacial 99%, pot de chlorure de sodium) et du site internet Le Laborantin, fournisseur de matériel de laboratoire (polarimètre) (222).

La réalisation de la CCM nécessite :

- 150 mL d'éthanol à 30%
- 0,5 g de fructose
- 0,5 g de glucose
- 0,1 g de sucrose
- 1 plaque en gel de silice pour CCM (le support de la plaque doit être en verre, en plastique ou en métal) (223)
- De l'acétonitrile pour constituer la phase mobile (volume non renseigné)
- 2 g de diphénylamine
- 2 mL d'aniline
- 100 mL d'acétone
- 15 à 20mL d'acide phosphorique à 850 g/L

L'essai de conductivité nécessite :

- Un conductimètre (la monographie 2.2.38 précise que le capteur de conductivité doit contenir au moins 2 conducteurs électriques séparés par 1 isolateur électrique) (224).

L'essai de l'angle de rotation optique nécessite :

- Un polarimètre (la monographie 2.2.7 précise que la précision du système de détection doit être d'au moins 0,01°) (189).
- 0,2 mL d'ammoniaque concentré

La mesure de la concentration d'HMF nécessite

- 0,5 mL de ferrocyanure de potassium à 150 g/L
- 0,5 mL d'acétate de zinc à 300 g/L
- 5 mL de bisulfite de sodium à 2 g/L

L'essai chlorures (190) nécessite :

- 1 mL d'acide nitrique dilué
- 1 mL de nitrate d'argent à 17 g/L (225)
- 10 mL de solution à 5 ppm de chlorure (constituée de 0,824 g de chlorure de sodium et d'eau

(226)

L'essai sulfates (191) nécessite :

- 4,5 mL de solution à 10 ppm de sulfate (constituée de 0,181 g de sulfate dipotassique et d'éthanol à 30%) (227)
- 3,5 L d'éthanol à 95% pour préparation de la quantité nécessaire d'éthanol 30% pour la préparation de la solution à 10 ppm de sulfates
- 3 g d'acide acétique glacial à 99% pour préparation de la solution d'acide acétique (228)

Le tableau 13 rapporte le prix d'achat des produits auprès des laboratoires. Le prix d'achat des réactifs et des appareils nécessaires à la réalisation des contrôles est de 3433,6 € hors polarimètre et de 10022,6 € en tenant compte du prix du polarimètre.

La figure 20 résume le processus de réalisation des contrôles sur le miel lors de sa réception.

Tableau 12 Représentation du coût des réactifs et du matériel nécessaires à la réalisation des contrôles physico-chimiques. Sont représentés le nom du produit, le conditionnement d'achat, la référence du produit, son standard de qualité et son prix toutes taxes comprises (TTC)

Produit	Conditionnement	Référence fournisseur	Standard qualité du produit	Prix en € (TTC)
Plaque de CCM en gel de silice	25 unités	Z292974-1PAK	NR	358
Cuve de développement de plaque de CCM	1 unité	Z126195-1EA	NR	194
Acétonitrile	20mL	RTC000080	Pharmaceutical Secondary Standard	117
Conductimètre Mettler Toledo portable	1 unité	MT30207954-1KIT	NR	595
Polarimètre Orisco P-810	1 unité	705582	Précision + 0,01°	6589
Ethanol 95	5L	1.029.704	NR	34,81
Fructose	NR	F0550000	European Pharmacopoeia Ref Standard	129
Glucose	NR	40001745	European Standard	162
Sucrose	1 kg	1076541000	Pharmacopée Européenne	281
Diphénylamine	100 g	33149-100G-R	Pharmacopée Européenne	89,1
Aniline	5 mL	51 788	Analytical Standard	155
Acétone	1 L	1000141011	Pharmacopée Européenne	67,5
Acide phosphorique	1 L	1005731000	Pharmacopée Européenne	132
Solution d'ammoniaque 28-30%	1 L	1054231011	Pharmacopée Européenne	50,8
Ferrocyanure de potassium	500 g	1.04984	Pharmacopée Européenne	174
Zinc acétate dihydrate	1 kg	1.08800	Pharmacopée Européenne	129
Solution de bisulfite de sodium	1 L	13438-1L-R	Pur	40,6
Chlorure de baryum	500 g	1.01719	Pharmacopée Européenne	70,6
Sulfate de potassium	500 g	1.05153	Pharmacopée Européenne	71,4
Acide acétique glacial 99%	250 mL	64197-250	NR	11,3
Acide nitrique	1 L	1.00452	Pharmacopée Européenne	115
Chlorure de sodium poudre	1 kg	1.710.500	NR	7,5
Nitrate d'argent	25 g	1.01512	Pharmacopée Européenne	449

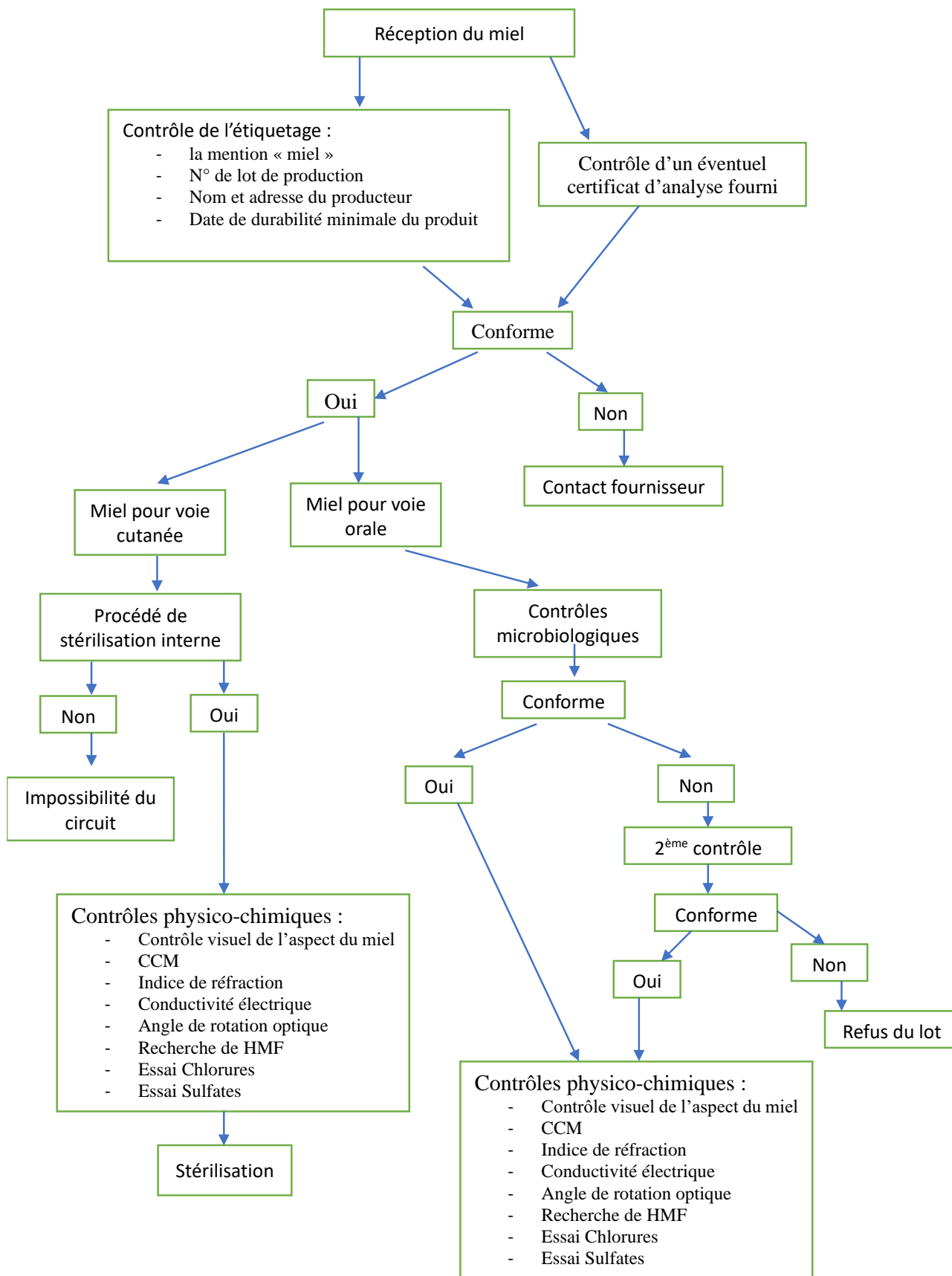


Figure 20 Logigramme résumant le processus de réalisation des contrôles sur le miel lors de sa réception

VI. Réception et reconditionnement

1. Conditions de stockage

Le miel doit être réceptionné puis stocké après reconditionnement, dans un lieu et des conditions permettant au mieux de préserver sa composition chimique et ses propriétés thérapeutiques.

Une température excessive altère la composition en sucre du miel conduisant à l'augmentation de HMF, indicateur de sa dégradation (27). De plus, une chaleur excessive peut conduire à une diminution de l'activité enzymatique du miel, nécessaire à son activité (229). Par ailleurs, le H₂O₂ est sensible à la lumière, sa concentration diminuant en cas d'exposition prolongée (230).

Le miel doit donc être conservé à une température ne dépassant pas la température ambiante et à l'abri de la lumière.

De plus, le stockage du miel à une température comprise entre 6 et 8°C réduit sa vitesse de détérioration (la durée de conservation peut être multipliée de 3 à 6 comparée à de hautes températures). Des températures plus basses permettent une meilleure conservation de l'activité enzymatique (la demi-vie de l'invertase est de 9600 jours à 10°C contre 820 jours à 20°C) (18).

Les conditions optimales de stockage du miel sont donc au frais et à l'abri de la lumière.

2. Contenants à utiliser et reconditionnement

Du fait de sa forte hygroscopicité (26), le miel doit être conservé dans un récipient parfaitement hermétique.

Pour le miel destiné à être utilisé en tant que cicatrisant, la stérilité du contenant est également une condition requise pour s'assurer de l'absence de contamination du miel. Son reconditionnement en pots peut également être problématique en raison du risque de contamination croisée dans les services de soins lors de son utilisation. De fait, l'utilisation de tubes stériles apportant une protection contre ce risque, peut être une solution envisagée. La stérilité du produit impose également que le reconditionnement soit réalisé dans une zone à atmosphère contrôlée.

Concernant le miel destiné à la voie orale, ne nécessitant pas de stérilité, le reconditionnement peut être réalisé dans une zone à atmosphère non contrôlée. Afin de limiter le risque de contamination du miel, la stérilité du contenant est également préférable. Le miel pourrait être reconditionné dans des petits pots de 50g. Dans ce cas, l'inconvénient serait de consommer un nombre trop important de pots, n'entrant pas en concordance avec nos objectifs de développement durable. L'utilisation de pots restérilisables pourraient être une alternative mais génèrerait un coût supplémentaire.

Enfin, afin de protéger le miel d'une exposition trop importante à la lumière, altérant sa capacité à produire du H₂O₂, le conditionnement doit être, dans la mesure du possible, opaque.

3. Date limite d'utilisation

3.1 Date limite d'utilisation du miel destiné à la voie orale

Selon l'article 6.81 des BPP, la date de péremption déterminée par le fabricant d'une spécialité pharmaceutique ne peut pas être utilisée directement comme date de péremption de la préparation terminée dans laquelle elle est incluse. Dans le cas où il n'existe pas de normes de stabilité permettant d'établir une date de péremption pour une préparation non stérile, pour les formes liquides non aqueuses ou les solides, il est possible de fixer une date de péremption ne dépassant pas 6 mois (202).

Par mesure de précaution eu égard au risque de contamination microbiologique, il semble convenable de spécifier que la date de péremption après ouverture devrait être limitée à la fin du traitement et que chaque article reconditionné ne devrait être utilisé que pour un seul patient.

3.2 Date limite d'utilisation du miel destiné à la voie cutanée

La stérilité du miel nécessaire pour son utilisation en tant que pansement ne nous permet pas d'envisager une date limite d'utilisation à ce stade. En effet, la stabilité physico-chimique et microbiologique du miel stérilisé et reconditionné doit être démontrée.

4. Etiquetage de la préparation finie

En accord avec le code de la santé publique (Article R5121-146-3) (231) et en tenant compte des caractéristiques d'une préparation à base de miel, l'étiquette de la préparation finie devra comporter les éléments suivants :

- L'étiquette doit comporter un fond blanc
- Le nom ou la dénomination de la préparation
- Le contenu en masse
- La voie d'administration
- Le numéro de lot
- La date limite d'utilisation
- Les conditions de conservation
- Nom du CHU

Nous avons ici proposé une trame d'étiquette pour le miel reconditionné destiné à la voie cutanée (Figure 21) ainsi que pour la voie orale (Figure 22).

Miel Voie cutanée	Lot : Exp :	CHU Clermont-Ferrand
Miel..... XXg Forme pharmaceutique + masse en g A conserver entre 4 et 25°C à l'abri de la lumière		

Figure 21 Etiquette selon la trame disponible sur le site de l'ANSM pour les formes pharmaceutiques de miel pour application cutanée (197)

Miel Voie orale	Lot : Exp :	CHU Clermont-Ferrand
Miel..... XXg Masse en g A conserver entre 4 et 25°C à l'abri de la lumière A conserver 30 jours après ouverture		

Figure 22 Etiquette selon la trame disponible sur le site de l'ANSM pour les formes pharmaceutiques liquides de miel administrées par voie orale (202)

VII. Délivrance au service

La délivrance aux services de soins du miel à usage médical peut se faire selon un mode nominatif ou global. La dispensation nominative permet de sécuriser le circuit d'approvisionnement aux services de soins, en diminuant le risque d'utilisation de la même préparation pour plusieurs patients (augmentation du risque de contamination du miel). De plus, elle permet également de faciliter la gestion des stocks.

La délivrance globale permet une distribution plus importante dans les services, simplifiant l'utilisation du miel et répondant mieux aux situations d'urgences. De plus, elle permettrait de favoriser l'utilisation du miel par les services de soins, notamment pour la cicatrisation des plaies, dans la mesure où la majorité des pansements sont en dotation dans les services.

En s'assurant d'une traçabilité nominative du miel utilisé, la délivrance globale pourrait être un mode de délivrance approprié.

Ceci implique la définition d'un stock minimum au sein de la pharmacie afin de ne pas subir de rupture de stock. Ceci implique également de définir les dotations des services. Ces deux éléments, dépendant des besoins des services, de leur satisfaction vis-à-vis de l'utilisation du miel, et du développement éventuel de l'usage du miel au sein de notre hôpital, ne peuvent être définis à ce stade.

VIII. Faisabilité du circuit

Nous avons pu nous assurer de la validité de la majorité des éléments nécessaires à la mise en place de notre circuit d'approvisionnement en miel médical au sein de notre hôpital. Deux services sont intéressés par son utilisation, nous permettant d'initier le projet. Le miel, sous réserve d'une utilisation à des fins médicales, peut avoir le statut de produit pharmaceutique, nous donnant le droit de l'acheter. La région Auvergne-Rhône-Alpes fait partie des plus importantes régions apicoles de France, et le département du Puy-de-Dôme contient suffisamment d'apiculteurs pour pouvoir envisager un approvisionnement en circuit court. Le faible coût du miel, y compris en cas d'achat en grande quantité, nous permet d'avoir recours à l'établissement d'un Marché à Procédure Adaptée (sous réserve de l'accord de l'apiculteur) sans avoir recours à un appel d'offre. Le statut réglementaire du miel a été correctement établi, nous permettant de déterminer les contrôles à réaliser en vue d'en assurer la qualité et la sécurité d'emploi. Le miel réceptionné étant une MPUP de classe 3, nous pouvons considérer qu'il nous incombe de l'ensemble des contrôles à réaliser selon la Pharmacopée Européenne et selon la législation en vigueur. Les contrôles physico-chimiques et d'étiquetage sont réalisables et les réactifs et consommables nécessaires à leur réalisation sont disponibles en cas d'achats. Cependant, le miel reconditionné et destiné aux patients a le statut de médicament. La monographie de la « Préparation semi-solide pour usage cutané » de la Pharmacopée Européenne indique la nécessité de stérilité des produits appliqués sur des lésions cutanées sévères. Le miel, bien que puissant agent bactérien, n'est pas stérile. La méthode recommandée de stérilisation du miel en vue d'un usage médical, basée sur l'irradiation aux rayons gamma, n'est pas réalisable dans une PUI. Nous avons contacté le laboratoire IONISOS, pratiquant cette méthode de stérilisation, notamment pour les laboratoires fabriquant de dispositifs médicaux, afin d'évaluer la possibilité de sous-traiter cette étape du circuit. Le laboratoire IONISOS nous a informé de la possibilité de stériliser le miel aux rayons gamma, même en cas d'envoi de petites quantités de produits. Cependant, le procédé doit être soumis à une qualification de performance lors du premier envoi, afin de valider le processus. Cette étape nous coûterait 3000 euros lors de notre premier envoi de miel. Par la suite, chaque envoi de colis coûterait 640 euros Hors Taxes. Au vu du faible besoin actuel, et au vu de l'emprunte carbone laissée par un tel transport, il ne nous a pas semblé pertinent d'avoir recours à cette étape de sous-traitance. A ce stade, la mise en place d'un circuit court d'approvisionnement en miel à usage médical ne semble pas possible.

Toutefois, il reste envisageable de remédier à cette problématique à l'avenir. En effet, bien que la radiation ionisante ne soit pas possible, d'autres méthodes de stérilisation du miel pourraient être envisagées, comme une stérilisation au gaz-plasma. Cette méthode de stérilisation, consistant en la transformation de H₂O₂ en plasma sous l'effet d'un champ électromagnétique permettrait de

stériliser le miel à basse température (232). Au vu de la production naturelle de H₂O₂ par le miel, nous pouvons penser qu'il pourrait être sensible à cette méthode. A notre connaissance, il n'existe pas de travaux publiés sur ce sujet qui pourrait être un intéressant axe de recherche, nécessitant la mise au point du procédé et sa validation en prouvant le maintien de l'activité antimicrobienne du miel et la conservation de ses propriétés physico-chimiques.

De plus, les données récentes suggèrent que les germes commensaux du miel participeraient à son activité antimicrobienne, ne justifiant dans ce cas pas entièrement la nécessité d'avoir recours à une stérilisation du miel. De nombreux établissements de santé français y ont ou y ont eu recours, démontrant à la fois son efficacité et son innocuité (à notre connaissance, aucun cas de surinfection causée par le miel n'a été recensé au cours de ces expériences d'utilisation en France), justifiant la place du miel dans l'arsenal thérapeutique hospitalier. Il pourrait être intéressant de se renseigner auprès des instances de l'absolue nécessité d'avoir recours à un processus de stérilisation pour le miel à usage médical, sous condition de recourir à des contrôles microbiologiques stricts, à l'instar du CHU de Limoges autrefois. (102).

Conclusion

Le miel, remède millénaire longtemps oublié, est à nouveau repris en considération par les professionnels de santé pour ses nombreuses propriétés thérapeutiques. Ses actions immunomodulatrice, antimicrobienne, antioxydante et cicatrisante, permises par une composition complexe, faite de sucre, d'acides, de phénols, de minéraux et d'enzymes, lui confèrent une efficacité certaine dans de nombreuses affections.

Il s'agit également d'un aliment soumis à une réglementation très stricte, visant à limiter son altération, sa contamination et à limiter les nombreuses fraudes dont il a fait l'objet.

D'un point de vue pharmaceutique, la Pharmacopée Européenne lui accorde une monographie spécifique, veillant ainsi à s'assurer de la bonne qualité du miel en cas d'usage pharmaceutique.

La mise en place d'un circuit court d'approvisionnement d'un Centre Hospitalier Universitaire en miel de qualité médicale présente de nombreux avantages, d'un point de vue écologique, économique et thérapeutique. De nombreux articles scientifiques rapportent l'efficacité du miel notamment pour la cicatrisation des plaies et le traitement et la prévention des mucites chimio et radio-induites, malgré une faiblesse méthodologique des essais cliniques réalisés.

Avant d'envisager la mise en place de ce circuit au CHU de Clermont-Ferrand, il a été nécessaire d'en évaluer la faisabilité, notamment d'un point de vue microbiologique. La stérilité demandée pour les produits visant à être utilisés sur des atteintes cutanées sévères représente une difficulté pour une Pharmacie à Usage Intérieur, ne disposant pas du matériel nécessaire à l'irradiation gamma décrite comme la méthode de référence pour la stérilisation du miel.

Cependant, l'utilisation du miel par voie orale, non soumis à la contrainte de stérilisation, reste envisageable. De plus, à l'issue de ce projet, plusieurs axes de travail nous ont paru intéressants à relever. D'une part, le développement d'une méthode de stérilisation du miel par le gaz plasma, réalisable dans le cadre hospitalier, pourrait être une alternative prometteuse à la stérilisation par rayon gamma. D'autre part, il pourrait être intéressant de développer, en collaboration avec les équipes médicales, un essai clinique, basé sur une méthodologie rigoureuse, qui pourrait participer à en promouvoir l'usage.

le Doyen de l'UFR de pharmacie,

le président du Jury,

Références bibliographiques

1. Salomon D, Barouti N, Rosset C, Whyndham-White C. Le miel : de Noé aux soins de plaies. Rev Med Suisse. 28 avr 2010;246(16):871-4.
2. Eteraf-Oskouei T, Najafi M. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. Iran J Basic Med Sci. juin 2013;16(6):731-42.
3. Zumla A, Lulat A. Honey - A Remedy Rediscovered. J R Soc Med. juill 1989;82(7):384-5.
4. Bansal V, Medhi B, Pandhi P. Honey--a remedy rediscovered and its therapeutic utility. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2005;3(3):305-9.
5. Descottes B. Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. Phytothérapie. avr 2009;7(2):112-6.
6. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. Journal of Tissue Viability. mai 2016;25(2):98-118.
7. Yilmaz AC, Aygin D. Honey Dressing In Wound Treatment: A Systematic Review. Complementary Therapies in Medicine. juin 2020;51:102388.
8. Werner A, Laccourreye O. Honey in otorhinolaryngology: When, why and how? European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. juin 2011;128(3):133-7.
9. Tashkandi H. Honey in wound healing: An updated review. Open Life Sciences. 6 oct 2021;16(1):1091-100.
10. Clément H. Le traité « Rustica » de l'apiculture. Paris: « Rustica » éditions; 2018. (Le traité Rustica).
11. Bonté F, Desmoulière A. Le miel : origine et composition. Actualités Pharmaceutiques. déc 2013;52(531):18-21.
12. Guillaume. Mes Premières Ruches. 2023 [cité 9 sept 2023]. Récolte du miel : un guide étape par étape pour les apiculteurs. Disponible sur: <https://mespremiereruches.com/recolte-miel-ruche/>
13. Pourquoi les apiculteurs enfument-ils les abeilles ? – Les Pourquoi [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.lespourquoi.net/pourquoi-les-apiculteurs-enfument-ils-les-abeilles/>
14. Comment bien réaliser la récolte du miel ? [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://coteruche.com/blog/p-comment-bien-realiser-la-recolte-du-miel->
15. Service Jeunesse [Internet]. [cité 9 sept 2023]. EXTRACTION DU MIEL DE PRINTEMPS ! ET MISE EN POTS ! Disponible sur: https://www.buldemomes.fr/service_jeunesse/2012/05/extraction-du-miel-de-printemps-et-mise-en-pots-.html
16. ToutChamp [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Maturateur 100L pour décanter le miel - Soutelana. Disponible sur: <https://toutchamp.fr/maturation-miel/57-maturateur-100l-pour-decanter-le-miel.html>
17. Afshari A, Ram M, Mohamadi S. Quality Evaluation of Iranian Honey Collected from

- Khorasan Province, Iran. Hernández E, éditeur. International Journal of Food Science. 12 févr 2022;2022:1-6.
18. White JW. Honey. In: Advances in Food Research [Internet]. Elsevier; 1978 [cité 11 août 2023]. p. 287-374. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065262808601603>
 19. Bobis O, Moise AR, Ballesteros I, Reyes ES, Durán SS, Sánchez-Sánchez J, et al. Eucalyptus honey: Quality parameters, chemical composition and health-promoting properties. Food Chemistry. sept 2020;325:126870.
 20. Machado De-Melo AA, Almeida-Muradian LBD, Sancho MT, Pascual-Maté A. Composition and properties of *Apis mellifera* honey: A review. Journal of Apicultural Research. 1 janv 2018;57(1):5-37.
 21. Olaitan PB, Adeleke OE, Ola IO. Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. Afr Health Sci. sept 2007;7(3):159-65.
 22. Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallmann P. Honey for Nutrition and Health: A Review. Journal of the American College of Nutrition. déc 2008;27(6):677-89.
 23. Doner LW. The sugars of honey—A review. J Sci Food Agric. mai 1977;28(5):443-56.
 24. Ali A, Sajood S, Taban Q, Mumtaz PT, Rather MA, Paray BA, et al. Honey as Component of Diet: Importance and Scope. In: Rehman MU, Majid S, éditeurs. Therapeutic Applications of Honey and its Phytochemicals [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020 [cité 6 août 2023]. p. 215-36. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-6799-5_11
 25. Crane E, Walker P. Composition of Honeys from Some Important Honey Sources. Bee World. janv 1984;65(4):167-74.
 26. stefans Webseite! [Internet]. [cité 11 août 2023]. The Honey Book. Disponible sur: <https://www.bee-hexagon.net/english/bee-products/downloads-honey-book/>
 27. Da Silva PM, Gauche C, Gonzaga LV, Costa ACO, Fett R. Honey: Chemical composition, stability and authenticity. Food Chemistry. avr 2016;196:309-23.
 28. Nolan VC, Harrison J, Cox JAG. Dissecting the Antimicrobial Composition of Honey. Antibiotics. 5 déc 2019;8(4):251.
 29. Pleeging CCF, Wagener FADTG, De Rooster H, Cremers NAJ. Revolutionizing non-conventional wound healing using honey by simultaneously targeting multiple molecular mechanisms. Drug Resistance Updates. mai 2022;62:100834.
 30. Brudzynski K. Honey as an Ecological Reservoir of Antibacterial Compounds Produced by Antagonistic Microbial Interactions in Plant Nectars, Honey and Honey Bee. Antibiotics. 9 mai 2021;10(5):551.
 31. Mato I, Huidobro JF, Simal-Lozano J, Sancho MT. Significance of Nonaromatic Organic Acids in Honey. Journal of Food Protection. déc 2003;66(12):2371-6.
 32. Seraglio SKT, Silva B, Bergamo G, Brugnerotto P, Gonzaga LV, Fett R, et al. An overview of physicochemical characteristics and health-promoting properties of honeydew honey. Food Research International. mai 2019;119:44-66.
 33. Bogdanov S, Haldimann M, Luginbühl W, Gallmann P. Minerals in honey: environmental,

- geographical and botanical aspects. *Journal of Apicultural Research*. janv 2007;46(4):269-75.
34. Cianciosi D, Forbes-Hernández T, Afrin S, Gasparrini M, Reboledo-Rodriguez P, Manna P, et al. Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits: A Review. *Molecules*. 11 sept 2018;23(9):2322.
 35. Gašić UM, Milojković-Opsenica DM, Tešić ŽL. Polyphenols as Possible Markers of Botanical Origin of Honey. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*. 1 juill 2017;100(4):852-61.
 36. Snowdon JA, Cliver DO. Microorganisms in honey. *International Journal of Food Microbiology*. août 1996;31(1-3):1-26.
 37. Van Horn NL, Street M. Infantile Botulism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493178/>
 38. Organisation Mondiale de la Santé. Botulisme [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
 39. Godart V, Dan B, Mascart G, Fikri Y, Dierick K, Lepage P. Botulisme infantile après exposition à du miel. *Archives de Pédiatrie*. juin 2014;21(6):628-31.
 40. King LA, Popoff MR, Mazuet C, Espié E, Vaillant V, De Valk H. Le botulisme infantile en France, 1991–2009. *Archives de Pédiatrie*. sept 2010;17(9):1288-92.
 41. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 20 août 2023]. AVIS de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS - Jeunes enfants (0-3 ans). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-%C3%A0-lactualisation-des-rep%C3%A8res-alimentaires-du-pnns-jeunes-enfants-0-3>
 42. Grigoryan K. Safety of Honey. In: *Regulating Safety of Traditional and Ethnic Foods* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 20 août 2023]. p. 217-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128006054000128>
 43. Guide des bonnes pratiques apicoles [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://bonnes-pratiques.itsap.asso.fr/>
 44. Edgar JA, Roeder E, Molyneux RJ. Honey from Plants Containing Pyrrolizidine Alkaloids: A Potential Threat to Health. *J Agric Food Chem*. 8 mai 2002;50(10):2719-30.
 45. Gunduz A, Turedi S, Uzun H, Topbas M. Mad honey poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*. sept 2006;24(5):595-8.
 46. Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi A, Ansari MJ. Antibiotic, Pesticide, and Microbial Contaminants of Honey: Human Health Hazards. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1-9.
 47. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2002 [cité 10 sept 2023]. Avis relatif à une demande d'évaluation du risque éventuel lié à la présence de résidus de tétracyclines et de streptomycine dans le miel. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-relatif-%C3%A0-une-demande-d%C3%A9valuation-du-risque-%C3%A9ventuel-li%C3%A9-%C3%A0-la-pr%C3%A9sence-de-r%C3%A9sidus-de-0>
 48. stefan bogdanov. Actualités apicoles: Qualité des produits apicoles et sources de contamination. Vol. 191.

49. Règlement (UE) 2021/1317 de la Commission du 9 août 2021 modifiant le règlement (CE) no 1881/2006 en ce qui concerne les teneurs maximales en plomb dans certaines denrées alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L août 9, 2021. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/1317/oj/fra>
50. Règlement (UE) 2018/73 de la Commission du 16 janvier 2018 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les limites maximales applicables aux résidus des composés du mercure présents dans ou sur certains produits (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L janv 16, 2018. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/73/oj/fra>
51. Guidelines - Maximum Residue levels [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/maximum-residue-levels/guidelines-maximum-residue-levels_en
52. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 10 sept 2023]. Limites maximales de résidus (LMR) de médicaments vétérinaires. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/limites-maximales-de-r%C3%A9sidus-lmr-de-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires>
53. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Plans de surveillance et de contrôle. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-controle>
54. Kwakman PHS, Zaat SAJ. Antibacterial components of honey. *IUBMB Life*. janv 2012;64(1):48-55.
55. Brudzynski K. A current perspective on hydrogen peroxide production in honey. *A review. Food Chemistry*. déc 2020;332:127229.
56. Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal Activity of Different Honeys against Pathogenic Bacteria. *Archives of Medical Research*. sept 2005;36(5):464-7.
57. Brudzynski K, Lannigan R. Mechanism of Honey Bacteriostatic Action Against MRSA and VRE Involves Hydroxyl Radicals Generated from Honey's Hydrogen Peroxide. *Front Microbio* [Internet]. 2012 [cité 13 août 2023];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00036/abstract>
58. Brudzynski K, Abubaker K, Wang T. Powerful bacterial killing by buckwheat honeys is concentration-dependent, involves complete DNA degradation and requires hydrogen peroxide. *Front Microbio* [Internet]. 2012 [cité 13 août 2023];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00242/abstract>
59. Molan PC. The role of honey in the management of wounds. *J Wound Care*. sept 1999;8(8):415-8.
60. Hossain ML, Lim LY, Hammer K, Hettiarachchi D, Locher C. A Review of Commonly Used Methodologies for Assessing the Antibacterial Activity of Honey and Honey Products. *Antibiotics*. 20 juill 2022;11(7):975.
61. Martinotti S, Bucekova M, Majtan J, Ranzato E. Honey: An Effective Regenerative Medicine Product in Wound Management. *CMC*. 23 oct 2019;26(27):5230-40.
62. Wahdan HAL. Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection*. janv 1998;26(1):26-31.

63. Cushnie TPT, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. nov 2005;26(5):343-56.
64. Otręba M, Marek Ł, Tyczyńska N, Stojko J, Rzepecka-Stojko A. Bee Venom, Honey, and Royal Jelly in the Treatment of Bacterial Infections of the Oral Cavity: A Review. *Life*. 28 nov 2021;11(12):1311.
65. Forsgren E, Olofsson TC, Vásquez A, Fries I. Novel lactic acid bacteria inhibiting *Paenibacillus* larvae in honey bee larvae. *Apidologie*. janv 2010;41(1):99-108.
66. Olofsson TC, Butler È, Markowicz P, Lindholm C, Larsson L, Vásquez A. Lactic acid bacterial symbionts in honeybees – an unknown key to honey’s antimicrobial and therapeutic activities. *Int Wound J*. oct 2016;13(5):668-79.
67. Aween. Evaluation on Antibacterial Activity of *Lactobacillus acidophilus* Strains Isolated from Honey. *American Journal of Applied Sciences*. 1 juin 2012;9(6):807-17.
68. Fontana R, Mendes MA, Souza BMD, Konno K, César LMM, Malaspina O, et al. Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides*. juin 2004;25(6):919-28.
69. Brudzynski K, Sjaarda C, Lannigan R. MRJP1-containing glycoproteins isolated from honey, a novel antibacterial drug candidate with broad spectrum activity against multi-drug resistant clinical isolates. *Front Microbiol* [Internet]. 13 juill 2015 [cité 13 août 2023];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2015.00711/abstract>
70. Kwakman PHS, Van Den Akker JPC, Güçlü A, Aslami H, Binnekade JM, De Boer L, et al. Medical-Grade Honey Kills Antibiotic-Resistant Bacteria In Vitro and Eradicates Skin Colonization. *CLIN INFECT DIS*. juin 2008;46(11):1677-82.
71. Stavropoulou E, Voidarou C (Chrysa), Rozos G, Vaou N, Bardanis M, Konstantinidis T, et al. Antimicrobial Evaluation of Various Honey Types against Carbapenemase-Producing Gram-Negative Clinical Isolates. *Antibiotics*. 21 mars 2022;11(3):422.
72. Shokri H, Sharifzadeh A. Fungicidal efficacy of various honeys against fluconazole-resistant *Candida* species isolated from HIV + patients with candidiasis. *Journal de Mycologie Médicale*. juin 2017;27(2):159-65.
73. Naik PP, Mossialos D, Wijk BV, Novakova P, Wagener FADTG, Cremers NAJ. Medical-Grade Honey Outperforms Conventional Treatments for Healing Cold Sores—A Clinical Study. *Pharmaceuticals*. 4 déc 2021;14(12):1264.
74. Muster D. Médicaments de l’inflammation. *EMC - Stomatologie*. mars 2005;1(1):21-9.
75. Ranneh Y, Akim AM, Hamid HAb, Khazaai H, Fadel A, Zakaria ZA, et al. Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complement Med Ther*. déc 2021;21(1):30.
76. Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*. 7 mars 2003;21(5):242-7.
77. Hadagali MD, Chua LS. The anti-inflammatory and wound healing properties of honey. *Eur Food Res Technol*. déc 2014;239(6):1003-14.
78. Silva B, Biluca FC, Gonzaga LV, Fett R, Dalmarco EM, Caon T, et al. In vitro anti-inflammatory properties of honey flavonoids: A review. *Food Research International*. mars 2021;141:110086.

79. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Honey: A Novel Antioxidant. *Molecules*. 12 avr 2012;17(4):4400-23.
80. Azman KF, Zakaria R. Honey as an antioxidant therapy to reduce cognitive ageing. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* [Internet]. déc 2019 [cité 19 août 2023];22(12). Disponible sur: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.14027>
81. Talebi M, Talebi M, Farkhondeh T, Samarghandian S. Molecular mechanism-based therapeutic properties of honey. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. oct 2020;130:110590.
82. Ahmed S, Sulaiman SA, Baig AA, Ibrahim M, Liaqat S, Fatima S, et al. Honey as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight into Its Molecular Mechanisms of Action. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:1-19.
83. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. sept 2020;10(9):200223.
84. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. févr 2018;81(2):94-101.
85. Schultz GS, Chin GA, Moldawer L, Diegelmann RF. Principles of Wound Healing. In: Fittridge R, Thompson M, éditeurs. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011 [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534261/>
86. Alam F, Islam MdA, Gan SH, Khalil MdI. Honey: A Potential Therapeutic Agent for Managing Diabetic Wounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014:1-16.
87. Scepankova H, Combarros-Fuertes P, Fresno JM, Tornadijo ME, Dias MS, Pinto CA, et al. Role of Honey in Advanced Wound Care. *Molecules*. 7 août 2021;26(16):4784.
88. Yaghoobi R, Kazerouni A, Kazerouni O. Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. août 2013;8(3):100-4.
89. Le marché Français du miel : l'heure du bilan | Article | ITSAP [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://itsap.asso.fr/articles/le-marche-francais-du-miel-l-heure-du-bilan>
90. Ada Aura [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Notre enquête. Disponible sur: <https://www.ada-aura.org/production-et-vente/notre-enquete/>
91. Ada Aura [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Les chiffres clés. Disponible sur: <https://www.ada-aura.org/filiere-apicole/lapiculture-en-chiffres/les-chiffres-cles/>
92. Molan PC, Allen KL. The Effect of Gamma-irradiation on the Antibacterial Activity of Honey. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 12 avr 2011;48(11):1206-9.
93. SAS MELIPHARM [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Laboratoire Melipharm : la cicatrisation par le miel médical. Disponible sur: <https://melipharm.com/>
94. Melibiotech. Melibiotech. [cité 13 août 2023]. Revamil miel médical - Soin des plaies chroniques. Disponible sur: http://www.melibiotech.com/Revamil-miel-medical-soin-des-plaies-chroniques_55.html
95. Kwakman PHS, Te Velde AA, De Boer L, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Zaat SAJ. Two

Major Medicinal Honeys Have Different Mechanisms of Bactericidal Activity. Cardona PJ, éditeur. PLoS ONE. 4 mars 2011;6(3):e17709.

96. Le Miel Médical [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Les bienfaits du miel de Manuka Medihoney®. Disponible sur: <http://www.lemielmedical.com/>
97. Johnston M, McBride M, Dahiya D, Owusu-Apenten R, Singh Nigam P, 1 Biomedical Sciences Research Institute, Ulster University, Coleraine BT52 1SA, Northern Ireland, UK, et al. Antibacterial activity of Manuka honey and its components: An overview. *AIMS Microbiology*. 2018;4(4):655-64.
98. Blair SE, Cokcetin NN, Harry EJ, Carter DA. The unusual antibacterial activity of medical-grade *Leptospermum* honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2009;28(10):1199-208.
99. Hossain ML, Lim LY, Hammer K, Hettiarachchi D, Locher C. Monitoring the Release of Methylglyoxal (MGO) from Honey and Honey-Based Formulations. *Molecules*. 22 mars 2023;28(6):2858.
100. Gethin G, Cowman S. Case series of use of Manuka honey in leg ulceration. *Int Wound Journal*. mars 2005;2(1):10-5.
101. Gethin G, Cowman S. Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. *J Wound Care*. juin 2008;17(6):241-7.
102. Brischoux S, Desmoulière A, Faucher Y, Pautard G, Sparsa A. Le miel : qualité, produits et utilisation. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2013;52(531):26-31.
103. URGO [Internet]. [cité 13 sept 2023]. URGO - Pansements, traitements et soins ampoules, aphtes, verrues, crevasses, ongles abîmés.... Disponible sur: <https://urgo.fr/>
104. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res*. oct 2009;37(5):1528-42.
105. Battu V, Brischoux S. Les plaies : définitions et étiologie. *Actualités Pharmaceutiques*. sept 2012;51(518):14-9.
106. Aziz Z, Abdul Rasool Hassan B. The effects of honey compared to silver sulfadiazine for the treatment of burns: A systematic review of randomized controlled trials. *Burns*. févr 2017;43(1):50-7.
107. Malik KI, Malik MN, Aslam A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns. *International Wound Journal*. oct 2010;7(5):413-7.
108. Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns*. mars 1998;24(2):157-61.
109. Subrahmanyam M. Early tangential excision and skin grafting of moderate burns is superior to honey dressing: a prospective randomised trial. *Burns*. déc 1999;25(8):729-31.
110. Phuapradit W, Saropala N. Topical Application of Honey in Treatment of Abdominal Wound Disruption. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. nov 1992;32(4):381-4.
111. El-Agamy M, Hassan S, El Far N, El-Khayat I. Effects of Topical Honey Dressing on Infected Wounds after Gynecological and Obstetrical Abdominal Surgery. *Tanta Scientific Nursing Journal*. 1 nov 2012;3(2):59-79.

112. S Askarpour, I Rashidi, S Daei, M Mahmoodi. Effect of Honey in Wound Repair in Patients Who Underwent Laparotomy. *The Internet Journal of Surgery*. 2009 Volume 23 Number 2.
113. Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G. Wound care with antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology–oncology. *Support Care Cancer*. janv 2006;14(1):91-7.
114. Maghsoudi H, Moradi S. Honey: A Skin Graft Fixator Convenient for Both Patient and Surgeon. *Indian J Surg*. déc 2015;77(S3):863-7.
115. Wang C, Guo M, Zhang N, Wang G. Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. févr 2019;34:123-31.
116. Moghazy AM, Shams ME, Adly OA, Abbas AH, El-Badawy MA, Elsakka DM, et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice*. sept 2010;89(3):276-81.
117. Holland LC, Norris JM. Medical grade honey in the management of chronic venous leg ulcers. *International Journal of Surgery*. août 2015;20:17-20.
118. Biglari B, Vd Linden PH, Simon A, Aytac S, Gerner HJ, Moghaddam A. Use of Medihoney as a non-surgical therapy for chronic pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. févr 2012;50(2):165-9.
119. Papanikolaou GE, Gousios G, Cremers NAJ. Use of Medical-Grade Honey to Treat Clinically Infected Heel Pressure Ulcers in High-Risk Patients: A Prospective Case Series. *Antibiotics*. 17 mars 2023;12(3):605.
120. Molan PC. The Evidence Supporting the Use of Honey as a Wound Dressing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. mars 2006;5(1):40-54.
121. Kwakman PH, Müller MC, Binnekade JM, Van Den Akker JP, De Borgie CA, Schultz MJ, et al. Medical-grade honey does not reduce skin colonization at central venous catheter-insertion sites of critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2012;16(5):R214.
122. Johnson DW, Van Eps C, Mudge DW, Wiggins KJ, Armstrong K, Hawley CM, et al. Randomized, Controlled Trial of Topical Exit-Site Application of Honey (Medihoney) versus Mupirocin for the Prevention of Catheter-Associated Infections in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. mai 2005;16(5):1456-62.
123. Adini S, Santoso B, Sarkum S, Sudirman S. The Ccomparison Of The Effect Of Honey And Chlorhexidine In Preventing Ventilator Associated Pneumonia In Patients On Mechanical Ventilation. *Belitung Nurs J*. 11 mai 2018;4(2):161-7.
124. Anggraeni DT, Hayati AT, Nur'aeni A. The effect of oral care using honey as an additional topical agent on oral health status of intubated patients in the intensive care unit. *Enfermería Intensiva (English ed)*. oct 2022;33(4):225-32.
125. Titinchi F, Morkel J, Ranchod S. Treatment of postoperative sore throat after endotracheal intubation in third molar surgery. *International Dentistry-African Edition*. 1 nov 2014;
126. Fiche info - STREPSILS MIEL CITRON, pastille à sucer - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62009928>

127. Darvishi M, Jahdi F, Hamzehgardeshi Z, Goodarzi S, Vahedi M. The Comparison of vaginal cream of mixing yogurt, honey and clotrimazole on symptoms of vaginal candidiasis. *GJHS*. 3 avr 2015;7(6):p108.
128. Van Riel SJJM, Lardenoije CMJG, Oudhuis GJ, Cremers NAJ. Treating (Recurrent) Vulvovaginal Candidiasis with Medical-Grade Honey—Concepts and Practical Considerations. *JoF*. 16 août 2021;7(8):664.
129. Rocha MP, Amorim JM, Lima WG, Brito JCM, Da Cruz Nizer WS. Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpes Simplex Virus (HSV)-induced lesions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*. avr 2022;287:114939.
130. Al-Waili NS. Topical honey application vs. acyclovir for the treatment of recurrent herpes simplex lesions. *Med Sci Monit*. août 2004;10(8):MT94-98.
131. Yang C, Gong G, Jin E, Han X, Zhuo Y, Yang S, et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*. janv 2019;89:80-7.
132. Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. déc 2020;39(1):210.
133. Raessi MA, Raessi N, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, et al. “Coffee plus Honey” versus “topical steroid” in the treatment of Chemotherapy-induced Oral Mucositis: a randomised controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. déc 2014;14(1):293.
134. Prévention et traitements des Mucites [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/ressource-doc/prevention-traitements-mucites/>
135. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. févr 2009;123(2):223-8.
136. Zhang L, Yin Y, Simons A, Francisco NM, Wen F, Patil S. Use of Honey in the Management of Chemotherapy-Associated Oral Mucositis in Paediatric Patients. *CMAR*. sept 2022;Volume 14:2773-83.
137. Konuk Sener D, Aydin M, Cangur S, Guven E. The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric Nursing*. mars 2019;45:e95-101.
138. Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, et al. The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*. juin 2018;34:89-97.
139. Khanjani Pour-Fard-Pachekenari A, Rahmani A, Ghahramanian A, Asghari Jafarabadi M, Onyeka TC, Davoodi A. The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: a single-blind clinical trial. *Clin Oral Invest*. avr 2019;23(4):1811-21.
140. Münstedt K, Momm F, Hübner J. Honey in the management of side effects of radiotherapy- or radio/chemotherapy-induced oral mucositis. A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. févr 2019;34:145-52.

141. Davy C, Heathcote S. A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. avr 2021;29(4):2187-202.
142. Zhang L, Yin Y, Simons A, Francisco NM, Wen F, Patil S. Use of Honey in the Management of Chemotherapy-Associated Oral Mucositis in Paediatric Patients. *CMAR*. sept 2022;Volume 14:2773-83.
143. Liu TM, Luo YW, Tam KW, Lin CC, Huang TW. Prophylactic and therapeutic effects of honey on radiochemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. juill 2019;27(7):2361-70.
144. Münstedt K, Männle H. Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment. *Molecules*. 21 août 2019;24(17):3023.
145. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. mars 2014;22(3):751-61.
146. Co JL, Mejia MBA, Que JC, Dizon JMR. Effectiveness of honey on radiation-induced oral mucositis, time to mucositis, weight loss, and treatment interruptions among patients with head and neck malignancies: A meta-analysis and systematic review of literature: Effectiveness of honey on oral mucositis. Eisele DW, éditeur. *Head Neck*. juill 2016;38(7):1119-28.
147. Abdulrhman MA, Mekawy MA, Awadalla MM, Mohamed AH. Bee Honey Added to the Oral Rehydration Solution in Treatment of Gastroenteritis in Infants and Children. *Journal of Medicinal Food*. juin 2010;13(3):605-9.
148. Mahyar A, Ayazi P, Shaftaroni MR, Oveisi S, Dalirani R, Esmaeili S. The Effect of Adding Honey to Zinc in the Treatment of Diarrhea in Children. *Korean J Fam Med*. 20 mai 2022;43(3):188-92.
149. Haffejee IE, Moosa A. Honey in the treatment of infantile gastroenteritis. *BMJ*. 22 juin 1985;290(6485):1866-7.
150. Majtanova N, Vodrazkova E, Kurilova V, Horniackova M, Cernak M, Cernak A, et al. Complementary treatment of contact lens-induced corneal ulcer using honey: A case report. *Contact Lens and Anterior Eye*. févr 2015;38(1):61-3.
151. Cernak M, Majtanova N, Cernak A, Majtan J. Honey Prophylaxis Reduces the Risk of Endophthalmitis During Perioperative Period of Eye Surgery. *Phytother Res*. avr 2012;26(4):613-6.
152. Craig JP, Cruzat A, Cheung IMY, Watters GA, Wang MTM. Randomized masked trial of the clinical efficacy of MGO Manuka Honey microemulsion eye cream for the treatment of blepharitis. *The Ocular Surface*. janv 2020;18(1):170-7.
153. Wong D, Albiets JM, Tran H, Du Toit C, Li AH, Yun T, et al. Treatment of contact lens related dry eye with antibacterial honey. *Contact Lens and Anterior Eye*. déc 2017;40(6):389-93.
154. Schiffman RM. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 1 mai 2000;118(5):615.
155. Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of Ocular Surface Irritation on a Linear Interval Scale with the Ocular Comfort Index. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 oct 2007;48(10):4451.
156. Hôpital Fondation Rothschild [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Kérato-conjonctivite allergique

et vernale. Disponible sur: <https://www.fo-rothschild.fr/patient/loffre-de-soins/kerato-conjonctivite-allergique-et-vernale>

157. Salehi A, Jabarzare S, Neurmohamadi M, Kheiri S, Rafieian-Kopaei M. A Double Blind Clinical Trial on the Efficacy of Honey Drop in Vernal Keratoconjunctivitis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014;2014:1-4.
158. Albietz JM, Lenton LM. Standardised antibacterial Manuka honey in the management of persistent post-operative corneal oedema: a case series. Clinical and Experimental Optometry. 1 sept 2015;98(5):464-72.
159. Bt Hj Idrus R, Sainik NQAV, Nordin A, Saim AB, Sulaiman N. Cardioprotective Effects of Honey and Its Constituent: An Evidence-Based Review of Laboratory Studies and Clinical Trials. IJERPH. 21 mai 2020;17(10):3613.
160. Al-Waili NS. Natural Honey Lowers Plasma Glucose, C-Reactive Protein, Homocysteine, and Blood Lipids in Healthy, Diabetic, and Hyperlipidemic Subjects: Comparison with Dextrose and Sucrose. Journal of Medicinal Food. avr 2004;7(1):100-7.
161. Yaghoobi N, Al-Waili N, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh SMR, Abasalti Z, Yaghoobi Z, et al. Natural Honey and Cardiovascular Risk Factors; Effects on Blood Glucose, Cholesterol, Triacylglycerole, CRP, and Body Weight Compared with Sucrose. The Scientific World JOURNAL. 2008;8:463-9.
162. Münstedt K, Hoffmann S, Hauenschild A, Bülte M, Von Georgi R, Hackethal A. Effect of Honey on Serum Cholesterol and Lipid Values. Journal of Medicinal Food. juin 2009;12(3):624-8.
163. Gholami Z, Sohrabi Z, Zare M, Pourrajab B, Nasimi N. The effect of honey on lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Br J Nutr. 28 mai 2022;127(10):1482-96.
164. Eteraf-Oskouei T, Najafi M. Uses of Natural Honey in Cancer: An Updated Review. Adv Pharm Bull. 1 févr 2021;1.
165. Badolato M, Carullo G, Cione E, Aiello F, Caroleo MC. From the hive: Honey, a novel weapon against cancer. European Journal of Medicinal Chemistry. déc 2017;142:290-9.
166. Kassi E, Chinou I, Spilioti E, Tsiapara A, Graikou K, Karabournioti S, et al. A monoterpene, unique component of thyme honeys, induces apoptosis in prostate cancer cells via inhibition of NF- κ B activity and IL-6 secretion. Phytomedicine. sept 2014;21(11):1483-9.
167. Erejuwa O, Sulaiman S, Wahab M. Effects of Honey and Its Mechanisms of Action on the Development and Progression of Cancer. Molecules. 21 févr 2014;19(2):2497-522.
168. Hassan MI, Mabrouk GM, Shehata HH, Aboelhussein MM. Antineoplastic Effects of Bee Honey and *Nigella sativa* on Hepatocellular Carcinoma Cells. Integr Cancer Ther. déc 2012;11(4):354-63.
169. Swellam T, Miyanaga N, Onozawa M, Hattori K, Kawai K, Shimazui T, et al. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: In vivo and in vitro studies. Int J Urol. avr 2003;10(4):213-9.
170. Tsiapara AV, Jaakkola M, Chinou I, Graikou K, Tolonen T, Virtanen V, et al. Bioactivity of Greek honey extracts on breast cancer (MCF-7), prostate cancer (PC-3) and endometrial cancer

- (Ishikawa) cells: Profile analysis of extracts. *Food Chemistry*. oct 2009;116(3):702-8.
171. Alangari AA, Morris K, Lwaleed BA, Lau L, Jones K, Cooper R, et al. Honey is potentially effective in the treatment of atopic dermatitis: Clinical and mechanistic studies: Honey in the treatment of atopic dermatitis. *Immunity, Inflammation and Disease*. juin 2017;5(2):190-9.
 172. Shi K, Lio PA. Alternative Treatments for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. avr 2019;20(2):251-66.
 173. Mane S, Singer J, Corin A, Semprini A. Successful Treatment of Actinic Keratosis with Kanuka Honey. *Case Reports in Dermatological Medicine*. 31 mai 2018;2018:1-4.
 174. Emre A, Akin M, Isikgonul I, Yuksel O, Anadol AZ, Cifter C. Comparison of Intraperitoneal Honey and Sodium Hyaluronate-Carboxymethylcellulose (Seprafilm™) for the Prevention of Postoperative Intra-Abdominal Adhesions. *Clinics*. avr 2009;64(4):363-8.
 175. Aysan E, Ayar E, Aren A, Cifter C. The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. sept 2002;104(2):152-5.
 176. Boutang-Trebier C, Pautard G. De la ruche à l'hôpital ou l'utilisation du miel dans les unités de soins: Recherche en soins infirmiers. 1 sept 1990;N° 21(2):35-46.
 177. Journal Passerelles archives [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Journal Passerelles archives. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
 178. Trait d'Union n° 165 - printemps 2021 - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/trait-d-union-no-165-printemps-2021>
 179. Euro-Pharmat.com [Internet]. [cité 18 sept 2023]. 13/97 Les pansements au miel de Manuka, une alternative pour les plaies refractaires ? Disponible sur: <https://www.euro-pharmat.com/communications-affichees/3704-13-97-les-pansements-au-miel-de-manuka-une-alternative-pour-les-plaies-refractaires>
 180. À propos du Codex | CODEXALIMENTARIUS FAO-WHO [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/fr/#c453333>
 181. Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L oct 25, 2011. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj/fra>
 182. Biluca FC, Della Betta F, De Oliveira GP, Pereira LM, Gonzaga LV, Costa ACO, et al. 5-HMF and carbohydrates content in stingless bee honey by CE before and after thermal treatment. *Food Chemistry*. sept 2014;159:244-9.
 183. Shapla UM, Solayman Md, Alam N, Khalil MdI, Gan SH. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) levels in honey and other food products: effects on bees and human health. *Chemistry Central Journal*. déc 2018;12(1):35.

184. Legifrance. Décret n°2003-587 du 30 juin 2003 pris pour l'application de l'article L. 214-1 du code de la consommation en ce qui concerne le miel. 2016.
185. strefans Webseite! [Internet]. [cité 15 août 2023]. The International Honey Commission - World Network of Honey and Bee Product Science. Disponible sur: <https://www.bee-hexagon.net/english/network/>
186. Arrêté du 17 mars 2005 portant additif n° 68 à la Pharmacopée.
187. 2.2.6. Indice de réfraction - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/default/20206F.htm>
188. 2.2.38. Conductivité - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/default/20238F.htm>
189. 2.2.7. Pouvoir rotatoire - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/20207F.htm>
190. 2.4.4. Chlorures - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/20404F.htm>
191. 2.4.13. Sulfates - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/20413F.htm>
192. Préparations pharmaceutiques - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/default/2619F.htm>
193. Préparations semi-solides pour... - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/default/0132F.htm>
194. Préparations liquides pour usa... - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/default/0672F.htm>
195. 5.1.4. Qualité microbiologique... - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/default/50104F.htm>
196. Le développement durable au CHU | CHU clermont-ferrand [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-clermontferrand.fr/le-developpement-durable-au-chu>
197. Sénat [Internet]. 2023 [cité 18 août 2023]. Commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française. Disponible sur: <https://www.senat.fr/travaux-parlementaires/structures-temporaires/commissions-denquete/2022-2023-ce-penurie-de-medicaments.html>
198. SPF. Gastro-entérites aiguës : bilan des saisons hivernales 2020-2021 et 2021-2022 [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/gastro-enterites-aigues/documents/bulletin-national/gastro-enterites-aigues-bilan-des-saisons-hivernales-2020-2021-et-2021-2022>
199. Chapitre VI : Pharmacies à usage intérieur. (Articles L5126-1 à L5126-11) - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171372>
200. Article L4211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047293602

201. Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2) - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006125349>
202. ANSM [Internet]. [cité 13 août 2023]. Bonnes pratiques de préparation. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
203. Substances pour usage pharmace... - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/default/2034F.htm>
204. Chapitre VIII : Matières premières à usage pharmaceutique. (Articles L5138-1 à L5138-6) - Légifrance [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171382/#LEGISCTA000006171382
205. Article L5121-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689885
206. Article R5112-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033857200
207. Article L5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126069/2022-07-31
208. Règlement (UE) 2017/ 745 du parlement européen et du CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE.
209. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
210. ANSM [Internet]. [cité 18 août 2023]. Nos missions - Préparations pharmaceutiques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/preparations-pharmaceutiques>
211. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171366/#LEGISCTA000006171366
212. Article L5111-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689868
213. VIDAL [Internet]. [cité 18 août 2023]. Résultats de recherche pour. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/medicaments.html>
214. ANSM [Internet]. [cité 18 août 2023]. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire>
215. Sophie. Le prix du miel en France : qu'en est-il ? [Internet]. La Plateforme du Miel. 2021 [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://laplateformedumiel.fr/prix-du-miel/>
216. Ada Aura [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Les chiffres 2022. Disponible sur: <https://www.ada->

217. locavor.fr. locavor.fr simplifie vos achats de produits locaux [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://locavor.fr/>
218. Article L2123-1 - Code de la commande publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037703547
219. Seuils des marchés publics : procédure de publicité [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F23371>
220. 2.6.1. Stérilité - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/default/20601F.htm>
221. Merck | Produits et services Life Science [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr>
222. Le Laborantin | Spécialiste du matériel de laboratoire [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: https://jeulin.com/lelaborantin_fr/
223. Plaque au gel de silice pour C... - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/1116700F.htm>
224. 2.2.38. Conductivité - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/20238F.htm?highlight=on&terms=conductivit%C3%A9>
225. Solution de nitrate d'argent R... - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/1078302F.htm>
226. Solution à 5 ppm de chlorure (... - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/5000901F.htm>
227. Solution à 10 ppm de sulfate (... - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/5002801F.htm>
228. Acétique (acide) - European Pharmacopoeia 11.2 [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/1000401F.htm>
229. Scripcă LA, Amariei S. The Use of Ultrasound for Preventing Honey Crystallization. *Foods*. 4 avr 2021;10(4):773.
230. Wang XH, Gheldof N, Engeseth NJ. Effect of Processing and Storage on Antioxidant Capacity of Honey. *Journal of Food Science*. 30 juin 2006;69(2):fct96-101.
231. Section 11 : Etiquetage (Articles R5121-137 à R5121-146-3) - Légifrance [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190670/#LEGISCTA000006190670
232. Préiso-medical. Preiso-medical. 2020 [cité 7 nov 2023]. Quels sont les différents procédés de stérilisation des dispositifs médicaux ? Disponible sur: <https://www.preiso-medical.com/post/quels-sont-les-différents-procédés-de-stérilisation-des-dispositifs-médicaux>

Annexe I : Protocole de pansement au miel au CHU de Limoges

Miel et cicatrisation

Protocole d'application du miel

par le **Professeur Descottes** (2008)

Révisé par **Sophie Dupont**, Infirmière (février 2019) après étude des protocoles utilisés dans divers services de chirurgie en France

Protocole de pansement

L'utilisation du miel dans le traitement des plaies nécessite l'accord du patient. Cet accord doit faire suite à une information sur le miel et la cicatrisation.

Il est impératif que la feuille d'autorisation de traitement soit signée par le patient ou sa famille, si ce dernier est dans l'impossibilité de le faire.

Type de plaies

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

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

Techniques de pansement

Matériel*

- un set à pansement
- des compresses stériles
- un savon doux
- du sérum physiologique, ou de l'eau stérile. Pas de BETADINE®, EOSINE®, antiseptiques
- un instrument pour appliquer le miel (abaisse-langue, sonde cannelée, matériel propre)
- un pot de miel ou un tube de Pansamiel® (conservation du pot de miel à température ambiante et à l'abri de la lumière - pot à conserver 1 mois)

** Le matériel dépend de l'état de la plaie.*

Technique

Elle est déterminée par les résultats de l'examen de la plaie. Elle doit favoriser les trois stades du processus physiologique de la cicatrisation :

- Stade de déterision
- Stade de bourgeonnement
- Stade d'épithélialisation

La technique repose :

- sur une connaissance de l'utilisation du miel pour ces trois stades
- sur une transmission orale et écrite indispensable au suivi du pansement

Stade de déterision

À ce stade, la plaie revêt un aspect jaunâtre voire blanchâtre. Cette pellicule jaunâtre est liée à la présence de fibrine. Il est parfois possible d'observer des zones de nécroses (noires). Le soin prend en compte l'aspect des berges et une attention toute particulière leur est accordée.

À ce stade, nous utilisons :

- un savon doux en lavage, et du sérum physiologique en rinçage.
- un brossage, fait avec une brosse à dent chirurgicale souple et stérile, peut accompagner ce lavage. Le brossage fait à partir de mouvements circulaires doux permet de balayer les résidus de la déterision et de stimuler les tissus sous-jacents. Il est possible également de réaliser une déterision mécanique à l'aide d'une curette stérile.
- une irrigation au sérum physiologique permet d'évaluer l'efficacité du soin par l'évacuation des résidus.

Si la fibrine occupe moins de 50% de la surface de la plaie, nous appliquons alors à la fin du soin une fine pellicule de miel, maintenue en place grâce à du tulle gras.

Faire une petite note, notifiant que si le miel utilisé est du miel en pot, il ne faut pas « faire de retour de l'instrument » dans le pot.

À ce stade, le pansement sera refait toutes les 24 heures voire toutes les 12 heures selon les exsudats.

Une compresse stérile et une bande permettent de maintenir en place le pansement. À adapter selon la localisation de la plaie.

Si la fibrine occupe plus de 50% de la surface de la plaie, le protocole au miel n'est pas indiqué.

Stade de bourgeonnement

À ce stade, la plaie revêt un aspect rouge, et elle saigne facilement au contact. La fibrine a totalement disparu. Les soins apportés aux berges de la plaie sont essentiels.

À ce stade, nous utilisons :

- du sérum physiologique en irrigation douce
- du miel et du tulle gras pour maintenir le miel en place.
- des compresses sèches et une bande pour fermer le pansement.

À ce stade, le pansement se fait si possible toutes les 48 heures.

Stade d'épithélialisation

À ce stade, la plaie revêt un aspect rosé. Une rétraction de la surface de la plaie s'observe. Le recouvrement de la plaie se fait à partir de la migration des cellules épithéliales issues des berges, il est donc essentiel de prendre soin de ces dernières.

À ce stade, nous utilisons :

- du sérum physiologique en irrigation uniquement
- du miel si besoin

Des compresses sèches et une bande pour fermer le pansement. À adapter selon la localisation.

En fin de cicatrisation, une fois la plaie refermée, utiliser de la crème hydratante pour assouplir les tissus et limiter l'apparition d'une cicatrice.

La plaie est laissée sans protection, à l'air libre, en fonction de son degré de cicatrisation.

Annexe II : *Le Codex Alimentarius*

CODEX ALIMENTARIUS

NORMES ALIMENTAIRES INTERNATIONALES



Organisation des Nations
Unies pour l'alimentation
et l'agriculture



Organisation
mondiale de la Santé

E-mail: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

NORME POUR LE MIEL

CXS 12-1981¹

Adoptée en 1981. Révisée en 1987 et 2001. Amendée en 2019.

¹ Note du Secrétariat: Au moment de l'adoption, la Commission est convenue que de plus amples travaux devaient être entrepris sur certains problèmes techniques, en particulier les dispositions concernant la teneur en eau.

L'Annexe à la présente norme est destinée à être appliquée à titre facultatif par les partenaires commerciaux et ne s'adresse pas aux gouvernements.

1. CHAMP D'APPLICATION

- 1.1 La première partie de la présente norme s'applique à tous les miels produits par les abeilles *Apis mellifera* et vise tous les modes de présentation des miels qui sont transformés et dont la destination finale est la consommation directe. La deuxième partie vise le miel destiné à des usages industriels ou utilisé comme ingrédient dans d'autres aliments.
- 1.2 La deuxième partie de la présente norme visent aussi le miel qui est conditionné pour la vente dans des emballages en vrac, et qui peut être reconditionné pour la vente au détail.

PREMIÈRE PARTIE

2. DESCRIPTION

2.1 Définition

Le miel est la substance naturelle sucrée produite par les abeilles *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou à partir de sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou à partir d'excrétions d'insectes butineurs laissées sur les parties vivantes de plantes, que les abeilles butinent, transforment en les combinant avec des substances spécifiques qu'elles sécrètent elles-mêmes, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et mûrir dans les rayons de la ruche.

2.1.1 Le miel de nectar est le miel qui provient des nectars de plantes.

2.1.2 Le miel de miellat est le miel qui provient principalement d'excrétions d'insectes butineurs (*Hemiptera*) laissées sur les parties vivantes de plantes ou de sécrétions de parties vivantes de plantes.

2.2 Description

Le miel consiste essentiellement en différents sucres mais surtout en fructose et en glucose, ainsi qu'en d'autres substances comme des acides organiques, des enzymes et des particules solides provenant de la récolte du miel. La couleur du miel peut aller d'une teinte presque incolore au brun sombre. Le miel peut avoir une consistance fluide, épaisse ou cristallisée (en partie ou en totalité). Sa saveur et son arôme varient mais dérivent de la plante dont provient le miel.

3. FACTEURS ESSENTIELS DE COMPOSITION ET DE QUALITÉ

3.1 Le miel vendu en tant que tel ne doit pas contenir d'ingrédient alimentaire et seul du miel pourra y être ajouté. Le miel ne doit pas avoir de matière, de goût, d'arôme ou de contamination inacceptable provenant de matières étrangères absorbées durant sa transformation et son entreposage. Le miel ne doit pas avoir commencé à fermenter ou être effervescent. Ni le pollen ni les constituants propres au miel ne pourront être éliminés sauf si cette procédure est inévitable lors de l'élimination des matières inorganiques ou organiques étrangères.

3.2 Le miel ne doit pas être chauffé ou transformé à un point tel que sa composition essentielle soit changée et/ou que sa qualité s'en trouve altérée.

3.3 Aucun traitement chimique ou biochimique ne doit être utilisé pour influencer la cristallisation du miel.

3.4 Teneur en eau

- | | |
|---|-------------------|
| (a) Miels non mentionnés ci-après | - 20 % au maximum |
| (b) Miels de bruyère (<i>Calluna</i>) | - 23 % au maximum |

3.5 Teneur en sucres

3.5.1 Teneur en fructose et en glucose (somme des deux)

- | | |
|--|-------------------------|
| (a) Miels non mentionnés ci-après | - au minimum 60 g/100 g |
| (b) Miels de miellat, mélanges de miel de miellat et de miel de nectar | - au minimum 45 g/100 g |

3.5.2 Teneur en saccharose

- | | |
|--|-------------------------|
| (a) Miels non mentionnés ci-après | - au maximum 5 g/100 g |
| (b) Miels de luzerne (<i>Medicago sativa</i>), espèces d'agrumes, robinier (<i>Robinia pseudoacacia</i>), sainfoin d'Espagne (<i>Hedysarum</i>), Menzies banksia (<i>Banksia menziesii</i>), <i>Eucalyptus camaldulensis</i> , dirca (<i>Eucryphia lucida</i>), <i>Eucryphia milligani</i> | - au maximum 10 g/100 g |
| (c) Miels de lavande (espèces <i>Lavandula</i>), de bourrache (<i>Borago officinalis</i>) | - au maximum 15 g/100 g |

3.6 Teneur en matières insolubles dans l'eau

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| (a) Miels autres que le miel pressé | - au maximum 0,1 g/100 g |
| (b) Miel pressé | - au maximum 0,5 g/100 g |

4. ADDITIFS ALIMENTAIRES

Aucun additif n'est autorisé dans ce produit.

5. CONTAMINANTS**5.1 Métaux lourds²**

Le miel doit être exempt de métaux lourds à des concentrations qui peuvent constituer un risque pour la santé humaine. Les produits visés par les dispositions de la présente norme doivent être conformes aux limites maximales fixées pour les métaux lourds par la Commission du Codex Alimentarius.

5.2 Résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires

Les produits visés par les dispositions de la présente norme doivent être conformes aux limites maximales de résidus fixées pour le miel par la Commission du Codex Alimentarius.

6. HYGIÈNE

6.1 Il est recommandé que les produits visés par les dispositions de la présente norme soient préparés et manipulés conformément aux sections appropriées des *Principes généraux d'hygiène alimentaire* (CXC 1-1969) recommandés par la Commission du Codex Alimentarius, et des autres textes pertinents du Codex tels que les Codes d'usages en matière d'hygiène et les Codes d'usages.

6.2 Les produits doivent satisfaire à l'un quelconque des critères microbiologiques établis conformément aux *Principes et directives pour l'établissement et l'application de critères microbiologiques relatifs aux aliments* (CXG 21-1997).

7. ÉTIQUETAGE

Outre les dispositions de la *Norme générale pour l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées* (CXS 1-1985), les dispositions spécifiques ci-après s'appliquent :

7.1 Nom du produit

7.1.1 Seuls les produits conformes à la première partie de la norme seront désignés sous le nom de « miel ».

7.1.2 Pour les produits décrits en 2.1.1, le nom du produit pourra être complété par le mot « nectar ».

7.1.3 Pour les produits décrits en 2.1.2, le mot « miellat » pourra figurer à proximité du nom de l'aliment.

7.1.4 Pour les mélanges des produits décrits en 2.1.1 et 2.1.2, le nom de l'aliment pourra être complété par les mots « un mélange de miel de miellat et de miel de nectar ».

7.1.5 Le miel peut être désigné par le nom de la région géographique ou topographique, sous réserve d'être produit exclusivement dans la zone indiquée dans la désignation.

7.1.6 Le miel peut être désigné en fonction de la source florale ou végétale s'il provient totalement ou principalement de ladite source et s'il présente les propriétés organoleptiques, physico-chimiques et microscopiques correspondant à ladite origine.

7.1.7 Lorsque le miel aura été désigné en fonction de la source florale ou végétale (6.1.6), le nom commun ou le nom botanique de la source florale devra figurer à proximité du mot « miel ».

² Ces concentrations seront fixées en consultation avec le Comité du Codex sur les sucres (CCS) et le Comité du Codex sur les additifs et contaminants (CCFAC) dans les plus brefs délais.

3.5.2 Teneur en saccharose

- | | |
|--|-------------------------|
| (a) Miels non mentionnés ci-après | - au maximum 5 g/100 g |
| (b) Miels de luzerne (<i>Medicago sativa</i>), espèces d'agrumes, robinier (<i>Robinia pseudoacacia</i>), sainfoin d'Espagne (<i>Hedysarum</i>), Menzies banksia (<i>Banksia menziesii</i>), <i>Eucalyptus camaldulensis</i> , dirca (<i>Eucryphia lucida</i>), <i>Eucryphia milligani</i> | - au maximum 10 g/100 g |
| (c) Miels de lavande (espèces <i>Lavandula</i>), de bourrache (<i>Borago officinalis</i>) | - au maximum 15 g/100 g |

3.6 Teneur en matières insolubles dans l'eau

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| (a) Miels autres que le miel pressé | - au maximum 0,1 g/100 g |
| (b) Miel pressé | - au maximum 0,5 g/100 g |

4. ADDITIFS ALIMENTAIRES

Aucun additif n'est autorisé dans ce produit.

5. CONTAMINANTS**5.1 Métaux lourds²**

Le miel doit être exempt de métaux lourds à des concentrations qui peuvent constituer un risque pour la santé humaine. Les produits visés par les dispositions de la présente norme doivent être conformes aux limites maximales fixées pour les métaux lourds par la Commission du Codex Alimentarius.

5.2 Résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires

Les produits visés par les dispositions de la présente norme doivent être conformes aux limites maximales de résidus fixées pour le miel par la Commission du Codex Alimentarius.

6. HYGIÈNE

6.1 Il est recommandé que les produits visés par les dispositions de la présente norme soient préparés et manipulés conformément aux sections appropriées des *Principes généraux d'hygiène alimentaire* (CXC 1-1969) recommandés par la Commission du Codex Alimentarius, et des autres textes pertinents du Codex tels que les Codes d'usages en matière d'hygiène et les Codes d'usages.

6.2 Les produits doivent satisfaire à l'un quelconque des critères microbiologiques établis conformément aux *Principes et directives pour l'établissement et l'application de critères microbiologiques relatifs aux aliments* (CXG 21-1997).

7. ÉTIQUETAGE

Outre les dispositions de la *Norme générale pour l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées* (CXS 1-1985), les dispositions spécifiques ci-après s'appliquent :

7.1 Nom du produit

7.1.1 Seuls les produits conformes à la première partie de la norme seront désignés sous le nom de « miel ».

7.1.2 Pour les produits décrits en 2.1.1, le nom du produit pourra être complété par le mot « nectar ».

7.1.3 Pour les produits décrits en 2.1.2, le mot « miellat » pourra figurer à proximité du nom de l'aliment.

7.1.4 Pour les mélanges des produits décrits en 2.1.1 et 2.1.2, le nom de l'aliment pourra être complété par les mots « un mélange de miel de miellat et de miel de nectar ».

7.1.5 Le miel peut être désigné par le nom de la région géographique ou topographique, sous réserve d'être produit exclusivement dans la zone indiquée dans la désignation.

7.1.6 Le miel peut être désigné en fonction de la source florale ou végétale s'il provient totalement ou principalement de ladite source et s'il présente les propriétés organoleptiques, physico-chimiques et microscopiques correspondant à ladite origine.

7.1.7 Lorsque le miel aura été désigné en fonction de la source florale ou végétale (6.1.6), le nom commun ou le nom botanique de la source florale devra figurer à proximité du mot « miel ».

² Ces concentrations seront fixées en consultation avec le Comité du Codex sur les sucres (CCS) et le Comité du Codex sur les additifs et contaminants (CCFAC) dans les plus brefs délais.

ANNEXE

Le texte ci-dessous est destiné à être appliqué à titre facultatif par les partenaires commerciaux et ne s'adresse pas aux gouvernements.

1. FACTEURS ADDITIONNELS DE COMPOSITION ET DE QUALITÉ

Le miel peut avoir les facteurs de composition et de qualité suivants :

1.1 Acidité libre

L'acidité libre du miel ne doit pas dépasser 50 milliéquivalents d'acide par 1000 g.

1.2 Indice diastasique

L'indice diastasique du miel, déterminé après traitement et/ou mélange, ne doit généralement pas être inférieur à 8 unités de Schade, et dans le cas des miels dont la teneur naturelle en enzymes est basse, il ne doit pas être inférieur à 3 unités de Schade.

1.3 Teneur en hydroxyméthylfurfural

La teneur en hydroxyméthylfurfural du miel après le traitement et/ou le mélange ne doit pas dépasser 40 mg/kg. Toutefois, dans le cas des miels d'origine déclarée provenant de pays ou de régions où règnent des températures ambiantes tropicales, et des mélanges de ces miels, la teneur en HMF ne dépassera pas 80 mg/kg.

1.4 Conductivité électrique

- (a) Miels non mentionnés en (b) ou (c), et mélanges de ces miels - au maximum 0,8 mS/cm
- (b) Miels de miellat ou de châtaignier et mélanges de ces miels sauf ceux mentionnés en (c) - pas moins de 0,8 mS/cm
- (c) Exceptions : Arbousier commun (*Arbutus unedo*), bruyère cendrée (*Erica*), eucalyptus, tilleul (*Tilia*), bruyère commune (*Calluna vulgaris*), *Leptospermum*, arbre à thé (espèces *Melaleuca*).

2. MÉTHODES D'ÉCHANTILLONNAGE ET D'ANALYSE

On trouvera ci-après les méthodes détaillées d'échantillonnage et d'analyse à utiliser pour déterminer les facteurs additionnels de composition et de qualité décrits aux Sections 3.5 à 3.7 de la Norme, et à Section 1 de l'Annexe.

2.1 Préparation des échantillons

Les méthodes de préparation des échantillons sont décrites à la Section 7.1 de la Norme. Pour la détermination de l'indice diastasique (2.2.2) et de l'hydroxyméthylfurfural (2.2.3), les échantillons sont préparés sans réchauffage.

2.2 Méthodes d'analyse**2.2.1 Détermination de l'acidité**

J. Assoc. Public Analysts (1992) 28 (4) 171-175 / Méthode V19 validée par le MAFF pour l'acidité dans le miel.

2.2.2 Détermination de l'indice diastasique

AOAC 958.09

2.2.3 Détermination de l'hydroxyméthylfurfural (HMF)

AOAC 980.23

Annexe III : monographie spécifique du miel (Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition)



01/2008:2051 ESSAI

MIEL

Mel

DÉFINITION

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

PRODUCTION

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

CARACTÈRES

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

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

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

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

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

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

Dépôt : 5 µL en bandes.

Développement : 3 fois sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air chaud.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 2051.-1. – Relation entre la teneur en eau et l'indice de réfraction du miel

Teneur en eau (pour cent m/m)	Indice de réfraction à 20 °C
15,0	1,4992
15,2	1,4987
15,4	1,4982
15,6	1,4976
15,8	1,4971
16,0	1,4966
16,2	1,4961
16,4	1,4956
16,6	1,4951
16,8	1,4946
17,0	1,4940
17,2	1,4935
17,4	1,4930
17,6	1,4925
17,8	1,4920
18,0	1,4915
18,2	1,4910
18,4	1,4905
18,6	1,4900
18,8	1,4895
19,0	1,4890
19,2	1,4885
19,4	1,4880
19,6	1,4875
19,8	1,4870
20,0	1,4865

Résumé :

Les propriétés cicatrisantes, antimicrobiennes, immunomodulatrices et anti-oxydantes du miel ont justifié son utilisation à des fins médicales au travers de nombreux siècles. Globalement délaissé depuis la fin de la 2^{ème} guerre mondiale, il suscite un regain d'intérêt depuis la dernière décennie. Des demandes effectuées au sein de notre hôpital nous ont poussés à nous intéresser à ses vertus et à nous interroger sur les modalités d'approvisionnement et de contrôle du miel au sein de la pharmacie.

A l'hôpital, le miel pourrait être utilisé pour la cicatrisation des plaies, le traitement et la prévention des mucites et dans la prise en charge des douleurs post-intubation oro-trachéale. Un intérêt existe aussi pour la prévention des infections post-intubation, post-trachéotomie et au niveau des sites d'entrées des cathéters.

Le miel répond à des référentiels de qualité spécifiques, tant d'un point de vue alimentaire, où la loi française fixe un cahier des charges strictes en la matière, que d'un point de vue pharmaceutique, où une monographie spécifique existe au sein de la Pharmacopée Européenne. En cas d'usage médical, des contrôles physico-chimiques et microbiologiques sont à mettre en œuvre notamment en cas d'application cutanée, où la stérilité du produit est une condition requise à son utilisation sur des plaies.

L'absence de méthode de stérilisation documentée du miel réalisable en milieu hospitalier ne nous permet pour le moment pas de pouvoir l'utiliser à des fins médicales. Il pourrait être intéressant d'étudier le développement d'une telle méthode, notamment par le gaz-plasma, afin de répondre aux besoins des services voire d'en promouvoir l'usage au sein du CHU.

Mot-clés :

- Miel
- Pharmacopée
- Cicatrisation de plaie
- Services pharmaceutiques
- Stérilisation