

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS**

**FACULTE DE MEDECINE DE NICE**

**THESE**

Pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de Nice le  
**jeudi 19 mars 2015**

**par**

**BALAS Fanny**  
née le 18 février 1984 à Saint martin d'Hères (38)

**LES PROPRIETES THERAPEUTIQUES DU MIEL ET LEURS  
DOMAINES D'APPLICATION EN MEDECINE GENERALE  
REVUE DE LA LITTERATURE**

**JURY**

<b>Monsieur le Professeur Jean-Baptiste SAUTRON</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Docteur Thierry BOURRIER</b>	<b>Directeur de thèse</b>
<b>Monsieur le Professeur Jean-Philippe LACOUR</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur Pascal DELAUNAY</b>	<b>Invité</b>



## UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

Liste des professeurs au **1er septembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS Annelise
<b>Directrice administrative des services</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
<b>Professeurs Honoraires</b>	
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
M. DARCOURT Guy	M. MATTEI Mathieu
M. DELLAMONICA Pierre	M. MOUIEL Jean
M. DELMONT Jean	Mme MYQUEL Martine
M. DEMARD François	M. OLLIER Amédée
M. DOLISI Claude	M. ORTONNE Jean-Paul
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M. ZIEGLER Gérard
M. HARTER Michel	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 Mme DONZEAU Michèle  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. FRANKEN Philippe  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)

M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

#### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRlich Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

#### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

#### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M.	PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie moléculaire

#### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	DARMON David	Médecine Générale
MI.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

**PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## **REMERCIEMENTS**

### **Aux membres du jury de cette thèse :**

#### **A Monsieur le Professeur Sautron**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et vous prie de recevoir l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

#### **A Monsieur le Professeur Lacour**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Soyez assuré de mon plus profond respect.

#### **A Monsieur le Professeur Schneider**

Je vous remercie de m'avoir fait le plaisir de participer à ce jury. Votre présence m'honore. Soyez assuré de ma profonde estime et de ma sincère gratitude.

#### **A Monsieur le Docteur Bourrier**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur et le plaisir de m'aider et juger ce travail. Recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mon admiration.

#### **A Monsieur le Docteur Delaunay**

Vous m'avez fait l'honneur de siéger aux côtés de ce jury afin de juger mon travail. Je vous remercie profondément et vous exprime toute ma reconnaissance.

**Aux Professeurs enseignants :****A Monsieur le Professeur Papazian**

Je vous remercie infiniment pour votre soutien et l'engagement que vous avez témoigné à mon égard durant mes études. Je mesure la chance que j'ai eue de bénéficier de vos enseignements et de votre expérience. Vos connaissances et qualités pédagogiques ont toujours suscité mon admiration. Votre disponibilité et votre gentillesse sont pour moi un exemple. Soyez assuré de mon profond respect et de ma plus profonde reconnaissance. Vous avez toute mon estime.

**A Monsieur le Professeur Barlesi**

Je vous remercie infiniment de m'avoir consacré votre temps durant mon externat. Votre soutien m'a été d'une grande aide. Recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude.

**Aux maîtres de stage :****A Madame Le Docteur Ribière**

Je mesure la chance d'avoir pu passer 6 mois à tes côtés en tant qu'interne. Ton professionnalisme, ta disponibilité, ton expérience et ta patience ont été un grand soutien pour moi et m'ont beaucoup aidé et appris. Reçois ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

**A Monsieur le Docteur Attal**

Travailler avec toi et être ton interne fut un réel plaisir. Tu m'as beaucoup appris et je t'en remercie. Reçois ici le témoignage de ma gratitude.

**A Monsieur le Docteur Mathieu et à Monsieur le Docteur Verdier**

Je vous remercie d'avoir pu bénéficier de vos enseignements et de vos expériences, qui me seront précieux.

**A ma famille et mes amis :**

A maman (Choutal!!!), Vincent, Bouillant, Cachou. Je vous remercie de tout coeur de m'avoir supporté toutes ces années ; A Jo et Mareva ; A Chachon!

A mon père, ma grand-mère, mes oncles, tantes, et cousines,

A ma belle famille (Elyane, JP, et BSP),

A Claire, Charles, Léo et Jack!

A tous mes amis,

Aux équipes de Vallauris, des urgences de Grasse, et de l'USCL,

A ceux qui ne sont plus là,

et ...

A mon capitaine: merci pour ton soutien, ta compréhension, ta patience, et tout ce que tu m'apportes.

A l'avenir surtout!



## **TABLE DES MATIERES**

I. INTRODUCTION	11
I.1. DEFINITION DU MIEL	11
I.2. PROCESSUS DE FABRICATION	12
I.3. HISTORIQUE DE L'EMPLOI DU MIEL EN THERAPEUTIQUE	13
I.4. JUSTIFICATION DE LA PROBLEMATIQUE	14
I.5. OBJECTIFS DE CETTE REVUE	15
II. MATERIEL ET METHODE	16
II.1. CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES	16
II.2. METHODE DE RECHERCHE	17
II.3. RECUEIL DE DONNEES ET ANALYSE	19
III. RESULTATS	20
III.1. SYNTHESE DES DONNÉES ACTUELLES DE LA SCIENCE	21
III.1.1. Composition du miel	21
III.1.1.1. Glucides	21
III.1.1.2. Protéines, acides aminés, enzymes, acides organiques	22
III.1.1.3. Vitamines, minéraux	23
III.1.1.4. Composés aromatiques et polyphénols	23
III.1.1.5. Autres composants	24
III.1.1.6. Contaminants et composés toxiques potentiels	24
III.1.2. Propriétés physiologiques du miel et mécanismes d'action	27
III.1.2.1. Activité antimicrobienne	27
III.1.2.2. Activité antioxydante	29
III.1.2.3. Activité antitumorale et anti-inflammatoire	30
III.1.2.4. Stimulation du système immunitaire et de la croissance cellulaire	30
III.1.2.5. Effets métaboliques	31
III.1.3. Précautions nécessaires à une bonne utilisation du miel	32
III.1.3.1. Effets du stockage et de la chaleur	32
III.1.3.2. Contre-indications et précautions d'emploi	32
III.1.3.3. Le miel médicament	32

III.2. LES ESSAIS CONTROLES REALISES CHEZ L'HOMME	34
III.2.1. Caractéristiques des études incluses	34
III.2.2. Pathologies cutanées	36
III.2.2.1. Plaies	36
III.2.2.2. Ulcères	38
III.2.2.3. Brûlures	39
III.2.3. Toux	41
III.2.4. Mucite	42
III.2.5. Troubles métaboliques	44
IV. DISCUSSION	45
IV.1. CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUSES ET LEURS METHODOLOGIES	45
IV.2. INTERETS ET LIMITES	47
IV.3. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE	49
IV.4. AXES D'AMELIORATION	52
IV.5. APPLICATION EN PRATIQUE CLINIQUE	53
V. CONCLUSION	55
VI. BIBLIOGRAPHIE	56
VII. ANNEXES	68
Annexe 1 : Classification de la mucite	68
Annexe 2 : Caractéristiques des essais non retenus	69
Annexe 3 : Miel médicament et protocoles de soins	76
VIII. RESUME	84
IX. SERMENT D'HIPPOCRATE	85

## **I. INTRODUCTION**

### **I.1. Définition du miel.**

Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes, ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes, ou des excréments laissés sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment, en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche.

Cette définition est extraite de la Norme européenne recommandée pour le miel (Décret n°2003-587 du 30 juin 2003), et permet d'exclure toute fabrication à partir de produits non naturels, comme l'ajout de sucre en tant qu'aliment pour les abeilles <sup>37</sup>.

Le miel peut aussi bien provenir du nectar des fleurs que du miellat des insectes.

Selon le mode de production et/ou de présentation, on peut trouver :

- du miel en rayon, emmagasiné par les abeilles dans des alvéoles operculées (rayons fraîchement construits par elles-mêmes ou fines feuilles de cire gaufrées réalisées en cire d'abeille).
- du miel égoutté, obtenu par égouttage des rayons désoperculés.
- du miel centrifugé, obtenu par centrifugation des rayons désoperculés, avec ou sans chauffage.
- du miel filtré, obtenu par l'élimination de matières étrangères inorganiques ou organiques, ce qui permet l'élimination de quantités significatives de pollen.

Sauf pour le miel filtré et le miel destiné à l'industrie, les dénominations de vente peuvent être complétées par d'autres indications :

- l'origine florale ou végétale, si le produit provient entièrement ou essentiellement de l'origine indiquée et en possède les caractéristiques organoleptiques, physico-chimiques et microscopiques.
- l'origine régionale, territoriale ou topographique si le produit provient entièrement de l'origine indiquée.

A l'exception du miel filtré, aucun pollen ou constituant propre au miel ne doit être retiré, sauf si cela est inévitable lors de l'élimination de matières organiques et inorganiques étrangères <sup>37</sup>.

## **I.2. Processus de fabrication.**

Les abeilles butineuses aspirent le nectar des fleurs ou le miellat (excrétion sucrée produite par les insectes suceurs prélevant la sève comme le puceron ou la cochenille), qu'elles stockent dans leurs jabots.

Durant le retour à la ruche, une enzyme, l'invertase, est sécrétée dans le jabot de l'abeille et s'ajoute au nectar, ce qui permet d'hydrolyser le saccharose en glucose et fructose.

Une fois arrivées à leur ruche, les abeilles butineuses régurgitent le nectar à des abeilles receveuses. Ces abeilles, à tour de rôle, régurgiteront et réingurgiteront ce nectar en le mêlant à de la salive et des sucs digestifs, ce qui complètera le processus de digestion des sucres (trophallaxie). D'individu en individu, la teneur en eau s'abaisse en même temps que le liquide s'enrichit de sécrétions salivaires riches en enzymes. Simultanément, d'autres sucres qui n'existent pas au départ sont synthétisés.

Le miel est ensuite stocké dans des alvéoles où il est déshumidifié par brassage à l'aide de leurs pièces buccales et par ventilation avec les ailes des ouvrières ventileuses, qui créent un courant d'air permettant l'évaporation de l'eau. L'évaporation est améliorée par l'étalement du liquide en couches minces dans des cellules formées de cire. Elle se fait sous la double influence de la chaleur régnant dans la ruche et de la ventilation assurée par le travail des ventileuses qui entretiennent un puissant courant d'air ascendant par un mouvement très rapide de leurs ailes.

Lorsque la teneur en eau atteint un seuil inférieur à 18%, le miel est alors emmagasiné dans d'autres alvéoles, qui, une fois remplies, seront operculées. Le miel est ainsi stocké comme réserve de nourriture <sup>9, 14, 132</sup>.

Ce processus permet à la colonie de disposer d'une réserve d'aliment hautement énergétique, stable, de longue conservation et peu sensible à la fermentation.

A noter qu'un scientifique allemand, Bernd Heinrich a mesuré le volume de travail effectué par les abeilles butineuses. Ainsi, pour produire une livre de miel (454 grammes), les abeilles doivent effectuer plus de 17 000 voyages, visiter 8 700 000 fleurs, le tout représentant plus de 7 000 heures de travail <sup>21</sup>.

### **I.3. Historique de l'emploi du miel en thérapeutique.**

La plus ancienne représentation de la relation Homme-Abeille date de la période néolithique. Elle apparaît sur une peinture rupestre retrouvée sur les parois d'une grotte espagnole de la région de Valence (grotte de l'Araignée), datant de 5 à 10000 ans av. J-C. Elle montre une silhouette humaine pratiquant la récolte du miel à l'aide d'un panier <sup>14</sup>.

La première trace écrite faisant référence au miel est une tablette sumérienne, datant de 2100-2000 av. J-C, mentionnant le miel comme médicament ou onguent (baume) <sup>15, 25</sup>.

En Egypte, l'abeille était exploitée dès 2400 ans av. J-C. Le livre de préparation de médicaments pour toutes les parties du corps humain, papyrus égyptien du XVI<sup>ème</sup> siècle av. J-C, ou papyrus d'Ebers, a permis de découvrir de nombreuses préparations à base de miel pour traiter les blessures, et certaines maladies du tube digestif, rénales, ou oculaires <sup>132</sup>.

Ces préparations se présentaient sous forme de pilules, d'onguents, de décoctions, de pansements, d'emplâtres, de collyres. Plus de 500 de ces préparations contiennent du miel.

Hippocrate a ensuite largement contribué à préconiser l'utilisation du miel dans l'alimentation et en médecine. Cuit avec du chou, il s'avérait excellent pour traiter la colique et la dysenterie. Il facilitait la cicatrisation des plaies, et il le préconisait contre les ulcères et les hémorroïdes.

Les romains l'utilisaient également pour ses propriétés médicinales. Dioscoride recommande de l'utiliser cuit avec du sel gemme pulvérisé afin de guérir les plaies, les douleurs d'oreilles et autres maux. Galien le préconise pour combattre l'inflammation des tissus.

Le Coran et la Bible font également référence au miel.

L'utilisation du miel est toujours d'importance du Moyen-Âge à la Renaissance, où les apothicaires puisent dans les recettes de l'Antiquité et dans le Canon de la Médecine d'Avicenne, qui l'utilisa également à des fins thérapeutiques. Les préparations n'ont guère changé au cours des siècles.

Au XIX<sup>ème</sup>, on retrouve les électuaires (forme galénique pâteuse administrée par voie orale), les mellites (sirops à base de miel), les oxymels (préparation pharmaceutique à base d'eau, de miel et de vinaigre). Au plan thérapeutique, on

retrouve toujours les mêmes indications : laxatives, détersives, apéritives, pectorales, purgatives, et cicatrisantes <sup>14,132</sup>.

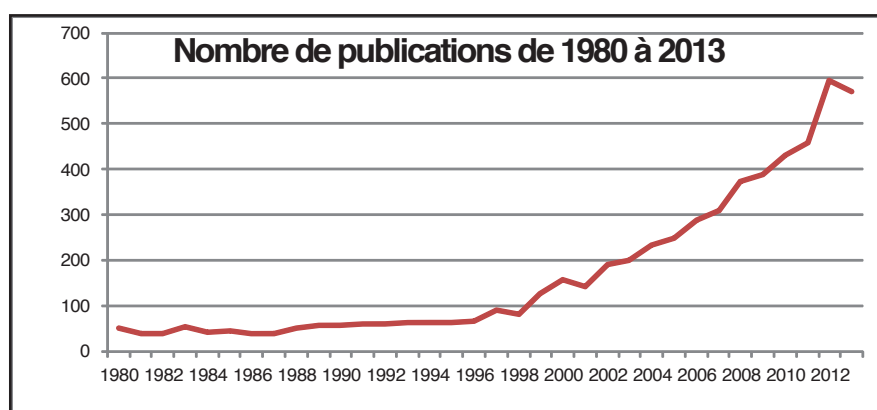
Au XX<sup>ème</sup> siècle, les Russes utilisaient le miel durant la 1<sup>ère</sup> guerre mondiale en prévention des infections et afin d'accélérer la cicatrisation. Les Allemands l'associaient à l'huile de foie de morue dans le traitement des ulcères, brûlures, fistules et furoncles <sup>15</sup>.

Le miel est longtemps resté une des principales sources de glucides alimentaires jusqu'à ce que l'industrie du sucre prenne son essor en Europe au début des années 1800 avec la betterave.

Actuellement la production mondiale de miel est évaluée à 1,2 million de tonnes, ce qui représente moins de 1% de la totalité de la production des sucres rapides. Quant à son utilisation en tant que thérapeutique, elle a peu à peu été abandonnée après la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale en faveur de produits plus innovants et de l'émergence de l'industrie pharmaceutique.

#### **I.4. Justification de la problématique.**

L'analyse de la littérature internationale met en exergue l'intérêt porté aux propriétés du miel (plus de 10000 articles référencés sur Pubmed par exemple), et ce de manière croissante ces dernières années.



*Nombre  
d'articles  
référéncés sur  
Pubmed de  
1980 à 2013*

De nombreux articles vantent les mérites du miel en tant que traitement. Il posséderait une action cicatrisante, antibactérienne, et antitussive. Il aurait également un effet supposé sur les troubles métaboliques.

Le miel est un produit naturel, ne présentant à priori que peu ou pas d'effets indésirables.

De plus, il existerait un bénéfice potentiel en terme de coût concernant les économies de santé si certaines propriétés étaient clairement démontrées (sirops antitussifs, pansements, traitement des troubles métaboliques,...).

Le Pr Descottes a utilisé le miel au CHU de Limoges à des fins cicatrisantes pendant plus de 30 ans. Actuellement certains hôpitaux ont également mis en place des protocoles de pansements au miel <sup>38</sup>.

Les professionnels de santé ne sont généralement pas informés des effets potentiels du miel, et au vu du grand nombre d'articles disponibles, ne peuvent se permettre d'analyser de manière complète la littérature.

Réaliser une revue de la littérature permettrait donc de :

- rechercher toutes les informations disponibles sur le miel,
- sélectionner les plus pertinentes,
- réaliser une synthèse de ces résultats.

### **I.5. Objectifs de cette revue.**

- Connaitre les différents constituants du miel et les propriétés physiologiques démontrées à ce jour (in vitro et/ou chez l'animal) ; réaliser une synthèse de ces données.
- Evaluer l'efficacité du miel en tant que thérapeutique chez l'Homme.
- Si un bénéfice est démontré chez l'Homme, déterminer s'il existe une applicabilité en pratique clinique et quels en sont les moyens de réalisation.
- Informer les professionnels de santé concernant ces alternatives thérapeutiques.

## **II. MATERIEL ET METHODES**

Dans un premier temps, nous avons souhaité mener une synthèse des données actuelles de la science, afin de définir le contexte de l'objet d'étude (basé sur une analyse globale de la littérature).

Dans un second temps nous avons voulu déterminer s'il existe des propriétés thérapeutiques réellement démontrées chez l'Homme, à partir de sources de haut niveau de preuve scientifique, permettant d'obtenir les grades de recommandation les plus élevés (grade A ou B).

L'analyse de la littérature sera donc décomposée en deux parties.

### **II.1 Critères de sélection des études.**

#### **- Concernant les données actuelles de la science :**

Afin de déterminer la composition du miel, ses propriétés physiologiques et leurs mécanismes d'action, les revues de littérature et méta-analyses d'essais bien conduits ont été sélectionnées. Cette sélection a permis de recueillir l'ensemble des données pertinentes disponibles sur le miel et d'en réaliser une synthèse.

#### **Les critères d'inclusion :**

- Les revues et méta-analyses
- Traitant de l'utilisation du miel en tant que thérapeutique, ou bénéfique pour la santé
- Dont le sujet principal concerne le miel
- Applicables à l'être humain (même si certaines revues se basent sur des études réalisées chez l'animal et/ou in vitro)
- En français ou en anglais
- Sans limitation dans le temps.

#### **Les critères d'exclusion :**

- Méthodologie non décrite et/ou douteuse
- Références insuffisantes ou de mauvaise qualité
- Pas d'application pratique en santé
- Le miel n'est pas traité en tant que sujet principal.



- Concernant l'étude de l'efficacité du miel chez l'Homme :

La population d'étude :

- Essais réalisées chez l'Homme.
- Population représentative de la population générale ou de la pathologie étudiée.
- Population variable selon le type d'effet étudié.
- Pas de limitation en fonction de l'âge.

Les critères d'inclusion :

- Les essais contrôlés randomisés
- Dont le sujet principal traite du miel (cité dans le titre ou le résumé de l'article)
- Publiés en anglais ou en Français
- Evaluant le miel en tant que thérapeutique ou bénéfique pour la santé
- Dont le sujet est traité plus de 2 fois
- Sans limitation dans le temps

Les critères d'exclusion :

- Essais réalisés in vitro et/ou chez l'animal
- Méthodologie douteuse ou à fort risque de biais : absence de randomisation, groupes non comparables, méthodologie non valide, conflit d'intérêt, accumulation de biais majeurs.
- Etude de faible niveau de preuve
- Le miel n'est pas le sujet d'étude principal
- Nombre de sujets étudiés très faibles (<10)
- Aucun intérêt en pratique clinique (non applicable, non reproductible)
- Hors sujet ou sujet beaucoup trop spécifique (seulement 1 ou 2 articles étudiant un effet).

**II.2. Méthode de recherche.**

Une recherche électronique a été réalisée à l'aide d'une documentaliste sur les principales bases de données accessibles : Pubmed, Cochrane library, EM premium (Elsevier-Masson). Pascal et Embase n'étant plus accessibles dans les facultés, les équations de recherche n'ont pu être réalisées sur ces bases de données. Les équations ont été réalisées en Janvier 2014.

Des recherches dans la littérature grise (HAS, afssaps, OMS) ont également été menées, ainsi que dans des revues ou livres.

Les 2 axes de recherche ont pu se combiner en une seule équation par base de données (sélection des essais contrôlés randomisés d'une part pour l'analyse de l'efficacité chez l'Homme, méta-analyses et revues pour les généralités sur le miel et la comparaison avec d'autres auteurs nécessaire à la partie discussion).

Pubmed :

L'équation réalisée a été la suivante :

(( "Honey/adverse effects"[Mesh] OR "Honey/analysis"[Mesh] OR "Honey/chemistry"[Mesh] OR "Honey/etiology"[Mesh] OR "Honey/metabolism"[Mesh] OR "Honey/microbiology"[Mesh] OR "Honey/parasitology"[Mesh] OR "Honey/pharmacology"[Mesh] OR "Honey/physiology"[Mesh] OR "Honey/poisoning"[Mesh] OR "Honey/radiation effects"[Mesh] OR "Honey/standards"[Mesh] OR "Honey/therapeutic use"[Mesh] OR "Honey/therapy"[Mesh] OR "Honey/toxicity"[Mesh] OR "Honey/utilization"[Mesh] OR "Honey/virology"[Mesh] )) OR "Honey"[Mesh] AND honey[Title/Abstract] AND ( ( Review[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] ) AND Humans[Mesh] AND ( English[lang] OR French[lang] ) );

Un total de **225** articles ont émergé de cette équation.

Cochrane library :

Une recherche simple fut suffisante :

« Honey MeSH » in « title, abstract, keywords ». Nous avons recueilli un total de **102** articles.

EM premium :

« Honey » ou « miel » dans « titre, mots clés, résumé » a permis de sélectionner un total de **111** articles.

### **II.3 Recueil de données et analyse.**

Une première sélection des articles a été réalisée par lecture rapide du titre et du résumé. Les publications potentiellement éligibles ont été récupérées en version intégrale, les doublons éliminés.

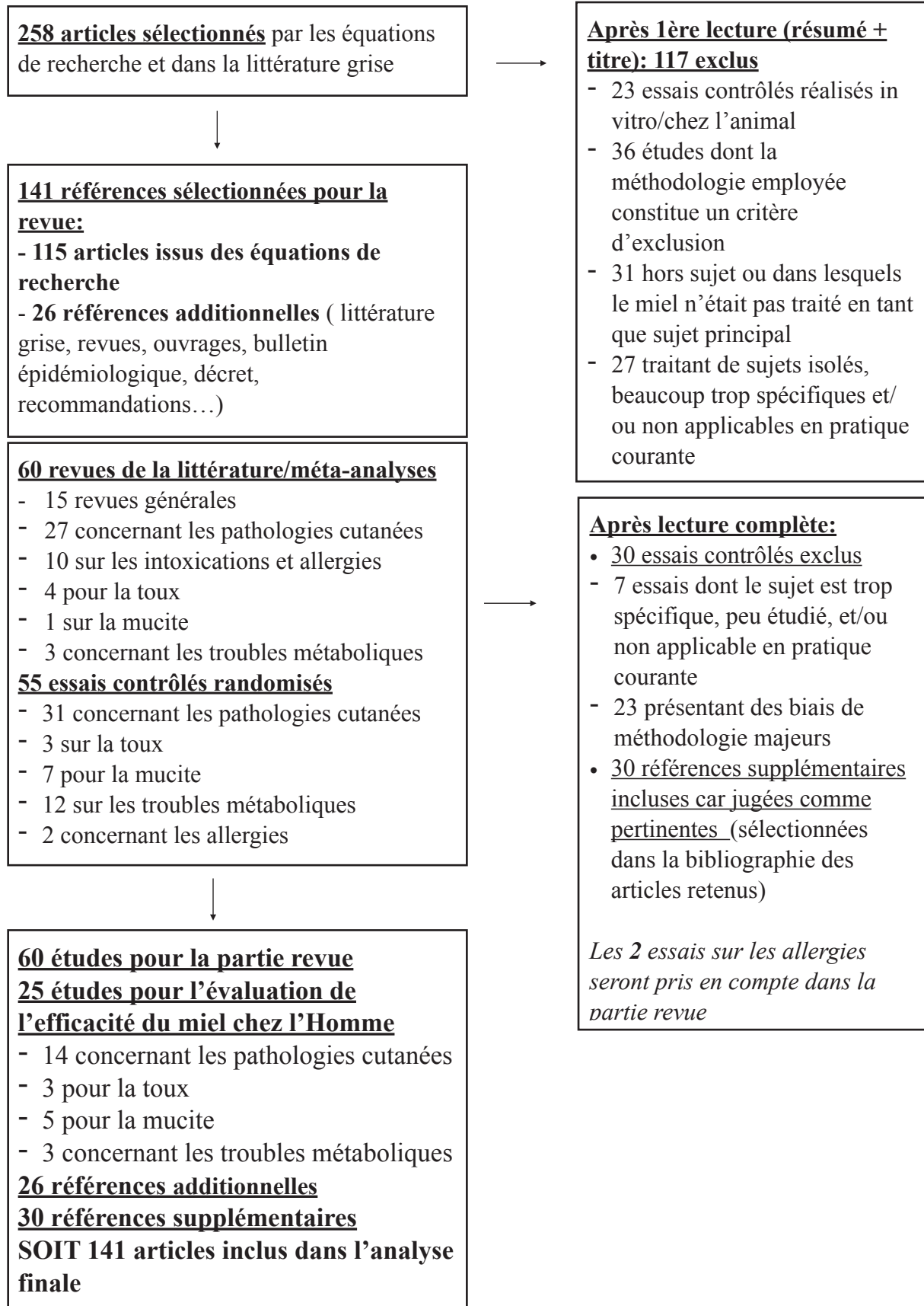
Dans un second temps, une analyse des références bibliographiques de chaque article a été réalisée afin de recueillir d'autres articles potentiellement éligibles. Pour les revues de la littérature, un recueil d'information par thème est réalisé afin de synthétiser l'ensemble des données de manière concise.

Pour chaque référence, un recueil de données est réalisé comprenant : auteur, titre, source, qualité de la bibliographie, critères de sélection, type d'étude, mode de réalisation de l'étude, taille de l'échantillon, critères d'inclusion et d'exclusion, âge et sexe des participants, type de pathologie, intervention/thérapie utilisée, résultats, fiabilité des données, analyse, applicabilité clinique, taux d'abandon, et financement lorsqu'il est envisagé.

Une évaluation de la qualité des articles est effectuée pour chaque revue ou essai retenu à l'aide des grilles de lecture établies par l'HAS (grille de lecture des revues de synthèse et grille de lecture d'un article thérapeutique).

Sur les 438 articles sélectionnés par les équations de recherche, il reste 232 études après exclusion des doublons (auxquelles viennent s'ajouter 26 références additionnelles).

### III. RESULTATS



### III.1. Synthèse des données actuelles de la science.

#### III.1.1. Composition du miel

La composition du miel est variable et dépend de l'origine botanique des plantes butinées ou des miellats ingérés par les abeilles. Les glucides sont les principaux constituants et représentent à eux seuls environ 95% de la matière sèche du miel. Le miel contient également de nombreux autres composants : protéines, enzymes, acides aminés, vitamines, minéraux, polyphénols, etc...<sup>11, 25, 28, 135</sup>.

Sa composition moyenne a été évaluée sur un échantillon de 490 miels. Elle est résumée dans le tableau ci-dessous :

D'après White JW, Riethof ML, Suber MH, et Kushnir IDoner<sup>136</sup>

<b>Composition</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>Min.-Max.</b>
Eau	17.20%	1.46	13.40-22.90
Fructose	38.19%	2.07	27.25-44.26
Glucose	31.28%	3.03	22.03-40.75
Maltose	7.31%	2.09	2.74-15.98
Saccharose	1.31%	0.95	0.25-7.57
Sucres supérieurs	1.50%	1.03	0.13-8.49
Autres	3.10 %	1.97	0.00-13.2
Cendres	0.17%	0.15	0.02-1.03
Azote	0.30%	0.03	0.00-0.13
pH	3.91	-	3.42-6.10
Valeur énergétique	300KCal/100g	-	-

##### III.1.1.1. Les glucides

Les deux sucres les plus abondants sont le fructose et le glucose. Tous deux sont des monosaccharides qui répondent à la formule globale  $C_6H_{12}O_6$ . Viennent ensuite les disaccharides, (association de deux monosaccharides) : principalement le maltose et le saccharose<sup>25</sup>.

Les sucres supérieurs, composés de plus de deux sucres simples, ne représentent en moyenne que 1,5% du miel, mais avec une marge de variation assez importante puisque certains miels peuvent en contenir plus de 8 %<sup>28</sup>.

On a pu identifier à l'heure actuelle une multitude de sucres différents à l'état de traces dans le miel (jamais tous présents simultanément), comme l'isomaltose, le turanose, le maltulose, le nigérose, le kojibiose, le leucrose, le mélézitose, l'erlose, le kestose, le raffinose, le dexentriose, etc...<sup>10, 11</sup>

On peut considérer que la proportion des différents sucres est assez constante d'un miel à l'autre (proportion voisine de glucose (31%) et de fructose (38%), faible teneur en saccharose, présence de sucres du groupe des maltoses et quelques traces de sucres à molécules plus complexes).

A noter que la présence de fructose et de glucose provient en grande partie de l'action de l'invertase sur le saccharose.

### III.1.1.2. Protéines, acides aminés, enzymes, acides organiques.

Le miel contient environ 0.5% de protéines, essentiellement représentées par des enzymes et des acides aminés.

Les enzymes principalement retrouvées sont :

- L'amylase, qui décompose l'amidon en glucose,
- L'invertase, ou alpha-glucosidase, qui décompose le saccharose en glucose et fructose,
- La glucose oxydase, qui produit du peroxyde d'hydrogène et de l'acide gluconique à partir du glucose. L'acide gluconique constitue un des principaux acides du miel et confère au miel un pH bas<sup>15, 25</sup>. La glucose oxydase est sécrétée par les glandes hypopharyngées de l'abeille. Son efficacité est variable et dépend de la maturité des miels et de leur dilution. La production d'acide gluconique diminue le pH et inactive alors la glucose oxydase. Si on réalise une dilution du miel, l'augmentation du pH permet une reprise d'activité de la glucose oxydase. Son activité dépend également de la concentration en glucose (diminution de l'activité si le miel est trop dilué), et de la production de catalase, qui diminue également son action. La catalase est présente dans le miel mais certaines bactéries en produisent également<sup>137</sup>.
- La catalase, qui représente l'antagoniste de la glucose-oxydase, réduit l'eau oxygénée tout en permettant une activité peroxyde suffisante (par libération lente et prolongée si dilution).

L'analyse des acides organiques contenus dans les miels a montré qu'ils sont nombreux, mais c'est l'acide gluconique qui domine.

On y trouve également une vingtaine d'autres acides organiques comme l'acide acétique, citrique, lactique, malique, oxalique, butyrique, pyroglutamique et

succinique. On trouve également des traces d'acide formique (un constituant du venin), des traces d'acide chlorhydrique et d'acide phosphorique.

D'autres composés, les lactones, dont la présence est constante, ont également une fonction acide. Il s'agit d'acides aminés libres et de protéines qui peuvent être d'origines diverses. On retrouve essentiellement des peptones, des albumines, des globulines, et des nucléoprotéines. Ces matières azotées peuvent être présentes dans le nectar. Elles peuvent aussi provenir des sécrétions de l'abeille ou appartenir aux grains de pollen, qui sont des constituants normaux du miel <sup>62, 69</sup>.

### III.1.1.3. Vitamines, minéraux et autres éléments.

Le miel contient un nombre important de vitamines et minéraux. Leur faible quantité ne permet pas une contribution efficace en référence aux apports journaliers recommandés, hormis l'apport de chromium, manganèse et sélénium, non négligeable <sup>11, 25</sup>.

Les vitamines du miel ont presque toujours leur origine dans les grains de pollen qu'il contient en suspension.

Analyse de la composition du miel d'après White JW <sup>136</sup> :

<b>Minéraux</b>	Sodium, calcium, potassium, magnesium, phosphore, zinc, cuivre, fer, manganèse, chromium, sélénium.
<b>Vitamines</b>	K, B1, B2, B3, B5, B6, C.
<b>Traces d'éléments</b>	Aluminium, arsenic, barium, bore, brome, chlore, cobalt, fluor, iode

### III.1.1.4. Composés aromatiques et polyphénols.

Il existe une très grande variété de sapidité (et couleurs) selon les miels, dépendant principalement de leur origine botanique. Il peuvent être plus ou moins doux selon la proportion de fructose et de glucose. L'arôme dépend aussi des types d'acides présents <sup>25</sup>.

Les polyphénols constituent un groupe de composés importants en ce qui concerne l'aspect du miel mais également ses propriétés fonctionnelles. Les polyphénols contenus dans le miel sont principalement les flavonoïdes (acide caféique, acacétine, quercétine, lutéoline, kaempférol, apigénine, chrysin, galangine, pinocembrine), les acides phénoliques, et les dérivés des acides phénoliques. La séparation et l'identification des flavonoïdes permet de recueillir des quantités modestes (environ 100 mg par kg de miel).

Plus de 50 substances aromatiques qui paraissent provenir exclusivement de la plante ont été isolées dans différents miels<sup>35, 48, 61, 113</sup>.

#### III.1.1.5. Autres composants.

Le miel contient également des constituants figurés (pollen, levures), ainsi que des lipides. La fraction lipidique du miel est très faible et n'a guère fait l'objet de recherches. D'autres composants à l'état de traces n'ont pas encore été identifiés ce jour.

#### III.1.1.6. Contaminants et composés toxiques potentiels.

##### Les contaminants :

Comme tout autre aliment naturel, le miel peut être contaminé par l'environnement, et en particulier par les produits utilisés en agriculture.

Généralement, le niveau de contamination des miels européens ne représente pas de danger pour la santé et les contaminants ne sont retrouvés qu'à l'état de traces. Les miels biologiques présentent les taux de contamination les plus bas. Ces contaminants sont représentés principalement par les pesticides, les métaux lourds, les bactéries, les antibiotiques et les matières radioactives<sup>101</sup>.

Les classes d'antibiotiques les plus fréquemment retrouvées sont les tétracyclines. Lors d'un traitement antibiotique on ne traite pas l'insecte mais le rucher : le produit va donc se répartir dans toute la ruche et se retrouver inévitablement dans le miel.

Cette pollution liée aux pratiques apicoles est dite verticale et doit être maîtrisée.

De plus, un apiculteur qui utilise ce type de produits risque de contaminer tous les ruchers voisins dont les abeilles viendraient piller le miel des colonies affaiblies par la maladie.

La pollution horizontale est liée à la présence d'antibiotiques dans l'environnement comme l'utilisation en agriculture de certains produits qui peuvent se dégrader en antibiotiques (herbicides).

Au cours de leur activité de butinage, les abeilles sont également susceptibles de recueillir des antibiotiques utilisés en vergers. Ce type de contamination ne peut pas être contrôlé par l'apiculteur si ce n'est en évitant les zones à risque.

Dans l'Union Européenne, aucun médicament vétérinaire contenant des antibiotiques n'est autorisé en apiculture.

Les résidus de pesticides peuvent contenir des acaricides, des acides organiques, des insecticides, des fongicides, des herbicides, et des bactéricides.



Comme tout produit d'origine animale, le miel possède un microbisme qui lui est propre auquel peut s'ajouter une flore microbienne accidentelle lors des manipulations <sup>8</sup>.

### Le clostridium botulinium :

La contamination du miel par des spores de clostridium a été documentée dans de nombreux pays. Le premier cas rapporté de botulisme infantile en France date de 1976. Après ingestion de ces spores, leur multiplication entraîne la production de toxine botulique dans le système digestif des nouveaux nés et nourrissons. Entre 1991 et 2009, 7 cas de botulisme infantile ont été rapportés en France. L'âge médian était de 119 jours. Le diagnostic biologique a été confirmé dans tous les cas.

La consommation de miel (seul aliment à risque documenté pour cette maladie à ce jour) a été rapportée pour 3 nourrissons.

Cette contamination est due à une immaturité du système digestif (flore intestinale incomplètement constituée ou incomplètement fonctionnelle), donc incapable d'inhiber une colonisation par C.botulinium, d'où la plus grande susceptibilité des nouveaux-nés et nourrissons.

On estime que 20 à 35% des observations de botulisme infantile seraient attribuables à l'ingestion de miel.

Tout risque potentiel pour la santé dû aux spores de Clostridium peut être éliminé par une irradiation du miel aux rayons gamma sans perte de son activité antibactérienne <sup>31, 65, 80, 129</sup>.

### Les granyotoxines ou intoxication au miel fou :

Des intoxications par le miel sont décrites depuis l'ère pré-chrétienne. Le terme de « miel fou » a été consacré par l'usage.

Il a été montré que ces miels contiennent des grayanotoxines, issues de certaines plantes de la famille des Ericaceae (rhododendrons et azalées en particulier), non toxiques pour les abeilles qui vont butiner ces plantes.

Ces toxines ont essentiellement un effet cardiotrope.

Les cas contemporains surviennent pour la plupart en Turquie, sur la côte Est de la Mer Noire. Quelques cas sporadiques ont été rapportés à travers le monde, dus principalement à une consommation de miel Turc exporté.

Un cas d'intoxication collective est survenu sur l'île de la Réunion en janvier 2008 (famille de six personnes).

Dix à quinze minutes après l'ingestion, les patients présentent de façon variable : une sensation de malaise, des nausées ou vomissements, une diarrhée, des sensations vertigineuses, des sueurs profuses, des paresthésies, une bradycardie, une

hypotension artérielle, des troubles de la conscience, une mydriase. Un traitement par atropiniques est parfois nécessaire.

Ces toxines neurotropes bloquent les courants sodiques sortants, empêchant la repolarisation cellulaire <sup>41, 52, 54, 66, 67</sup>.

### Les allergies au miel :

Les produits de la ruche comportent un grand nombre d'allergènes provenant du corps des abeilles et des produits qu'elles récoltent (pollens, nectar, propolis) et fabriquent (miel, gelée royale).

Si les IgE du sérum des allergiques aux abeilles sont capables de fixer un grand nombre de protéines du miel, la prévalence de l'allergie au miel est faible chez les allergiques aux hyménoptères ou chez les apiculteurs.

En revanche, l'allergie aux pollens en particulier de composés (armoïse, camomille, pissenlit) constitue un facteur de risque d'allergie au miel.

La teneur en pollen d'un miel est très variable et dépend à la fois :

- Des fleurs visitées : certaines donnent des miels contenant moins de 100 grains de pollen au gramme alors que pour d'autres, le chiffre peut atteindre plusieurs centaines de millions de grains,
- Et d'autre part des pratiques apicoles, en particulier l'extraction, où du pollen récolté en pelotes peut se retrouver dans les miels qui peuvent alors atteindre le milliard de grains par gramme.

Plusieurs études (dont 2 essais contrôlés avec tests de provocation) ont été réalisées chez des atopiques mais n'ont pu mettre en évidence de manifestation allergique suite à l'ingestion de miel.

L'allergie au miel n'a été décrite que sous forme de cas isolés ou de quelques séries de cas.

Les symptômes de l'allergie sont variés : urticaire généralisé, angiooedème, rhinite, symptômes digestifs, asthme, anaphylaxie aiguë.

Le diagnostic de l'allergie au miel est basé sur l'anamnèse, l'histoire clinique, et les tests cutanés réalisés avec le miel suspecté.

La contribution des dosages d'IgE sériques spécifiques est inconstante : il faut rechercher une sensibilisation pollinique.

Les allergiques aux pollens doivent donc se méfier d'une possible allergie au miel en cas de prise per os. En revanche, il n'a pas été rapporté d'allergie de contact <sup>39, 64, 112</sup>.

### **III.1.2. Propriétés physiologiques du miel et mécanismes d'action.**

De nombreuses propriétés thérapeutiques ont déjà été démontrées in vitro et/ou chez l'animal. Les principales sont résumées ci-dessous.

#### **III.1.2.1. Activité antimicrobienne.**

De nombreuses études ont démontré que le miel présentait une activité antibactérienne in vitro.

Le miel inhibe la croissance des micro-organismes et des champignons. L'activité antibactérienne du miel, principalement sur les bacilles gram positifs est largement documentée<sup>25, 83, 84, 87</sup>. Les activités bactériostatiques et bactéricides ont été démontrées sur de nombreuses souches, dont certaines résistantes à des antibiotiques (comme le staphylocoque résistant à la méticilline)<sup>141</sup>.

De plus, il a également été démontré que le miel pouvait inhiber in vitro le virus de la rubéole, la Leishmaniose, et l'Echinococcus.

L'effet antimicrobien du miel est dû à différentes substances et dépend de son origine botanique<sup>83, 84, 87</sup>.

On ne connaît pas encore précisément tous les composants antibactériens du miel mais quatre facteurs sont largement mis en avant : l'osmolarité, le pH acide, le peroxyde d'hydrogène, et le système non-peroxyde<sup>24</sup>.

#### **L'osmolarité :**

La faible concentration hydrique inhibe la croissance bactérienne et la forte teneur en sucres (solution hypertonique) provoque une déshydratation osmotique, ce qui laisse très peu de molécules d'eau disponibles pour les micro-organismes<sup>101</sup>.

Certaines levures peuvent cependant se développer dans les miels ayant une teneur élevée en eau, et provoquer la fermentation de ces miels mais généralement l'activité hydrique du miel est trop basse pour permettre la croissance de micro-organismes.

#### **Le pH :**

Le pH du miel est acide, il varie entre 3,2 et 4,5. Cette acidité est principalement due à sa teneur en acide gluconique et en gluconolactone.

Le pH du miel semble être suffisamment bas pour ralentir ou éviter la croissance de nombreuses espèces de bactéries pathogènes.

#### **Le peroxyde d'hydrogène :**

La production de peroxyde d'hydrogène et d'acide gluconique résulte de l'oxydation de l'eau et du glucose par la glucose oxydase. Le peroxyde d'hydrogène est connu comme ayant une très bonne action sur les plaies.

Cette production d'eau oxygénée est influencée par la chaleur et la lumière, la glucose oxydase étant thermolabile et photolabile.

Le peroxyde d'hydrogène n'est pas antibactérien en lui-même. L'action antibactérienne est due aux radicaux hydroxyles libres générés par l'action catalytique d'ions métalliques provenant des cellules bactériennes.

Des recherches sur diverses lignées cellulaires en culture montrent que le peroxyde d'hydrogène possède d'autres rôles dans la cicatrisation séparément de son action antibactérienne, dont celui de messenger cellulaire <sup>6</sup>.

Comme vu précédemment, la catalase représente l'antagoniste de la glucose-oxydase, et réduit l'eau oxygénée. La concentration en peroxyde dépend donc directement de l'activité de ces deux enzymes.

Le peroxyde d'hydrogène est un agent antibactérien efficace s'il est présent à des doses suffisamment élevées, mais il peut devenir toxique et altérer les protéines et les cellules dans les tissus en libérant des radicaux oxygénés, ce qui provoque alors la mort des cellules et la destruction des tissus <sup>116</sup>.

Les concentrations de peroxyde d'hydrogène atteintes lors de la dilution du miel sont de l'ordre d'une millimole par litre soit environ mille fois moins que les solutions utilisées comme antiseptique.

Le peroxyde d'hydrogène est actuellement délaissé parce que certaines bactéries possèdent l'enzyme catalase qui le décompose.

La catalase n'étant active qu'avec des hauts niveaux de peroxyde d'hydrogène, la destruction de l'activité antibactérienne du miel demande donc des concentrations en catalase exceptionnellement élevées.

Si l'on utilise une solution de peroxyde d'hydrogène comme antiseptique, elle sera loin d'être aussi efficace qu'une libération lente et prolongée obtenue lors de l'application sous forme de miel.

La dilution du miel dans les tissus produit une activité antiseptique distribuée lentement et de façon prolongée ayant une action antibactérienne et n'altérant pas les tissus <sup>11, 26</sup>.

#### Le système non peroxyde :

Il existe d'autres substances antibactériennes hormis le peroxyde d'hydrogène avec différentes origines chimiques comme les acides aromatiques, les flavonoides, et différents composés inconnus <sup>35, 83, 111, 113</sup>.

En effet, l'activité antibactérienne n'est pas uniquement corrélée au taux de peroxyde. Les principaux composants ayant une activité non peroxyde sont la pinocembrine (un flavonoïde présent dans le miel et produit par les abeilles), les lysozymes (enzyme bactériostatique présente dans le miel et produite également par les abeilles), et d'autres nombreux composants chimiques comme les terpènes, l'alcool benzénique, l'acide syringique, etc...

Ces facteurs sont présents de manière variable selon les plantes butinées qui contiennent différents types de facteurs à activité non peroxyde. Ces facteurs antibactériens sont beaucoup moins sensibles à la lumière, la chaleur et la durée du stockage, contrairement aux composants à activité peroxyde.

D'une manière générale, les espèces les plus sensibles au miel sont: le *Streptococcus pyogenes*, le *Staphylococcus aureus* et l'*Escherichia coli*. Les autres espèces telles que *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus species*, *Clostridium welchii* et *Clostridium tetani* sont également sensibles au miel. *Pseudomonas aeruginosa* n'est en revanche pas inhibé par le miel.

Le staphylocoque apparaît particulièrement sensible au miel, y compris en ce qui concerne les souches résistantes aux antibiotiques <sup>6, 34, 35, 40, 42, 51, 69</sup>.

La variation de cette activité antibactérienne dépend :

- de la concentration en miel
- de son origine florale
- de son acidité
- de la quantité de peroxyde d'hydrogène produite
- de l'action de la catalase
- de la chaleur qui détruit l'activité du miel (même s'il paraît stable pour des températures inférieures à 40°)
- de la durée de conservation (qui peut aller jusqu'à 2 ans)
- de la lumière, et surtout la lumière directe du soleil.

### III.1.2.2. Activité antioxydante.

Le terme de stress oxydatif décrit le manque d'équilibre entre la production de radicaux libres et l'activité antioxydante dans un organisme. La diminution du stress oxydatif prévient l'apparition des maladies chroniques. La modification oxydative des lipoprotéines est considérée comme un facteur important à l'apparition d'athérosclérose. On a trouvé que le miel contenait une importante activité antioxydante, incluant la glucose oxydase, la catalase, l'acide ascorbique, les flavonoïdes, les acides phénoliques, les acides organiques, les acides aminés, les protéines, et les carotènes.

L'activité antioxydante des polyphénols du miel a été mesurée in vitro. Il y a une forte corrélation entre l'activité antioxydante, la concentration en phénols et l'inhibition de l'oxydation in vitro de la lipoprotéine de sérum humain.

De nombreuses recherches ont confirmé que la composition du miel et ses capacités antioxydantes dépendent de nombreux facteurs, comme la source florale du nectar butiné, la saison, et les facteurs environnementaux comme le type de sol, le climat, certains facteurs génétiques, la méthode employée.

L'activité antioxydante est due en grande partie aux composés phénoliques et aux flavonoïdes, mais leur mécanisme d'action est encore inconnu <sup>10,11, 48, 61, 111, 133</sup>.

### III.1.2.3. Activité anti-tumorale et anti-inflammatoire.

Les antioxydants confèrent au miel une activité antioxydante et potentiellement une action antimutotique <sup>10, 61</sup>.

Plusieurs études ont prouvé que l'application de miel sur site tumoral inhibait de manière largement significative la croissance tumorale chez la souris et certaines lignées cellulaires cancéreuses in vitro. Aucun essai clinique chez l'homme n'a encore été conduit afin de confirmer ce potentiel d'action <sup>25</sup>.

La réduction de l'inflammation a également été démontrée chez le rat après ingestion de miel dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Le mécanisme supposé serait une action sur la production de radicaux libres agissant sur l'inflammation des tissus.

On observe cliniquement que lors de l'application du miel sur les plaies, il se produit une diminution visible de l'inflammation avec réduction de l'œdème et des exsudats. La douleur, une autre composante de l'inflammation peut aussi être atténuée par le miel <sup>82, 133</sup>.

Une étude histologique sur des biopsies de blessures d'animaux sans infection impliquée montre qu'il y a moins de leucocytes associés à l'inflammation du tissu lors de l'application de miel : ce n'est donc pas une résultante secondaire de l'action antibactérienne (qui élimine l'inflammation générée par les bactéries), mais bien un effet anti-inflammatoire direct du miel <sup>23, 82</sup>.

L'action anti-inflammatoire du miel joue un rôle thérapeutique important. L'inflammation peut devenir délétère et empêcher la guérison lorsqu'elle est excessive et prolongée, surtout avec la production de radicaux libres dans les tissus. Même si les antioxydants n'agissent pas directement sur l'inflammation, ils éliminent les radicaux libres et évitent leurs effets néfastes <sup>20, 30</sup>.

En plus d'éliminer les radicaux libres formés, le miel possède une activité antioxydante, par le biais du peroxyde d'hydrogène qui génère la séquestration des ions métalliques, tels le fer et le cuivre, et constitue un important système antioxydant <sup>19</sup>.

### III.1.2.4. Stimulation du système immunitaire et de la croissance cellulaire.

Outre son action antibactérienne directe, le miel permet de combattre l'infection en stimulant le système immunitaire. Il a été rapporté que le miel stimule la multiplication des lymphocytes T et des lymphocytes B en culture, il active aussi les polynucléaires neutrophiles. Il a également été rapporté que la stimulation des monocytes en culture libèrent les cytokines TNF- $\alpha$ , interleukine IL-1et IL-6 impliquées comme messagers cellulaires activant la réponse immunitaire face à l'infection <sup>20</sup>.

En plus de la stimulation de ces leucocytes, le miel fournit un apport en sucre aux macrophages leur permettant la production de peroxyde d'hydrogène, principale composante de leur activité antibactérienne.

Le miel est un substrat pour la glycolyse qui est la principale réaction productrice d'énergie dans le macrophage et permet ainsi son fonctionnement dans les tissus lésés et les exsudats.

L'acidité du miel favorise l'action antibactérienne des macrophages comme les vacuoles de phagocytose impliquées dans la destruction des bactéries ingérées car elles ont un pH acide <sup>27, 73</sup>.

Ces propriétés de stimulation de la croissance cellulaire sont confirmées histologiquement dans de nombreuses études de blessures animales.

Il est également observé histologiquement une stimulation du développement d'un lit capillaire de néo-vaisseaux qui est habituellement le facteur limitant de la formation du tissu de granulation <sup>7</sup>.

#### III.1.2.5. Effets métaboliques.

Des études ont montré que le fructose réduit les niveaux de glycémie dans des modèles de rongeurs diabétiques. La consommation de fructose prolonge la vidange gastrique, ce qui peut ralentir la vitesse d'absorption intestinale.

L'effet du miel sur les micro-organismes intestinaux non pathogènes est bénéfique et bien documenté. Des études in vitro et in vivo ont montré que le miel augmente de manière largement significative le nombre de *Lactobacillus* (*L. acidophilus* et *L. plantarum*). Il renforce également la croissance de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus* *sp. delbrukeii. sp. bulgaricus*.

Le miel a été signalé pour produire une réponse glycémique plus faible chez des lapins diabétiques ou non.

Chez les rats nourris au miel, on a constaté une augmentation significative du taux de cholestérol HDL et une réduction des triglycérides et du LDL. Aussi, la combinaison de glibenclamide avec du miel a abouti à de nouvelles réductions des triglycérides et du LDL.

La combinaison de metformine et de miel a entraîné des réductions supplémentaires des triglycérides, du cholestérol total, du LDL cholestérol tandis que le cholestérol HDL a été légèrement augmenté chez les rats diabétiques <sup>4 44, 45, 60, 94, 115</sup>.

### **III.1.3. Précautions nécessaires à une bonne utilisation du miel.**

#### III.1.3.1. Effet du stockage et de la chaleur.

Comme tout produit biologique, le miel vieillit avec le temps.

Il subit des modifications aboutissant inévitablement à la perte de ses qualités essentielles.

D'abord, sa couleur fonce rapidement, puis plus lentement. La rapidité de la dégradation dépend de la composition du produit et des conditions de sa conservation.

Théoriquement, le miel présentant la meilleure efficacité est un miel frais, non chauffé. Cependant, les miels commercialisés sont souvent stockés avant d'être consommés. Des tests réalisés ont démontré que les miels stockés, chauffés, exposés aux rayons ultra-violet, diminuaient leurs activités antibactériennes jusqu'à 90%. Le simple fait de conserver le miel à l'abri de la lumière permet de diminuer fortement les inconvénients du stockage, car contrairement à l'activité non peroxyde, l'activité peroxydasique peut être détruite par la chaleur et/ou la lumière.

Pour une activité antibactérienne optimale, le miel doit être placé dans un endroit frais, sombre, et consommé frais <sup>6</sup>.

#### III.1.3.2. Contre-indications et précautions d'emploi.

Peu de contre-indications sont retrouvées à l'utilisation du miel. L'ingestion est formellement contre-indiquée chez le nourrisson de moins de 12 mois en raison du risque de clostridium botulinum. Les patients allergiques aux pollens et en particulier de composés doivent être prévenus d'une possible réaction, même si les cas d'allergies rapportés sont très rares.

Attention également aux miels contenant des granyotoxines.

Les miels biologiques sont à privilégier car ils contiennent généralement moins de contaminants et composés toxiques.

#### III.1.3.3. Le miel médicament.

Depuis plusieurs mois, des laboratoires commercialisent des tubes de miels stériles ou produits dérivés du miel à des fins thérapeutiques en France (tulle au miel, pommades).

Ces miels sont parfois conservés dans des tubes en aluminium afin de les protéger de la lumière et de maintenir autant que possible une température constante ou variant moins à l'intérieur du tube, limitant donc la perte de certaines propriétés.



Ces miels, pommades ou pansements sont stériles. La stérilisation est obtenue par irradiation du miel par des rayons gamma (à une dose généralement inférieure à 25Gy)<sup>6</sup>.

Ce type de produit permet d'obtenir une qualité constante de miel.

Les tubes contiennent un mélange de miels monofloraux sélectionnés pour leur efficacité antibactérienne principalement ou un seul miel monofloral pour le miel de manuka.

Afin de limiter la contamination du miel par les contaminants extérieurs, les ruchers sont parfois placés sous serres. Aucun agent chimique n'est utilisé.

Ces précautions permettent d'obtenir une sécurité (obligation de moyens) et une qualité quasi-constante de ces miels.

3 laboratoires commercialisent ces produits en France: Melibiotech avec les produits Revamil®, Apotecnia avec les produits Medihoney®, et Melipharm avec le produit Méléctis®.

L'utilisation de ces produits ne nécessite pas d'AMM car ils sont considérés comme des produits de classe IIb.

Le remboursement de certains de ces pansements serait prévu dès cette année.

Depuis une vingtaine d'années les chercheurs de l'université de Waikato étudient le miel local de manuka. Le miel de manuka provient d'un buisson ou arbre à thé qui pousse dans les terres non cultivées de Nouvelle-Zélande. Medihoney est une marque commerciale de miel de manuka. Le miel de manuka contient une composante antibactérienne qui a été appelée « Unique Manuka Factor » (UMF) et qui est exclusivement retrouvée dans le miel du *Leptospermum* (famille de cet arbre à thé). Les deux composantes, peroxyde d'hydrogène et UMF auraient une action synergique. Il serait aussi deux fois plus efficace que les autres miels contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*<sup>3, 119</sup>.

## **III.2. Les essais contrôlés randomisés réalisés chez l'Homme.**

### **III.2.1 Caractéristiques des études incluses.**

25 essais contrôlés randomisés ont été retenus pour l'analyse finale dans cette partie car répondant aux critères d'inclusion.

- Concernant les plaies, seuls 6 essais ont été sélectionnés: 3 évaluant le miel en tant que pansement post-opératoire des chirurgies de l'ongle<sup>76, 78</sup> ou post-amygdalectomie<sup>98</sup>, un dans le pied diabétique stade II Wagner<sup>118</sup>, et 2 concernant les plaies de manière générale et/ou dermatabrasions<sup>53, 109</sup>. 7 essais ont été éliminés car jugés comme isolés ou trop spécifiques<sup>32, 55, 56, 96, 97, 103, 110</sup>, et 5 autres présentaient des biais de méthodologie majeurs<sup>47, 72, 75, 90, 100</sup>.
- Concernant les ulcères, sur les 3 essais sélectionnés, 2 essais seront analysés<sup>49, 58</sup> et 1 sera exclu pour problèmes de méthodologie majeurs et donc à haut risque de biais<sup>102</sup>.
- Concernant les brûlures, il reste 6 essais (1 versus traitement classique, 4 versus sulfadiazine argentique, et 1 versus excision précoce et greffe). Sur les 6 études retenues pour l'analyse, 5 proviennent du même auteur<sup>122, 123, 126, 127, 128</sup>. Dans ces études, les pansements au miel sont comparés à 3 traitements différents: film de polyuréthane<sup>122</sup>, excision précoce et greffe de peau<sup>127</sup>, et sulfadiazine argentique<sup>12, 122, 126, 128</sup>. Ces études sont a priori randomisées (même si la technique n'est pas toujours précisée), la comparabilité des groupes n'est confirmée que dans 3 études<sup>12, 127, 128</sup>. Sur les 6 essais éliminés, 2 comparaient l'efficacité du miel à des traitements non conventionnels (membrane amniotique<sup>124</sup> et épiluchures de pommes de terre bouillies<sup>125</sup>), et 4 présentent des biais de méthodologie majeurs<sup>75, 77, 79, 117</sup>.
- Pour la toux, les 3 essais sélectionnés ont été retenus<sup>33, 105, 114</sup>. Ces essais recherchent une efficacité du miel sur la toux nocturne chez l'enfant, et la qualité du sommeil chez ces derniers et plus ou moins chez les parents, à l'aide d'un score de fréquence et sévérité de la toux, différent selon les études.
- Pour la mucite, sur les 5 essais contrôlés randomisés étudiant le miel en tant que traitement de la mucite seront analysés<sup>1, 16, 22, 63, 107</sup>. 2 essais n'ont pas été retenus<sup>74,89</sup> car comportant de nombreux biais de méthodologie majeurs.
- Pour les troubles métaboliques, sur les 12 essais sélectionnés, 9 seront récusés après lecture complète car ne présentant aucun intérêt en pratique clinique ou parce que la méthodologie comporte des biais majeurs.<sup>2, 4, 5, 60, 68, 92, 93, 113, 115</sup>. Il ne reste alors que 3 essais retenus pour l'analyse finale<sup>13, 94, 139</sup> qui étudient l'effet du miel sur le bilan lipidique, le poids et plus ou moins la glycémie et la CRP.

Tous les essais sont contrôlés et randomisés. Dans 8 essais, la technique de randomisation n'est pas précisée.

5 essais réalisent l'aveugle : 3 en double aveugle et 2 en simple aveugle.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est réalisé dans 8 essais. Le nombre de participants est inférieur au nombre de sujets nécessaires dans 2 essais, suffisant dans 5 essais et est égal au nombre de sujets nécessaires dans 1 essai.

Dans les études sur les pathologies cutanées, le critère principal de jugement est la guérison. Dans la toux, c'est la fréquence et la sévérité de la toux. Dans la mucite c'est la stade de mucite qui est évalué, et dans les troubles métaboliques c'est le poids et le bilan lipidique principalement.

Concernant le miel : 6 essais utilisent du miel stérile, 1 un miel monofloral et 1 du miel de Tualang. Dans les autres cas, le type de miel est généralement non précisé et parfois tout de même analysé.

Enfin, seuls 4 essais précisent eux-mêmes que l'analyse est en intention de traiter, même si un plus grand nombre peut être considéré.

Les caractéristiques des études exclues sont résumées en annexe 3.

### III.2.2. Pathologies cutanées.

#### III.2.2.1. Plaies.

	Type d'étude	Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats
M A R S H A L L 2 0 0 5	ECR Prospectif <b>51 participants</b> randomisés (tables et central téléphonique) simple aveugle non confirmé Pas d'ITT perdus de vue: 7 Comparabilité des groupes non spécifiée	Gpe 1, n=27 pansement au miel monofloral  Gpe 2, n=24 pansement iodé Réfection quotidienne pour les 2 gpes  <i>Plus de fumeurs et diabétiques dans le groupe miel</i>	<b>Critère de jugement : temps moyen de guérison</b>  I : éligibilité à une chirurgie d'ablation de l'ongle (totale/partielle avec phénolisation de la matrice)  E : non apte à délivrer un consentement éclairé, suivi clinique non réalisable, maladie vasculaire ou neuropathie périphérique	<u>Temps moyen de guérison:</u> <b>33,4 j gpe 1 Vs 25,3j gpe 2</b> <b>p &lt; 0,05.</b>  <u>Sous-groupes:</u> avulsion totale: <b>44 j gpe 1 Vs 30 j gpe 2</b> <b>p &lt; 0,01.</b>  Avulsion partielle: <b>18 j gpe 1 Vs 24 j gpe 2</b> <b>p = 0,16.</b>
I N G L E 2 0 0 6	ECR Prospectif <b>87 participants</b> randomisés par blocs (de 10) Groupes comparables  Calcul NSN:40 <b>5 exclus de l'analyse</b>	Gpe 1, n=40 sérum phy + miel  Gpe 2, n=42 sérum phy + intrasite gel  Pansement opsité pour tous et supplémentation en zinc et vitamines	<b>Critère de mesure : cicatrisation avec plaie &lt;3cm complète</b> pour abrasions  I : plaie <2cm profondeur et <100cm abrasions entre 10 et 100cm  E : refus test HIV ou infection avérée, ulcère génital ou malin, infections des jambes, doigts ou orteils, maladies systémiques, alcoolisme	<u>Temps moyen de cicatrisation :</u>  Plaies: <b>16,08 j gpe 1 Vs 17,12 j gpe 2</b> <b>p &gt; 0,05</b>  Abrasions: <b>17,12 j gpe 1 Vs 16,53 j gpe 2</b> <b>p &gt; 0,05</b>
M c I N T O S H 2 0 0 6	ECR prospectif <b>100 participants</b> randomisés à l'aide de tables et d'un standard téléphonique indépendant  Calcul NSN: 78 comparabilité incertaine double aveugle non sûr	Gpe 1, n=52 miel de manuka sur un pansement alginate  Gpe 2, n=48 Jelonet Réfection: 2 fois/semaine.  Durée du traitement: jusqu'à guérison	<b>Critère jugement : temps moyen guérison</b>  I : éligible chirurgie ongle avec phénolisation de la matrice  E : âge<16 ans, recueil de consentement non réalisable, suivi clinique impossible, barrière à la communication, refusé pour la chirurgie	<u>Temps moyen de guérison:</u> <b>40,3 j gpe 1 Vs 39,98 j gpe 2</b> <b>p = 0,32</b>  <u>Sous-groupes:</u> ablation partielle: <b>31,7 j gpe 1 Vs 19,6 j gpe 2</b> <b>p = 0,01</b> Ablation complète: <b>45,3 j gpe 1 Vs 52 j gpe 2</b> <b>p = 0,32</b>

Type d'étude		Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats
S H U K R I M I 2 0 8	ECR <b>30 participants</b> randomisés méthode non connue Simple aveugle (médecin) NSN non précisé ITT non évaluable Comparabilité des groupes non précisée.	Gpe 1, n=? miel stérile, Gpe 2, n=? Compresses imbibées de povidone diluée à 10% dans une solution saline.  Pansement quotidien  Durée de l'étude: jusqu'à fermeture de la plaie.	<b>Critère de jugement principal : temps moyen de guérison</b>  I : diabète non insulino-dépendant, plaie du pied stade Wagner 2, 35<âge<65 ans, pression transcutanée en O2 >30mmHg, albuminémie >35g/dL E : multiples comorbidités, traitement par stéroïdes, neutropénie/agranulocytose, ulcère nécessitant plusieurs débridements chirurgicaux au cours de l'étude	<u>Temps moyen de guérison:</u> <b>14,4 j</b> gpe 1 Vs <b>15,4 j</b> gpe 2 <b>p &gt; 0,05</b>
R O B S O N 2 0 9	ECR prospectif <b>105 participants</b> randomisés par génération de séquences informatiques et enveloppes opaques Groupes comparables Calcul NSN: <b>93</b> Analyse en ITT Absence d'aveugle	Gpe 1, n= <b>52</b> miel stérile Gpe 2, n= <b>53</b> pansements conventionnels  Pour tous les ulcères veineux: contention  Durée du traitement: 24 semaines.	<b>Critère de jugement principal: temps moyen de guérison</b>  critères secondaires: réduction de 50% de la surface de la plaie, taux de guérison à 12 semaines et de réduction de 50% ou plus de la taille de la plaie  I: tous les patients ayant une plaie à traiter en 2ème intention.	<u>Temps moyen de guérison:</u> <b>100 j</b> gpe 1 Vs <b>140 j</b> gpe 2 <b>p &gt; 0,05</b>  <u>% de guérison</u> <u>à 12 semaines:</u> <b>46,2%</b> gpe 1 Vs <b>34%</b> gpe 2 <b>p &gt; 0,05</b> <u>à 24 semaines:</u> <b>72,7%</b> gpe 1 Vs <b>63,3%</b> gpe 2 <b>p &gt; 0,05</b> <u>Temps moyen de réduction de 50% de la surface de la plaie:</u> <b>32 j</b> gpe 1 Vs <b>46 j</b> pour gpe 2 <b>p &gt; 0,05.</b>
N O R H A F I Z A 2 0 1 2	ECR Prospectif <b>68 participants</b> randomisés par informatique 5 perdus de vue Groupe à priori comparables Calcul NSN non disponible	gpe 1, n= <b>35</b> 2-3mL de miel Tualang en peropératoire puis 4mL, 3 fois par jour, pendant 7 jours associé à de la sultamicine (25mg/Kg x3/j) pendant 2 j IV ou pendant 5 j per os Gpe 2, n= <b>28</b> antibiothérapie seule	<b>Critère de jugement principal : mesure du pourcentage de réépithélialisation</b>  I: 3ans<âge<18ans, amygdalite chronique et/ou récurrente  E: pas de consentement, allergie au miel ou produits de la ruche, allergie aux pénicillines, diabète ou maladie auto-immune.  Suivi: J1, J3, J7, J14 par photos à l'endoscope (distance standardisée)	<u>Pourcentage de réépithélialisation:</u> <u>J1:</u> <b>11%</b> D et <b>12,14%</b> G gpe 1 Vs <b>5,82%</b> D et <b>5,75%</b> G gpe 2 <b>p &lt; 0,001.</b>  <u>J3:</u> <b>44,29%</b> et <b>47,71%</b> gpe 1 Vs <b>22,5%</b> et <b>25,18%</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b> <u>J7:</u> <b>78,51%</b> et <b>77,71%</b> gpe 1 Vs <b>54,64%</b> et <b>58,14%</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b> <u>J14:</u> <b>97,94%</b> et <b>98,37%</b> gpe 1 Vs <b>91,89%</b> et <b>93,68%</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>

**Légende:** ECR: essai contrôlé randomisé, ITT: en intention de traiter, NSN: nombre de sujets nécessaires, Gpe: groupe, n: nombre, I: inclusion, E: exclusion, j: jours.

### III.2.2.2. Ulcères.

	Type étude	Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats
J U L L 2 0 0 8	ECR multicentrique, prospectif <b>368 participants</b> randomisés par service indépendant pas d'aveugle  <b>NSN: 360</b> groupes comparables Analyse en ITT	Gpe 1, <b>n=187</b> miel de manuka + alginate de calcium Gpe 2, <b>n=181</b> pansement classique variable selon l'aspect de la plaie  Compression veineuse pour tous.	<b>Critère mesure principal :</b> <b>% de participants</b> <b>présentant une guérison</b> <b>complète à 12 semaines</b>  +/-: temps guérison, taille ulcère, % infections, effets II, qualité de vie, coût.  <b>I:</b> >18 ans et ulcération veineuse, tolérant la compression veineuse, consentement <b>E:</b> ATCD diabète, arthrite rhumatoïde, AOMI, allergie à l'alginate de Ca ou au miel de manuka, ou utilisant déjà du miel	<u>Guérison complète à 12</u> <u>semaines: 55,6%</u> gpe 1 Vs <u>49,7%</u> gpe 2 <b>p = 0,258</b>  <u>Temps moyen de</u> <u>cicatrisation: 63,5 j</u> gpe 1 Vs <u>65,3 j</u> gpe 2 <b>p = 0,553</b>  Effets secondaires chez 111 patients gpe 1 Vs 84 gpe 2 <b>p = 0,013</b>  2% perdus de vue
G E T H I N 2 0 0 9	ECR Prospectif <b>108 participants</b> randomisés par série de nombres, enveloppes opaques et téléphone  Calcul <b>NSN: 156</b> sujets (2x78)  analyse en ITT groupes comparables	Gpe 1, <b>n=54</b> miel de manuka  Gpe 2, <b>n=54</b> Pansement hydrogel  Compression veineuse pour les 2 groupes	<b>Critère mesure principal:</b> <b>changement taille ulcère à 4</b> <b>semaines</b>  secondaire: % de participants présentant une guérison complète à 12 semaines  <b>I :</b> adulte avec ulcère veineux, perte de substance >50% de la surface de l'ulcère, consentement écrit <b>E :</b> IPS >0,8	<u>Taille ulcère à 4</u> <u>semaines:</u> <u>8,25 cm<sup>2</sup></u> gpe 1 Vs <u>8,24</u> gpe 2 <b>p = 0,16</b>  <u>Guérison complète à 12</u> <u>semaines: 24/54</u> gpe 1 Vs <u>18/54</u> gpe 2 <b>p = 0,03</b>  Réépithélialisation plus rapide pour le groupe miel à 4 semaines (p<0,05)

**Légende:** ECR: essai contrôlé randomisé, ITT: en intention de traiter, NSN: nombre de sujets nécessaires, Gpe: groupe, n: nombre, I: inclusion, E: exclusion, j: jours.

### III.2.2.3. Brûlures.

	Type d'étude	Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats
SURBAHAMNA 91	ECR prospectif randomisés 104 participants randomisation non précisée comparabilité des groupes non précisée calcul NSN non réalisé Pas d'aveugle	Gpe 1, n=52 sérum physiologique, miel (15 à 30mL selon surface de la brûlure), compresses, bandages. Gpe 2, n=52 Sulfadiazine argentique (Flammazine®)  Réfection quotidienne	<b>Critères de jugement : temps de cicatrisation et stérilité de la plaie</b>  I : brûlure superficielle <40% surface corporelle	<u>Cicatrisation complète</u> : 33 en 10j et <b>45 en 12-15j</b> gpe 1 Vs <b>35 en 16 à 30j</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>  <u>Début cicatrisation</u> : <b>7,4 j</b> gpe 1 Vs <b>13,4 j</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>  Sur 43 et 41 plaies positive à la recherche de germes au départ, <b>39</b> sont devenues <b>stériles</b> gpe 1 Vs <b>3</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>
SURBAHAMNA 93	ECR prospectif randomisés 92 participants randomisation non précisée comparabilité des groupes non précisée calcul NSN non réalisé Pas d'aveugle	Gpe 1, n=46 sérum physiologique, miel stérile, compresses, bandage Gpe 2, n=46 sérum physiologique et film de polyuréthane (Opsite®)  <u>Prélèvement des plaies à J0</u> : 36 stériles gpe 1 Vs 37 gpe 2	<b>Critère jugement : temps de cicatrisation complet et stérilité de la plaie</b>  I : brûlure superficielle <40% surface corporelle	<u>Temps de cicatrisation complet</u> : <b>10,8 j</b> gpe 1 Vs <b>15,3 j</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>  <u>Stérilité des plaies</u> : <b>38</b> plaies stériles à <b>J8</b> gpe 1 Vs <b>29</b> gpe 2 (soit <b>8</b> plaies infectées gpe 1 Vs 17 gpe 2) <b>p &lt; 0,001</b>
SURBAHAMNA 98	ECR prospectif randomisés 50 participants randomisation non précisée groupes comparables calcul NSN non réalisé Pas d'aveugle	Gpe 1, n=25 sérum physiologique, miel (16 à 30mL selon surface de la brûlure), compresses, bandages Gpe 2, n=25 Sulfadiazine argentique  Réfection chaque jour Prélèvements pour mise en culture et biopsies réalisées.	<b>Critère jugement : temps de cicatrisation complet et stérilité de la plaie</b>  I : brûlure superficielle <40% surface corporelle	<u>Cicatrisation complète</u> : <b>100% à J21</b> gpe 1 Vs <b>84%</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>  <b>1</b> prélèvement positif à <b>J 21</b> gpe 1 Vs <b>3</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>

Type d'étude		Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats
S U B R A H M A N Y A M  9 9	ECR prospectif <b>50 participants</b> randomisés technique de randomisation non précisée Groupes comparables calcul NSN non réalisé Pas d'aveugle	Gpe 1, <b>n=25</b> pansement au miel tous les 2 jours (sérum phy, compresses, bandages) Gpe 2, <b>n=25</b> excision précoce et greffe autologue	<b>Critère de jugement : aspect de la plaie à 3 mois</b>  <b>I</b> : 10<âge<40 ans, stable au plan hémodynamique, pas de maladie systémique ou blessures sur inhalation de fumée, brûlure < 30% surface corporelle	<u>Aspect de la plaie à 3 mois</u> : Excellent ou bon pour <b>12</b> des 22 patients gpe 1 Vs <b>22</b> patients gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>
S U B R A H M A N Y A M  2 0 0 1	ECR prospectif <b>100 participants</b> randomisés méthode de randomisation non décrite Groupes comparables calcul NSN non réalisé Pas d'aveugle	Gpe 1, <b>n=50</b> pansement sérum physiologique et 15 à 30mL de miel selon la taille de la brûlure, compresses stériles et bandage. Gpe 2, <b>n=50</b> sérum physiologique et compresses imprégnées de sulfadiazine Prélèvements bactériologiques réalisés à J0, J7, J21 et plus si besoin.	<b>Critère de jugement : temps moyen de cicatrisation</b>  <b>I</b> : <40% surface corporelle et traité dans les 6h dans le services des brûlés	<u>Temps moyen de guérison</u> : <b>15,4 j</b> gpe 1 Vs <b>17,2 j</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,001</b>  <u>bactériologie</u> : <b>44</b> patients avec prélèvements positifs gpe 1 à J0, <b>4</b> à J7 Vs <b>42</b> positifs gpe 2 à J0 et également <b>42</b> positifs à J7 <b>p &lt; 0,001</b>
B A G H E L  2 0 0 9	ECR prospectif <b>78 participants</b> randomisés méthode de randomisation non précisée groupes comparables calcul NSN non réalisé Pas d'aveugle	Gpe 1, <b>n=37</b> miel Gpe 2, <b>n=41</b> sulfadiazine argentique  tous les patients: traitement classique + tri-antibiothérapie (5j pour 1er degré et 10j minimum pour second degré) 3 prélèvements sur 3 sites différents à J0 et tous les 7 jours. Réfection des pansements tous les jours	<b>Critère jugement : cicatrisation complète ou non à 2 mois</b>  <b>I</b> : 10<âge<50 ans, brûlures du 1er et second degré, <50% surface corporelle totale  <b>E</b> : chimiothérapie, insuffisance rénale ou hépatique, immunodépression, asthme	<u>Guérison complète</u> : <b>30/37</b> gpe 1 Vs <b>15/41</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,05</b>  <u>Temps moyen de guérison</u> : <b>18,1 j</b> gpe 1 Vs <b>32,6 j</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,05</b>

Légende: ECR: essai contrôlé randomisé, ITT: en intention de traiter, NSN: nombre de sujets nécessaires, Gpe: groupe, n: nombre, I: inclusion, E: exclusion, j: jours.



### III.2.3. Toux.

Type étude	Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats	
P A U L 2 0 0 7	ECR prospectif Monocentrique Randomisée (statisticien indépendant)  Calcul NSN: <b>105</b> (35/gpe)  Groupes comparables Analyse non en ITT	130 sujets sélectionnés, 105 ayant réalisé l'analyse répartis en 3 bras Gpe 1, <b>n=35</b> 1 dose de miel 30 minutes avant le coucher (8,5mg à 34mg selon l'âge), 1 jour Gpe 2, <b>n=33</b> dextromethorphan sirop Gpe 3, <b>n=37</b> pas de traitement  Score à remplir par les parents (coté de 1 à 5)	<b>Critère principal mesure: fréquence toux</b>  Secondaires: sévérité, caractère gênant, qualité sommeil  <b>I</b> : 2<âge<18 ans, toux aiguë due à une infection des VAS, <7j <b>E</b> : signe/symptômes d'une maladie traitable (asthme, pneumopathie, sinusite, rhinite allergique), traitement inhibant le métabolisme du DM, trt antitussif récent, AINS/ antalgiques	<u>Fréquence de la toux:</u> <b>1.89</b> point d'amélioration gpe 1 Vs <b>1.39</b> gpe 2 et <b>0.92</b> gpe 3 <b>p &lt; 0,001</b>  <u>Sévérité de la toux:</u> <b>1.8</b> point gpe 1 Vs <b>1.5</b> gpe 2 et <b>1.11</b> gpe 3 <b>p &lt; 0,001</b>
S H A D K A M 2 0 1 0	ECR <b>160</b> <b>participants</b> randomisés à l'aide de tables Groupes comparables pas d'ITT: 139 participants analysés	Gpe 1: 2,5mL de miel Gpe 2: 2,5mL sirop DM Gpe 3: 2,5mL de DHP Gpe 4: traitement symptomatique de la rhinorrhée.  Durée: 1 jours Questionnaire coté de 0 à 6	<b>Critère de jugement principal : fréquence de la toux</b>  <b>I</b> : enfants âgés de 24 à 60 mois, avec une infection des voies aériennes supérieures associée à une toux depuis 5 jours	<u>Fréquence de la toux avant et après traitement:</u>  <u>Gpe miel:</u> <b>4.09+/-0.76</b> avant trt Vs <b>1.93 +/-0.65</b> après trt <b>p &lt; 0,001</b> <u>Gpe contrôle:</u> <b>4.19 +/-0.78</b> avant trt Vs <b>3.11 +/-0.57</b> après trt <b>p &lt; 0,001</b>
C O H E N 2 0 1 2	ECR prospectif <b>300</b> <b>participants</b> randomisés par blocs Double aveugle Groupes comparables Calcul du NSN: <b>60/gpe</b> pas d'ITT	4 groupes de 75 Gpe 1: miel eucalyptus Gpe 2: miel lavande Gpe 3: miel citron Gpe 4: placebo (silar)  Administration de 10g de miel ou placebo 30 min avant le coucher.  Questionnaire: 5 items, cotés de 0 à 7.	<b>Critère de jugement principal : mesure de la fréquence de la toux +/- sévérité</b>  <b>I</b> : âge 1 à 5 ans avec toux nocturne due à une infection des VAS, toux et rhinorrhée <7j <b>E</b> : asthme, pneumonie, bronchite, sinusite, rhinite allergique, utilisation de miel ou d'un trt juste avant l'étude	<u>Diminution fréquence toux:</u> <b>1.77/1.95/1.82</b> gpe 1/2/3 Vs <b>1.00</b> gpe 4 <b>p &lt; 0,001</b>  <u>Diminution sévérité toux entre 1ère et 2ème nuit:</u> <b>1.78/1.77/1.94</b> gpe 1/2/3 Vs <b>0.99</b> gpe 4 <b>p &lt; 0,001</b> <b>2.00/2.26/2.07</b> gpe 1/2/3 Vs <b>1.25</b> gpe 4 <b>p &lt; 0,001</b>

**Légende:** ECR: essai contrôlé randomisé, ITT: en intention de traiter, NSN: nombre de sujets nécessaires, Gpe: groupe, n: nombre, I: inclusion, E: exclusion, j: jours, DM: dextromethorphan, DHP: diphenhydramine

### III.2.4. Mucite.

	Type d'étude	Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats
B I S W A L 2 0 3	ECR Monocentrique <b>40 participants</b> randomisés par informatique Aveugle non prévue Comparabilité incertaine	Gpe 1, <b>n=20</b> 20mL de miel avant, 20mL juste après et 6h après radiothérapie Gpe 2, <b>n=20</b> contrôle  Radiothérapie, 2Gy/séance, 5 séances/semaine, Pendant 6 à 7 semaines	<b>Critère de jugement : évaluation du stade mucite par échelle RTOG</b>  <b>I</b> :Cancer de la tête et/ou du cou + radioT <b>E</b> : chimioT concomitante, maladie métabolique	<b>20%</b> de mucites stade 3/4 dans le gpe 1 Vs <b>75%</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,00058</b>
R A S H A D 2 0 9	ECR <b>40 participants</b> randomisés, Méthode de randomisation non précisée  Monocentrique  Groupes comparables	Gpe 1, <b>n=20</b> 20mL miel 15 minutes avant, 15 minutes après, et 6h après la radiothérapie Gpe 2, <b>n=20</b> pas de traitement  Radiothérapie 2Gy/ séance, 5séances/ sem, environ 6 sem	<b>Critère de jugement : évaluation stade mucite selon WHO classification</b>  <b>I</b> : Cancer ORL non métastatique, indice de Karnosky>50% fonction rénal et hépatique normale <b>E</b> : cancer glottique, 1ère radioT/chimioT, 1ère chirurgie, comorbidités (diabète)	<b>0</b> stade 4 dans gpe 1 Vs <b>4</b> stade 4 gpe 2 <b>3</b> grade 3 gpe 1 Vs <b>9</b> grade 3 gpe 2. <b>p &lt; 0,05</b>  <i>Diminution significative nombre d'infections à Candida (15% groupe miel Vs 60% groupe contrôle, p= 0,003)et nombre bactéries pathogènes (15% Vs 65%, p= 0,007)</i>
K H A N A L 2 0 1 0	ECR Monocentrique <b>40 participants</b> randomisés (enveloppes opaques)  Groupes comparables	Gpe 1, <b>n=20</b> 20mL de miel 1 min avant, 1 min après la radiothérapie et avant le coucher, Gpe 2, <b>n=20</b> 20mL gel lignocaine, idem miel  RadioT, 5x/sem, 6 sem, seule, après chirurgie ou chimioT	<b>Critère de jugement : évaluation stade mucite selon RTOG, à 4 sem, et à la fin de la radioT</b> évaluation simplifiée à tolérable ou intolérable  <b>I</b> : cancer ORL et radiothérapie <b>E</b> : xérostomie, diabète, chimioT, chirurgie ORL dans les 6 semaines précédentes, AINS, hygiène buccale précaire	<b>1/20</b> développent une mucite intolérable gpe 1 Vs <b>15/20</b> gpe 2 <b>p &lt; 0,0001</b> <b>RR: 0,67</b> <b>NNT: 1,43</b> (14 pour en faire bénéficier 10) 3 patients perdus

	Type d'étude	Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats
B A R D Y 131 2 0 1 1	ECR, Prospectif Monocentrique Double aveugle 131 participants Randomisés par informatique Groupes comparables Analyse en ITT	Gpe 1, n=66 miel de Manuka (préparation mélange miel 98% et alginate de sodium 2%) Gpe 2, n=66 placebo  RadioT 50-55G en 4 semaines (20 séances)	<b>Critère de jugement : sévérité et de la mucite (RTOG modifiée) par mesure de l'apparition de mucites stade 3 et 4</b>  <b>I</b> : cancer ORL et radiothérapie accélérée, chimiothérapie concomitante ou induction possible <b>E</b> : allergie au miel, participation à un autre essai affectant le grade de la mucite, did, maladie mentale affectant la compliance	<b>Pas de différence</b> statistiquement significative pour stade 3 et 4  <b>compliance très faible</b> du groupe miel dû au goût acide et à la texture de la préparation
A B D U L R H M A N 2 0 1 2	ECR, prospectif monocentrique 90 enfants randomisés randomisation simple (2 premiers dans gpe 1,2 suivants dans grpe 2, 2 dans groupe 3, etc..) 2 groupes comparables	Gpe 1, n=30 0.5g/Kg (max 15g) miel, 3x/sem pdt 10 jours Gpe 2, n=30 0.25g/kg(max 5g) miel + huile d'olive, propolis et cire d'abeille 3x/sem pdt 10 jours Gpe 3, n=30 benzocaïne gel 3x/sem	<b>Critère de jugement : mesure du temps de guérison (en jours) selon classification OMS</b>  <b>I</b> : leucémie et chimiothérapie par methotrexate inducteur de mucite, enfants âgés de 2 à 18 ans <b>E</b> :radiothérapie avant étude, diabète, traitement antiviral/fongique ou autre traitement ayant une action sur la mucite, neutropénie, gingivite sévère	Résultats sur <b>durée</b> et sévérité <b>non significatifs (p&gt;0,05) MAIS</b>  <i>Vitesse guérison:</i> <i>plus rapide pour les grade 2 groupe miel p &lt; 0,05 et pour grade 3 des groupes miel Vs groupe gel p &lt; 0,01</i> <i>Guérison plus rapide tous grades confondus pour le miel Vs autres groupes p=0,0005</i>  traitement groupe 2 très mal toléré (propolis goût pimenté + problème de texture): compliance médiocre Pas de perdus de vue

Légende: ECR: essai contrôlé randomisé, ITT: en intention de traiter, NSN: nombre de sujets nécessaires, Gpe: groupe, n: nombre, I: inclusion, E: exclusion, j: jours, sen: semaine, radioT: radiothérapie, chimioT: chimiothérapie, RR: risque relatif, NNT: number needed to treat.

**Echelles de classification de la mucite en annexe 1**

### III.2.5. Troubles métaboliques.

	Type d'étude	Population et type d'intervention	Critères d'inclusion, d'exclusion et de jugement	Résultats
Y A G H O O B I 2 0 0 8	ECR Prospectif <b>60 participants</b> randomisés technique de randomisation non décrite Groupes comparables Pas de calcul du NSN Pas d'aveugle	Gpe 1, n=40 70g de miel dans 250mL d'eau Gpe 2, n=20 70g de sucre dans 250ML d'eau  Durée: maximum 30 jours Mesure du poids et bilan biologique à J0 et J30	<b>Critère de jugement :</b> <b>effet du miel sur le bilan lipidique, le poids, la CRP chez sujet obèse ou en surpoids</b>  <b>I :</b> IMC >25Kg/m 20<âge<60 ans, <b>E :</b> âge <20 ans ou >60 ans, médication	<u>Diminution de l'IMC de 30,1 à 29,8</u> gpe 1 <b>p = 0,02</b> (Vs 32,6 à 32,8 gpe 2, p = 0,199)  <u>Diminution des triglycérides de 237mg/ dL à 192mg/dL</u> gpe 1 <b>p = 0,006</b> (Vs 250 à 240 gpe 2, p = 0,801)  <u>Diminution de la CRP de 9,8mg/dL à 9,5mg/dL</u> gpe 1, <b>p = 0,02</b> (Vs 9,9 à 9,8 gpe 2 p = 0,89)
M U N D S T E D 2 0 9	ECR Prospectif <b>60 participants</b> randomisés Technique de randomisation non décrite Double aveugle En ITT Groupes comparables Pas de calcul du NSN	Gpe 1, n=30 75g de miel/jour Gpe 2, n=30 75g d'une solution placebo (glucose/ fructose/colorants/ aromes miel). Durée: 14 jours  Mesure du poids, de l'IMC, et du bilan lipidique à J0 et J14	<b>Critère de jugement :</b> <b>effet du miel sur le cholestérol et les triglycérides sanguins</b>  <b>I :</b> cholestérol total >200mg/L, absence de diabète et d'allergie au miel. Prise de statines accepté si > durée de 3 mois.	<u>Pas de différence significative</u>  A noter une diminution du LDL chez la femme dans le groupe miel <b>p = 0,05</b>
B A H R A M I 2 0 0 9	ECR prospectif <b>54 participants</b> randomisés technique non décrite  <b>Groupes comparables</b> Pas de calcul du NSN Pas d'aveugle	Gpe 1, n=25 miel pendant 8 semaines (à doses croissantes 1g/Kg/j à 2,5g/Kg/j) Gpe 2, n=23 Contrôle  Mesure du poids, IMC, glycémie à jeun, HbA1C, bilan lipidique toutes les 2 semaines pendant 8 semaines	<b>Critère de jugement :</b> <b>effet du miel sur le poids et la glycémie, le bilan lipidique chez le diabétique de type 2.</b>  <b>I :</b> DT2, absence de cancer, de troubles psychiatriques, de chirurgie digestive majeure, de traitement immunosuppresseur, de grossesse ou d'allaitement, d'insulinothérapie	<u>Diminution du poids de 71,3 à 69,3Kg</u> gpe 1Vs <u>70,3 à 70,3</u> gpe 2 <b>p = 0,000</b>  <u>Diminution du LDL/ HDLratio: de 2,2 à 1,6</u> gpe 1 Vs 2,0 à 1,8 gpe 2 <b>p = 0,037</b>  Autres résultats non significatifs

Légende: ECR: essai contrôlé randomisé, ITT: en intention de traiter, NSN: nombre de sujets nécessaires, Gpe: groupe, n: nombre, I: inclusion, E: exclusion.

## **IV. DISCUSSION**

### **IV.1. Caractéristiques des études incluses et leurs méthodologies.**

La première partie de cette revue synthétisant les données actuelles de la science a permis de définir le contexte d'étude. On connaît actuellement la composition du miel et les propriétés qui lui sont conférées.

En effet le miel possède des propriétés antimicrobiennes, antitumorales, anti-inflammatoires. Il stimule également le système immunitaire et la croissance cellulaire, et interfère dans le métabolisme glucidique et lipidique de manière bénéfique. Ses effets sont variables selon l'origine des nectars ou miellats butinés par les abeilles. Ses composants actifs conservent une activité plus ou moins importante ou la perdent selon les conditions de stockage du miel et sa durée.

Le miel peut contenir des contaminants, des composés toxiques ou encore des allergènes d'où les quelques précautions d'utilisation suivantes : contre-indication chez le nourrisson de moins d'un an en raison du risque de clostridium botulinum, précautions chez les allergiques.

Il existe actuellement des miels médicaments, pansements au miel ou baumes au miel stériles, présentant une efficacité constante, et conditionnés de manière à permettre une conservation optimale de ses propriétés au fil du temps.

Les études analysées pour cette partie sont publiées dans des revues internationales, fiables, avec références de bonne qualité. L'ensemble des essais recueillis, de la littérature grise et des documents complémentaires ont permis d'obtenir toutes les informations nécessaires à une bonne compréhension de l'état actuel de la science.

Il n'y a pas eu d'exclusion de revues de l'analyse en lecture secondaire même si certains n'ont pas permis de recueillir systématiquement de nouvelles informations pertinentes. L'information sélectionnée est toujours recoupée et vérifiée par l'intermédiaire de plusieurs articles ou documents avant d'être utilisée.

La seconde partie concernant l'étude du miel en tant que thérapeutique chez l'Homme avait pour objectif d'évaluer si une efficacité était réellement démontrée chez l'humain et secondairement si une applicabilité en pratique courante était envisageable.

### Concernant les plaies :

Sur les 6 essais retenus, 4 ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les pansements au miel et les pansements classiques. 1 essai penche en faveur d'une efficacité du miel avec une réépithélialisation post-amygdalectomie plus rapide tout au long de la cicatrisation par rapport à l'absence de traitement. 1 essai est en faveur du pansement iodé dans la chirurgie de l'ongle.

Dans les plaies aigües, le miel n'a pas démontré d'efficacité supérieure.

A noter tout de même que dans l'étude Robson, les résultats étaient cliniquement significatifs mais statistiquement non significatifs car le nombre de participants était insuffisant.

### Pour les ulcères :

Un essai retrouve un meilleur pourcentage de guérison complète ainsi qu'un temps de guérison plus faible pour le groupe miel, mais les résultats sont non significatifs. En revanche, les effets secondaires étaient plus importants de manière significative pour le groupe miel.

Le second essai n'a pas retrouvé de changement de taille de l'ulcère à 4 semaines ce qui était le critère principal de jugement, mais le pourcentage de guérison complète dans le groupe miel à 12 semaines était supérieur au groupe hydrogel. La réépithélialisation était également plus rapide dans le groupe miel ainsi que la médiane de la taille de l'ulcère à 4 semaines, également en faveur du miel. Après la 4ème semaine, le type de pansement appliqué n'était plus précisé. Le nombre de participants était insuffisant et la durée d'étude courte par rapport à la durée de guérison moyenne d'un ulcère.

### Pour les brûlures :

4 essais retrouvent une cicatrisation complète et un début de cicatrisation meilleure et plus rapide dans le groupe miel. La stérilisation des plaies est plus fréquente pour le groupe miel. A noter que ces résultats sont hautement significatifs dans les 4 essais.

1 autre essai retrouve également une cicatrisation plus rapide et un temps moyen de guérison meilleur pour le groupe miel mais les résultats sont non significatifs.

1 essai comparant le miel à l'excision précoce et greffe de peau retrouve un meilleur aspect de la plaie dans le groupe excision précoce, et ce de manière hautement significative.

### Concernant la toux :

Une diminution de la fréquence et de la sévérité de la toux dans les 3 essais est observée de manière significative. Ces paramètres sont évalués par les parents à l'aide de scores. La durée de l'étude est réalisée sur 2 nuits. Une nuit sans traitement et une avec traitement. L'efficacité du miel est supérieure au dextrométhorphan, diphenhydramine et au placebo.

Pour les mucites :

3 essais observent une différence statistiquement significative dans la réduction de la gravité de la mucite dont 2 avec résultats hautement significatifs.

2 ne montrent pas de différence mais dans les 2 cas, un des traitements est très mal toléré: la compliance est donc très faible et l'effet propre du miel difficilement évaluable.

Pour les troubles métaboliques :

1 essai observe une différence dans le poids, le taux de triglycérides et la CRP de manière significative. 1 essai ne met pas en évidence de différence, hormis une baisse du LDL chez la femme de manière significative. Le dernier essai met également en évidence une diminution du poids, mais pas des autres paramètres.

**IV.2 Intérêts et limites.**Les intérêts :

Cette analyse de la littérature internationale a permis de recueillir un grand nombre d'informations sur le miel, ce qui donne une vision globale du sujet afin de pouvoir mieux l'étudier et de juger de la qualité des essais avec plus de finesse.

Cette revue démontre une nette tendance à l'efficacité du miel dans certains domaines. Ces résultats permettraient d'utiliser le miel en tant que complément thérapeutique après vérification de l'absence de contre indications. Il pourrait même être utilisé en tant que traitement de première ou seconde intention dans certains cas.

Les études utilisent des protocoles similaires et des posologies quasi-identiques: ces éléments permettent de définir de manière approximative des modalités d'emploi en pratique, comme le dosage, le rythme d'administration du miel per os ou de réfection des pansements.

Les limites :

- La qualité du miel dans les essais peut être discutée. Souvent, l'emploi du miel est non standardisé : on ne sait pas si ses propriétés sont conservées et/ou si au contraire, sa qualité est altérée.
- Pour les plaies, la méthodologie est souvent de mauvaise qualité et à haut risque de biais (nombre de patients insuffisants, groupes non comparables, pas de double aveugle).
- Pour les ulcères, la mesure du temps de guérison est peut-être sous-évaluée par rapport au temps de guérison d'un ulcère veineux. Le double aveugle est manquant, le nombre de participants insuffisant.

- Pour les brûlures, les études sont généralement de mauvaise qualité, avec une technique de randomisation ou une comparabilité des groupes non précisée, le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est à priori pas réalisé, l'analyse en intention de traiter non envisagée. Parfois, il n'y a pas de critères objectifs de jugement (aspect de la plaie, laissé à l'appréciation de l'examineur).
- Pour la toux, 1 seul essai réalise le double aveugle, deux sur trois calculent le nombre de sujets nécessaires. La durée des études est faible (2 nuits : une sans traitement et une avec le miel). Le critère de jugement est subjectif : la sévérité de la toux nocturne chez l'enfant est évaluée par les parents à l'aide d'un questionnaire, différent dans les 3 études. L'analyse en intention de traiter n'est pas réalisée.
- Pour les mucites, l'aveugle n'est pas respecté, le calcul du nombre de sujets nécessaires non réalisé, un seul essai précise l'intention de traiter. Le critère de jugement est un critère dur, mais les échelles d'évaluation du stade de la mucite ne sont pas les mêmes d'un essai à l'autre (RTOG, OMS, et WHO classification). Cependant, elles sont globalement comparables.
- Pour les troubles métaboliques, de nombreuses études publiées comportent un fort risque de biais et n'ont pu être analysées. Les études restantes n'ont pas de critère de jugement principal, bien défini, identique d'une étude à l'autre. Les techniques de randomisation ne sont pas décrites mais les sous-groupes sont comparables. Un seul essai réalise le double aveugle. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas précisé.
- D'une manière plus générale, la recherche aurait pu être réalisée sur de plus nombreuses bases de données afin d'éviter le biais de recrutement. Elle aurait aussi pu être réalisée par plusieurs auteurs de manière indépendante puis comparée ce qui aurait permis de limiter les biais de sélection, d'interprétation et d'analyse. Certains articles n'ont pas été pris en compte : la recherche peut être incomplète, il existe une limitation de langage (français et anglais), l'équation de recherche peut être biaisée, etc... On aurait peut-être pu réaliser une méta-analyse de certains résultats. Nos analyses reposent sur des études dont les résultats sont discutables. En effet, malgré un choix plutôt sélectif des essais au départ ainsi que l'élimination secondaire de ceux dont la méthodologie était de moindre qualité, les essais restants comportent tout de même un risque de biais non négligeable : les techniques de randomisation sont parfois non précisées, tout comme la comparabilité des groupes. Le double aveugle n'est quasiment jamais appliqué et le calcul du nombre de sujets nécessaires peu souvent retrouvé. Si la notion d'analyse en intention de traiter n'est jamais mentionnée, elle est cependant souvent respectée. Le coût est trop peu étudié.



### **IV.3.Comparaison avec la littérature.**

#### Concernant les pathologies cutanées :

Une tendance à l'efficacité du miel sur les brûlures, et peut-être même les ulcères par rapport à un pansement classique semble émerger.

Cette efficacité pourrait être expliquée par plusieurs facteurs :

La quantité d'eau libre du miel : étant très faible, on pourrait s'attendre à un dessèchement des tissus. Au contraire l'effet osmotique permet de drainer le plasma et la lymphe et de diluer le miel dans les fluides. Ce milieu humide permet une cicatrisation plus rapide qu'avec un pansement sec car on ne retire pas les bourgeons nouvellement apparus qui adhèrent lors de la réfection d'un pansement sec. De plus il est souvent rapporté que le changement des pansements s'effectue sans douleur.

Ses propriétés antimicrobiennes : un des problèmes avec les pansements créant un milieu humide est qu'ils favorisent la croissance des bactéries et sont contre-indiqués dans les plaies infectées. Au contraire, le miel crée un milieu humide dans lequel la croissance des bactéries est empêchée par son activité antibactérienne.

Ses propriétés désodorisantes : il est également rapporté que le miel élimine rapidement les mauvaises odeurs alors que des plaies malodorantes sont fréquemment retrouvées avec les pansements humides conventionnels. Les glucides apportés par le miel sont utilisés par les bactéries à la place des acides aminés provenant du sérum ou des cellules mortes : ceci permet la formation d'acide lactique à la place d'amines, d'ammoniac et de composés soufrés qui ont une odeur nauséabonde <sup>46</sup>. Un autre avantage de maintenir un environnement humide est qu'il permet le bon fonctionnement des enzymes protéolytiques et l'élimination des croûtes, du pus et des tissus morts <sup>36</sup>.

Son action de débridement par le flux de lymphe causé par l'effet osmotique : il est observé avec le miel une action de débridement très efficace. Les saletés sont éliminées avec le pansement laissant une plaie propre <sup>71</sup>. Une augmentation des nutriments est apportée aux tissus par la lymphe. L'apport de glucose, qui est particulièrement important pour les cellules épithéliales, procure l'énergie nécessaire à la migration des cellules vers la surface de la plaie afin de reconstituer la peau. Le flux osmotique induit par le miel peut également améliorer l'apport en oxygène de la plaie.

Une oxygénation supplémentaire des tissus est induite par l'acidité du miel. C'est un des deux mécanismes impliqués dans le fait que l'acidification d'une plaie accélère la cicatrisation. Comme acidifiant pour les plaies, le miel présente l'avantage

d'avoir une action douce car sa composante acide, l'acide gluconique, se trouve en majeure partie sous sa forme neutre et est lentement convertie en sa forme acide<sup>73</sup>.

L'effet de stimulation de la croissance cellulaire: le miel est un pansement humide bio-actif d'efficacité comparable aux derniers produits fournis par la technologie pharmaceutique.

Plusieurs revues ont été réalisées sur les pathologies cutanées <sup>18, 36, 46, 50, 57, 59, 71, 81, 85, 86, 88, 131, 138, 140</sup>.

D'une manière générale, elles concluent à une qualité insuffisante des études : la reproductibilité, l'applicabilité et l'efficacité serait trop incertaine pour pouvoir guider la pratique clinique.

En effet, ces études retrouvent :

- que le miel n'accélère pas de manière significative la cicatrisation des ulcères veineux de jambes lorsqu'il est utilisé comme adjuvant à la compression veineuse;
- que le miel pourrait retarder la cicatrisation en comparaison à l'excision précoce des tissus et greffe autologue;
- mais qu'il pourrait avoir une efficacité supérieure à certains pansements conventionnels, en particulier pour les brûlures.

#### Pour la toux :

L'efficacité serait due au fait que le miel est une substance sucrée, qui provoque un réflexe de salivation qui pourrait induire une sécrétion de mucus au niveau des voies aériennes. Ces sécrétions de mucus peuvent avoir un effet de soulagement sur l'inflammation du larynx et du pharynx (responsables de l'augmentation de la toux, particulièrement de la toux sèche). Il existerait également une production d'opioïdes endogènes secondaire à la consommation de substances sucrées. La relation anatomique entre les fibres sensibles nerveuses qui initient la toux et les fibres nerveuses gustatives peuvent aider à produire un effet antitussif via le système nerveux central.

Dans un des essais, un groupe avait un placebo sucré et pourtant le miel avait tout de même une efficacité supérieure. Il existe donc des facteurs inexplicables de l'efficacité du miel et de son action sur le réflexe de toux.

L'organisation mondiale de la santé recommande la prise de miel dans le traitement de la toux depuis 2008. Pour la Cochrane, le miel semble plus efficace que l'absence de traitement ou la prise de diphenhydramine dans le traitement symptomatique de la toux, mais non supérieur au dextrométhorphan. Il n'y aurait donc pas d'évidence forte en faveur du miel et ils préfèrent attendre d'autres essais bien conduits afin de pouvoir confirmer son efficacité de manière certaine <sup>91, 99, 104, 108, 134</sup>. Il est à noter que le dextrométhorphan a de nombreux effets secondaires

(dystonie, anaphylaxie, ataxie, psychose, manie, hallucinations, somnolence, diabète, neuropathie, anémie,...).

Depuis 2010 en France, l'AFSSAPS a interdit progressivement l'ensemble des médicaments antitussifs pour les moins de 2 ans par le biais de recommandations, car les traitements disponibles ont longtemps été décriés pour leur inefficacité et les sérieux effets secondaires qu'ils peuvent entraîner (convulsions, encombrement respiratoire grave). Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace disponible pour la toux chez le nourrisson.

#### Concernant la mucite :

La plupart des patients sous radiothérapie développent une mucite, généralement très douloureuse, limitant ou empêchant l'alimentation per os et parfois même nécessitant un arrêt temporaire de la radiothérapie. Les radiations ou la chimiothérapie créent des dommages de l'ADN au niveau des cellules épithéliales et génèrent des radicaux libres toxiques pour les cellules. Ces radicaux activent des messagers qui régulent la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces messagers initient une régulation positive et amplifient la destruction des cellules épithéliales ce qui provoque la destruction des tissus et donc des ulcérations, avant de réinitialiser une réépithélialisation. Les effets du miel dans ce processus sont encore mal connus. Les essais retrouvent de très bons résultats sur la radiothérapie fractionnée non intensive. Ils sont moins concluants pour la chimiothérapie chez l'enfant ou la radiothérapie intensive.

La cochrane a publié en 2010 une liste d'éléments limitant potentiellement les mucites radioinduites et inclut entre autre le miel, certains antibiotiques, l'aloé vera, l'allopurinol, la cryothérapie, les facteurs de croissance, etc... Une revue avec méta-analyse publiée en 2012 <sup>121</sup> conclue que l'efficacité paraît très bonne mais les études comportent un trop fort risque de biais pour pouvoir confirmer de manière certaine cette efficacité, ce qui nécessite donc d'autres essais bien menés. Une revue <sup>17</sup> conclut à un potentiel probable, mais encore incertain.

#### Pour les troubles métaboliques :

Les résultats sont globalement encourageants. Le miel serait moins nocif chez les patients diabétiques et/ou dyslipidémiques que le glucose. Il pourrait abaisser le poids, et le taux de LDL chez la femme. Cette propriété serait due au rôle du fructose et glucose, mais aussi aux sucres complexes, aux ions, minéraux, oligoéléments et aux antioxydants principalement. Le miel est mieux toléré que la plupart des sucres mais ses mécanismes d'action sont encore incertains.

#### **IV.4. Axes d'amélioration.**

##### D'une manière générale :

##### Penser aux miels standardisés :

Afin de juger de la réelle efficacité du miel, il est nécessaire que ses propriétés soient conservées. Le miel médicament permet d'obtenir une composition et qualité constante du miel, sans contaminants. Cette reproductibilité est importante.

##### Améliorer la méthodologie :

- Réaliser des études en double aveugle :

Très peu d'études sont réalisées, ne serait-ce qu'en simple aveugle, ce qui représente un biais important. On peut parfois mettre en place ce double aveugle : lors des pansements, si le patient ne voit pas quels produits sont utilisés pour la réfection de son pansement. Le pansement serait refait par une infirmière et l'état de la plaie évalué par un médecin qui ne connaît pas le protocole appliqué sur la plaie. Pour l'ingestion de miel per os, comme dans le traitement de la mucite ou de la toux, il est possible de réaliser un double aveugle avec une solution de sucre additionnée d'un arôme miel, conditionnée dans une poche opaque, comme cela a déjà été réalisé.

- Randomiser les participants, avec une technique décrite et validée.
- Assurer une comparabilité des groupes.
- Calculer le nombre de sujets nécessaires a priori.
- Inclure la totalité des sujets randomisés dans l'analyse finale (intention de traiter).
- Choisir un critère de mesure « dur ».
- Augmenter la taille de l'échantillon, envisager des études multicentriques au besoin.
- Calculer le coût des traitements, ce qui permettrait de juger d'une éventuelle économie de santé.

##### En rapport avec les pathologies étudiées :

- Concernant les plaies : Une efficacité supérieure du miel n'a pas pu être démontrée de manière certaine. D'autres études avec des résultats indiscutables doivent être menées. Le type de plaie doit être mieux défini (dermabrasion, plaie chirurgicale, brûlure, ulcère), ainsi que son état infectieux.
- Pour les ulcères : Les essais devraient être réalisés pendant des périodes plus longues, avec des pansements au miel stérile et un protocole bien défini, avec un critère de jugement principal dur. Le miel paraissant très actif en phase exsudative, on pourrait prévoir différents groupes avec pansement au miel ou non selon les phases de cicatrisation. Le rythme de réfection doit être étudié.

- Pour les brûlures : Il faudrait mettre en place un protocole précis, avec du miel stérile. Les critères d'inclusion devraient être une brûlure superficielle. On pourrait ajouter des sous-critères comme le pourcentage moyen de cicatrisation par semaine.
- Pour la toux : Les futurs essais devraient être réalisés sur une plus grande durée. On pourrait tenter de sélectionner un critère dur comme critère principal de jugement ou encore choisir un seul score de fréquence et sévérité de la toux pour toutes les études. Il faudrait aussi essayer d'évaluer différentes posologies du miel, avec des miels frais dont les propriétés ont été conservées. Dans un essai, les nombreux perdus de vue étaient dus au goût des miels. Il faudrait peut-être choisir un miel au goût neutre, peu acide.
- Pour la mucite : Les futurs essais devraient être réalisés en intention de traiter. Les miels doivent être stériles, standardisés, afin d'obtenir une reproductibilité. La posologie de 15 à 20mL trois fois par jour semble correcte. On pourrait également tester différents dosages et fréquences d'administration afin de déterminer la posologie optimale. Penser à ne pas administrer des miels trop acides qui provoquent parfois des sensations de brûlures.
- Pour les troubles métaboliques : les futures études devraient être réalisées avec des doses de miel quotidiennes moindres mais administrées sur une plus longue durée. L'ensemble de ces paramètres conjugués pourrait peut-être permettre de mettre en évidence une différence statistiquement significative et conforter cette tendance. Les critères de mesure sur une plus longue durée pourraient être le bilan lipidique et l'HbA1C.

#### **IV.5. Applications en pratique courante.**

Il existe depuis peu de temps des miels médicaments et produits dérivés commercialisés en France, avec des protocoles établis qui peuvent être prescrits concernant les plaies. Ces traitements devraient être remboursés dans les mois à venir. Les caractéristiques, protocoles et fiches de ces traitements sont retrouvés en annexe 3.

##### Concernant le traitement des plaies :

on ne peut conseiller d'appliquer du miel à la place d'un traitement standard en première intention par manque de fiabilité des études disponibles. En cas d'échec des pansements classiques, on peut tout de même discuter du miel en tant que traitement de seconde intention, au vu de ses nombreuses propriétés mises en évidence dans le processus de cicatrisation.

Les pansements sont réalisés comme des pansements classiques :

- nettoyage de la plaie au sérum physiologique,
- application de miel jusqu'aux berges sur une épaisseur de 2 à 3 mm,

- ou application de tulle au miel,
- compresses stériles, bandage, ou pansement occlusif selon les possibilités.

La réfection s'effectue d'une manière générale tous les 2 jours.

Pour les zones péri-lésionnelles des plaies, les dermabrasions, les plaies et brûlures superficielles, on peut également utiliser les baumes au miel, au rythme de 2 applications par jour.

Pour les brûlures : le miel semble plus efficace qu'un pansement classique sur les brûlures superficielles. On pourrait donc conseiller l'application de pommade ou tulle au miel sur les brûlures superficielles étant donné les bénéfices potentiels annoncés et les faibles risques et effets secondaires retrouvés, et, en cas de mauvaise évolution de l'aspect de la plaie, retourner à un traitement standard comme la Flammazine®. A noter qu'il n'existe pas de risque d'allergie de contact lors de l'application du miel, contrairement à la Flammazine®.

Pour la toux : le miel peut présenter une alternative chez l'enfant de moins de 2 ans du fait de l'absence de traitement disponible. On pourrait le conseiller comme mesure hygiéno-diététique en cas d'infection des voies respiratoires sans étiologie retrouvée nécessitant un traitement particulier, à donner 30 minutes avant le coucher, et même en journée, à petites doses si besoin (quelques millilitres semblent avoir une efficacité). Il faut toujours bien préciser aux parents que le miel est formellement contre indiqué chez le nourrisson de moins de 12 mois, être prudent chez les atopiques (en particulier les allergiques au pollen), et l'éviter dans les diabètes déséquilibrés. On pourrait également envisager des essais chez l'adulte et l'administration de miel médicament stérile chez le nourrisson de moins d'un an car celui-ci ne contient pas de spores botuliques.

Pour la mucite : il n'existe pas de consensus dans le traitement de la mucite et pas de contre-indication à l'association bain de bouche au miel avec un gel anesthésiant. On pourrait proposer le miel aux patients comme mesure adjuvante car il semble très efficace s'il n'existe pas de contre indication à l'ingestion de miel (problèmes bucco-dentaires, diabète déséquilibré, allergie), et après vérification de l'état dentaire, ce qui est généralement réalisé avant toute radiothérapie. Il pourrait être administré à la dose de 15 à 20mL avant et après la radiothérapie, et au coucher, sans oublier d'éduquer le patient à bien se rincer la bouche après la prise de miel. Ici aussi, un intérêt particulier des tubes de miel stérile serait à discuter.

Pour les troubles métaboliques : on ne peut que conseiller à l'heure actuelle de remplacer le sucre raffiné par le miel dans l'alimentation générale, car il semble présenter un bénéfice supérieur.

## V. CONCLUSION

Le miel est un aliment naturel, accessible, peu coûteux, contenant de nombreux composants dont certains sont reconnus comme bénéfiques pour la santé.

Ses propriétés antimicrobiennes, anti-oxydantes, antitumorales et anti-inflammatoires, de stimulation du système immunitaire et de la croissance cellulaire sont confirmées, ainsi qu'un effet potentiellement bénéfique sur le métabolisme lipidique et glucidique.

L'application de miel comme topique représente un traitement simple, peu risqué, et facile à se procurer. Son spectre d'activité est large et couvre en particulier tous les germes mis en cause dans les infections cutanées.

Cette activité antibiotique s'explique par plusieurs facteurs : un effet osmotique, un pH acide défavorable pour les bactéries, des substances antibiotiques d'origine animale comme la glucose-oxydase, et des substances antibiotiques d'origine végétale dont le rôle peut être important.

Il présente une efficacité dans les essais contrôlés randomisés publiés concernant la mucite, la toux, et les brûlures en particulier mais ces essais présentent des problèmes méthodologiques qui ne permettent pas de pouvoir conclure à une efficacité certaine du miel, mais penchent tout de même en sa faveur. En attendant de nouveaux essais plus pertinents, on peut tout de même l'employer après avoir vérifié l'absence de contre-indication. Les traitements classiques proposés dans les escarres, les brûlures, les ulcères, la toux, et la mucite peuvent parfois conduire à des échecs thérapeutiques ou être inexistantes. Le miel pourrait alors servir de complément ou alternative thérapeutique.

Il pourrait être utilisé dès à présent dans le traitement de la toux, de la mucite, des brûlures, et en seconde intention dans les plaies, en l'absence de contre-indications.

Malgré les arguments en faveur d'une efficacité du miel, son utilisation dans les pays développés comme médecine alternative suscite souvent des réticences malgré les explications fournies sur son bénéfice thérapeutique.

Certains constituants biochimiques du miel sont fragiles et sa valeur biologique est plus ou moins grande selon sa provenance, les conditions de sa conservation ou les traitements qu'il a subis. Il convient donc d'y prêter attention. Des pansements au miel et miels stériles sont désormais disponibles avec des protocoles de soins adaptés.

De nouvelles études sont cependant nécessaires afin de conclure à une efficacité certaine du miel, voire supérieure par rapport aux traitements classiques, ce qui permettrait de conforter les résultats de notre travail et de recommander le miel comme traitement de première intention selon les indications.

## **VI. BIBLIOGRAPHIE**

1. Abdulrhman M, El Barbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29(3):285-92.
2. Abdulrhman MM, El-Hefnawy MH, Aly RH, Shatla RH, Mamdouh RM, Mahmoud DM, Mohamed WS. Metabolic effects of honey in type 1 diabetes mellitus: a randomized crossover pilot study. *J Med Food*. 2013; 16(1):66-72.
3. Acton C. Medihoney: a complete wound bed preparation product. *Br J Nurs*. 2008; 17(11):44, 46-48.
4. Ahmad A, Azim MK, Mesaik MA, Khan RA. Natural honey modulates physiological glycemic response compared to stimulated honey and D-glucose. *J Food Sci*. 2008; 73(7):165-7.
5. 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. *J Med Food*. 2004; 7(1):100-7.
6. Al-Waili NS, Salom K, Butler G, Al Ghamdi AA. Honey and microbial infections: a review supporting the use of honey for microbial control. *J Med Food*. 2011; 14(10):1079-96.
7. Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi AA. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. *Scientific World Journal*. 2011; 11:766-87.
8. Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi A, Ansari MJ. Antibiotic, pesticide, and microbial contaminants of honey: human health hazards. *Scientific World Journal*. 2012; 2012:9308494, 9p.
9. Alphandery R. *La route du miel*. (deuxième édition 2002) Paris. Nathan. 1992: 260p.
10. Alvarez-Suarez JM, Giamperi F, Battino M. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Current Med Chem* 2013; 20(5):621-38.



11. Assie benoit. Le miel comme agent cicatrisant. Limoges, 2004. Consultée le 5/01/2015.  
[http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CDIQFjAD&url=http%3A%2F%2Ftpemiel2014ribeaupierre.e-monsite.com%2Fmedias%2Ffiles%2Fthese-du-chu-de-limoges-1.doc&ei=zjnQVPL5GITzUqHCg7gI&usg=AFQjCNHYV2zBaX287vJxROox6JRh8tlh0Q&sig2=Cxv\\_-z1tqN3rMPIyWlgz0w&bvm=bv.85076809,d.d24](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CDIQFjAD&url=http%3A%2F%2Ftpemiel2014ribeaupierre.e-monsite.com%2Fmedias%2Ffiles%2Fthese-du-chu-de-limoges-1.doc&ei=zjnQVPL5GITzUqHCg7gI&usg=AFQjCNHYV2zBaX287vJxROox6JRh8tlh0Q&sig2=Cxv_-z1tqN3rMPIyWlgz0w&bvm=bv.85076809,d.d24)
12. Baghel PS, Shukla S, Mathur RK, Randa R. A comparative study to evaluate the effect of honey dressing and silver sulfadiazine dressing on wound healing in burn patients. *Indian J plast Surg.* 2009; 42(2):176-81.
13. Bahrami M, Ataie-Jafari A, Hosseini S, Foruzanfar MH, Rahmani M, Pajouhi M. Effects of natural honey consumption in diabetic patients: an 8-week randomized clinical trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60(7):618-26.
14. Ballot-Flurin C. L'apithérapie. Bienfaits des produits de la ruche. 2013, Ed. Eyrolles. 152p.
15. Bansal V, Medhi B, Pandhi P. Honey-A remedy discovered and its therapeutic utility. *Kathmandu Univ Med J* 2005; 3(3):305-9.
16. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, Lee L, Kaczmarek E, Slevin N. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 50(3):221-6.
17. Bardy J, Slevin NJ, Mais KL, Molassiotis A. A systematic review of honey uses and its potential value within oncology care. *J Clin Nurs.* 2008; 17(19):2604-23.
18. Belcher J. A review of medical-grade honey in wound care. *Br J Nurs.* 2012; 21(15):4, 6, 8-9.
19. Benhanifia MB, Boukraâ L, Hammoudi SM, Sulaiman SA, Manivannan L. Recent patents on topical application of honey in wound and burn management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2011; 5(1):81-6.
20. Bergman A, Yanai J, Weiss J, Bell D, David MP. Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model. *American Journal of Surgery.* 1983; 145:374-6.
21. Bernd Heinrich. Energetics of pollinisation. *Annual rev of Ecology and Systematics* 1975; 6:139-70.

22. Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer*. 2003; 11(4):242-8.
23. Bittmann S, Luchter E, Thiel M, Kameda G, Hanano R, Längler A. Does honey have a role in paediatric wound management? *Br J Nurs*. 2010; 19(15):19-20, 22, 24.
24. Bogdanov S. Nature and origin of the antibacterial substances in honey. *Lebensm Wiss Technol*. 1997; 30:748-753.
25. Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallmann P. Honey for nutrition and health: a review. *J Am Coll Nutr* 2008; 27(6):677-89.
26. Booth S. Are honey and sugar paste alternatives to topical antiseptics? *J Wound Care*. 2004; 13(1):31-3.
27. Boukraâ L, Sulaiman SA. Honey use in burn management: potentials and limitations. *Forsch Komplement med*. 2010; 17(2):74-80.
28. Boukraâ L, Sulaiman SA. Rediscovering the antibiotics of the hive. *Recent Pat Antinfect Drug Discov* 2009; 4(3):206-13.
29. Bruneau E. Antibiotiques dans le miel. *Abeille & Cie*. 2006; 110:26-28.
30. Burdon RH. Superoxyde and hydrogen peroxyde in relation to mammalian cell proliferation. *Free Radical Biologie and Medecine*. 1995; 18(4):775-94.
31. Cabasson S, Villega F, Guichoux J, Brissaud O. Un nouveau cas de botulisme transmis par le miel. *Archives de pédiatrie*. 2008; 15:984.
32. Cernak M, Majtanova N, Cernak A, Majtan J. Honey prophylaxis reduces the risk of endophtalmitis during preoperative period of eye surgery. *Phytother Res*. 2012; 26(4):613-16.
33. Cohen HA, Rozen J, Kristal H, Laks Y, Berkovitch M, Uziel Y, Kozer E, Pomeranz A, Efrat H. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012; 130(3):465-71.
34. Cooper R. Using honey to inhibit wound pathogens. *Nurs Times*. 2008; 104(3):46, 48-9.
35. Cushnie T, Lamb A. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26:343-346.

36. Cutting KF. Honey and contemporary wound care: an overview. *Ostomy Wound Manage.* 2007; 53(11):49-54.
37. 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. Consulté le 5/01/2015 <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005634642>
38. Descottes B. Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. *Phytothérapie.* 2009; 7:112-16.
39. Dutau G. Allergies au miel et aux produits de la ruche. *Phytotherapie.* 2009; 7:106-11.
40. Eddy JJ, Gideonsen MD, Mack GP. practical considerations of using topical honey for neuropathic diabetic foot ulcers: a review. *WMJ.* 2008; 107(4):187-90.
41. Edgar JA, Roeder E, Molyneux RJ. Honey from plants containing pyrrolizidine alkaloids: a potential threat to health. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(10):2719-30.
42. Efem SEE. Clinical observations on the wound healing properties of honey. *British Journal of Surgery.* 1988; 75:679-81.
43. Efem SEE. Recent advances in the management of Fournier's gangrene : preliminary observations. *Surgery.* 1993; 113(2):200-4.
44. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS. oligosaccharides might contribute to the antidiabetic effect of honey: a review of the literature. *Molecules* 2011; 28(17): 248-66.
45. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS. Honey—a novel antidiabetic agent. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(6):913-34.
46. Evans J, Flavin S; Honey: a guide for healthcare professionals. *Br J Nurs.* 2008; 17(15):24, 26, 28-30.
47. Fazel N, Hashemian. The effect of honey on vulvovaginal candidiasis. *Intern J Of Gynecol And Obst.* 2009; 107(2):563.
48. Frankel S, Robinson GE, Berenbaum MR. Antioxydant capacity and correlated characteristics of 14 unifloral honey. *Journal of Apicultural Research.* 1998; 37(1): 27-31.

49. Gethin G, Cowman S. Manuka honey vs. hydrogel—a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs*. 2009; 18(3):466-74.
50. Gethin G. Is there enough clinical evidence to use honey to manage wounds? *J Wound Care*. 2004; 13(7):275-8.
51. Gonnet M. Facteurs antibiotiques naturels présents dans le miel. *La revue française d'apiculture, UNAF* 1981. N spécial Apithérapie: 27-30.
52. Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008; 46(5):437-42.
53. Ingle R, Levin J, Polinder K. Wound healing with honey-a randomised controlled trial. *S Afr Med J*. 2006; 96(9):831-5.
54. Jansen SA, Kleerekooper I, Hofman ZL, Kappen IF, Stary-Weinzinger A, van der Heyden MA. Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. *Cardiovasc toxicol*. 2012; 12(3):208-15.
55. Johnson DW, Badve SV, Pascoe EM, Beller E, Cass A, Clark C, de Zoysa J, Isbel NM, Mc Taggart S, Morrish AT, playford EG, Scaria A, Snelling P, Vergara LA, Hawley CM; HONEYPOT study collaborative group. Antibacterial honey for the prevention of peritoneal-dialysis-related infections (HONEYPOT): a randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(1):23-30.
56. Johnson DW, van Eps C, Mudge DW, Wiggins KJ, Armstrong KJ, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Nimmo GR, Gibbs H. Randomized, controlled trial of topical exite-site application of honey (Medihoney) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(5):1456-62.
57. Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 28(2):CD005083.
58. Jull A, Walker N, Parag V, Molan P, Rodgers A; honey as adjuvant leg ulcer therapy trial collaborators. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *Br J Surg*. 2008; 95(2):175-82.
59. Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 8(4):CD005083.

60. Katsilambros NL, Philippides P, Touliatou A, Goergakopoulos K, Kofotzouli L, Frangaki D, Siskoudis P, Marangos M, Sfikakis P. Metabolic effects of honey (alone or combined with other foods) in type II diabetics. *Acta Diabetol Lat.* 1988; 25(3):197-203.
61. Khalil MI, Sulaiman SA. the potential role of honey and its polyphenols in preventing heart diseases: a review. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2010; 7(4):315-21.
62. Khan FR, Ul Abadin Z, Rauf N. Honey: nutritional and medicinal value. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(10):1705-07.
63. Khanal B, Baliga M, Uppal N. effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39(12):1181-5.
64. Kiistala R, Hannuksela M, Mäkinen-Kiljunen S, Niinimäki A, Haahtela T. Honey allergy is rare in patients sensitive to pollens. *Allergy.* 1995; 50(10):844-7.
65. King LA, Popoff MR, Mazuet C, Espie E, Vaillant V, de Valk H. Le botulisme infantile en France, 1991-2009. *Archives de pédiatrie.* 2010; 17:1288-92.
66. Koca I, Koca AF. Poisoning by mad honey: a brief review. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45(8):1315-8.
67. L'intoxication collective par le « miel fou », bulletin épidémiologique de la réunion et de mayotte, INVS, 2008. Consulté le 5/01/2015. [http://www.invs.sante.fr/publications/epirem/epirem\\_3.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/epirem/epirem_3.pdf)
68. Larson-Meyer DE, Willis KS, Willis LM, Austin KJ, Hart AM, Breton AB, Alexander BM. Effect of honey versus sucrose on appetite, appetite-regulating hormones, and postmeal thermogenesis. *J Am Coll Nutr.* 2010; 29(5):482-93.
69. Lavie P. Sur l'identification des substances antibactériennes présentes dans le miel. *Archives de l'Académie des Sciences, Paris.*1963 :1858-1860.
70. Lay-flurrie K. Honey in wound care: effects, clinical application and patient benefit. *Br J Nurs.* 2008; 17(11):30, 32-36.
71. Lee DS, Sinno S, Khachemoune A. Honey and wound healing: an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 12(3):181-90.

72. Lund-nielsen B, Adamsen L, Gottrup F, Rorth M, tolover A, Kolmos HJ. Qualitative bacteriology in malignant wounds—a prospective, randomized, clinical study to compare the effect of honey and silver dressings. *Ostomy Wound Manage.* 2011; 57(7):28-36.
73. Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing? *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2002; 29(6):295-300.
74. Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. *J Indian Med Assoc.* 2012; 110(7):453-6.
75. Malik KI, Malik MA, Aslam A. Honey compared with silver sulfadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns. *Int Wound J.* 2010; 7(5):413-17.
76. Marshall C, Queen J, Manjooran J. Honey vs povidine iodine following toenail surgery. *Wounds uk.* 2005; 1(1):10-8.
77. Mashhood AA, Khan TA, Ami AN. honey compared with 1% silver sulfadiazine cream in the treatment of superficial and partial thickness burns. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2006; 16(1):14-9.
78. McIntosh CD, Thomson CE. Honey dressing versus paraffin tulle gras following toenail surgery. *journal of Wound Care.* 2006; 15(3):133-6.
79. Memon AR, Tahir SM, Khushk IA, Ali Memon G. Therapeutic effects of honey versus silver sulfadiazine in the management of burn injuries. *Journal of Liaquat Univ Med and Health Sc.* 2005; 4(3):100-4.
80. Midura TF, Snowden S, Wood RM, Arnon SS. Isolation of clostridium botulinium from honey; *J Clin Microbiol.* 1979; 9(2):282-3.
81. Molan PC. the role of honey int the management of wounds. *J Wound Care.* 1999; 8(8):415-18.
82. Molan PC. potential of honey in the treatment of wounds and burn. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2(1):13-19.
83. Molan PC. The antibactérial activity of honey.1.the nature of the antibacterial activity. *Bee world.* 1992; 73: 5-28
84. Molan PC. The antibactérial activity of honey.2.Variation in the potency of the antibactérial activity. 1992; 73: 59-76.

85. Molan PC, Betts JA. Clinical use of honey as a wound dressing: an update. *J Wound Care*. 2004; 13(9):353-6.
86. Molan PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers-theory and practice. *Ostomy Wound Manage*. 2002; 48(11):28-40.
87. Molan PC. Why honey is effective as a medicine, the scientific explanation of its effects. *Bee World*, 2001; 82(1):22-40.
88. Moore OA, Smith LA, Campbell F, Seers K, McQuay HJ, Moore RA. Systematic review of the use of honey as a wound dressing. *BMC Complement Altern Med*. 2001; 1:2.
89. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract*. 2008; 9(3):40-7.
90. Mphande ANG, Killow C, Phalira S, Wynn Jones H, Harrison WJ. Effects of honey and sugar dressings on wound healing. *Journal of wound care*. 2007; 16(7): 317-19.
91. Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with non-specific cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 15(2):CD007523.
92. Münstedt K, Sheybani B, Hauenschild A, Bruggmann D, Bretzel RG, Winter D. Effects of basswood honey, honey-comparable glucose-fructose solution, and oral glucose tolerance test solution on serum insulin, glucose, and C-peptide concentrations in healthy subjects. *J Med Food*. 2008; 11(3):424-8.
93. Münstedt K, Böhme M, Hauenschild A, Hrgovic I. Consumption of rapeseed honey leads to higher serum fructose levels compared with analogue glucose/fructose solutions. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(1):77-80.
94. Münstedt K, Hoffman S, hauenschild A, Bülte M, Von Georgi R, Hackethal A. Effect of honey on serum cholesterol and lipid values. *J Med Food*. 2009; 12(3): 624-8.
95. Ndayisaba G, Bazira L, Habdomana E. Clinical and bacteriological results in wounds treated with honey. *Journal of Orthopedic Surgery*. 1993; 7(2): 202-4.
96. Nijhuis WA, Houwing RH, Van de Zwet WC, Jansman FG. A randomised trial of barrier cream versus zinc oxide ointment. *Br J Nurs*. 2012; 21(20):9-10, 12-13.

97. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Moradi S, derakhshan R, Haftbaradaran E. Effect of topical honey application along with intralesional injection of glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *BMC Complement Altern Med.* 2007; 27(7): 13.
98. Norhafiza ML, Baharudin A, Rosdan S. the effect of tualang honey in enhancing post tonsillectomy healing process. An open labelled prospective clinical trial. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77:457-61.
99. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 14(3):CD007094.
100. Okeniyi JA, Olubango OO, Ogunlesi TA, Oyelami OA; Comparison of healing of incised abscess wounds with honey and EUSOL dressing. *J Altern Complement Med.* 2005; 11(3):511-13.
101. Olaitan PB, Adeleke OE, Ola IO. Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. *Afr Health Sci.* 2007; 7(3):159-65.
102. Oluwatosin OM, Olabanji JK, Oluwatosin OA, Tijani LA, Onyechi HU. A comparison of topical honey and phenytoin in the treatment of chronic leg ulcers. *Afr Med Sci.* 2000; 29(1):31-4.
103. Ozlugedik S, Genc S, Unal A, Elhan AH, Tezer M, Titiz A. Can postoperative pains following tonsillectomy be relieved by honey? A prospective, randomized, placebo controlled preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70(11): 1929-34.
104. Paul IM. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. *Lung.* 2012; 190(1):41-4.
105. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(12): 1140-6.
106. Pieper B. Honey-based dressings and wound care: an option for care in the United States. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2009; 36(1):60-6.
107. 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.* 2009; 123(2):223-8.



108. Recommandations OMS. Soins palliatifs: prise en charge des symptômes et soins de fin de vie. 2008. Consulté le 6/01/2015. p 32.  
[http://www.who.int/hiv/pub/imai/imai\\_palliative\\_2008\\_fr.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/imai/imai_palliative_2008_fr.pdf)
109. Robson V, Dodd S, thomas S. Standardized antibacterial honey (Medihoney) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial. *J Adv Nurs*; 2009; 65(3): 565-75.
110. Robson V, Yorke J, Sen RA, Lowe D, Rogers SN. Randomised controlled feasibility trial on the use of medical grade honey following microvascular free tissue transfer to reduce the incidence of wound infections. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 50(4):321-7.
111. Russel KM, Molan PC, Wilkins AL, Holland PT. Identification of some antibacterial constituents of New Zealand Manuka honey. *J Agric Food Chem*. 1988; 38:10-13.
112. Saarinen K, Jantunen J, Haahtela T. Birch pollen honey for birch pollen allergy— a randomized controlled pilot study. *Ant Arch Allergy Immunol*. 2011; 155(2): 160-6.
113. Schramm DD, Karim M, Scharder HR, Holt RR, Cardetti M, keen CL. Honey with high levels of antioxydants can provide protection to healthy human subjects. *J Agric Food Chem*. 2003; 51(6):1732-5.
114. Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Complement Med*. 2010; 16(7): 787-93.
115. Shambaugh P, Worthington V, Herbert JH. Differential effects of honey, sucrose, and fructose on blood suger levels. *J Manipulative Physiol Ther*. 1990; 13(6): 322-5.
116. Sharp A. Beneficial effects of honey dressings in wound management. *Nurs Stand*. 2009; 24(7):66-8, 70, 72.
117. Shoma A, Eldars W, Noman N, Saad M, Elzahaf E, Abdalla M, Eldin DS, Zayed D, Shalaby A, Malek HA. Pentoxifylline and local honey for radiation-induced burn following breast conservative surgery. *Curr Clin Pharmacol*. 2010; 5(4): 251-6.
118. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia*. 2088; 63(1):44-6.

119. 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*; 2006; 14(1):91-7.
120. Somerfield SD. Honey and healing. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1991; 84(13):179.
121. Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. *Adv skin Wound Care*. 2012; 25(1):23-8.
122. Subrahmanyam M. Topical application of honey in treatment of burns. *Br J Surg*. 1991; 78(4):497-8.
123. Subrahmanyam M. honey impregnated gauze versus polyurethane film (OpSite) in the treatment of burns—a prospective randomized study. *Br J Plast Surg*. 1993; 46(4):322-3.
124. Subrahmanyam M. Honey-impregnated gauze versus amniotic membrane in the treatment of burns. *Burns*. 1994; 20(4):331-3.
125. Subrahmanyam M. Honey dressing versus boiled potato peel in the treatment of burns: a prospective randomized study. *Burns*. 1996; 22(6):491-3.
126. Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns*. 1998; 24(2):157-61.
127. Subrahmanyam M. Early tangential excision and skin grafting of moderate burns is superior to honey dressing: a prospective randomized trial. *Burns*. 1999; 25(8): 729-31.
128. Subrahmanyam M. Effects of topical application of honey on burn wound healing. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2001; 14(3).
129. Tanzi MG, Gabay MP. Association between honey consumption and infant botulism. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(11):1479-83.
130. Topham J. Why do some cavity wounds treated with honey or sugar paste heal without scarring? *J Wound Care*. 2002; 11(2):53-55.
131. Vandamme L, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Monstrey S. honey in modern wound care: a systematic review. *Burns*. 2013; 39:1514-25.

132. Viel C, Doré JC. Histoire et emplois du miel, de l'hydromel et des produits de la ruche. *Revue d'histoire de la pharmacie* 2003; 337:7-20.
133. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernandez-lopez J, Perez-Alvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci.* 2008; 73(9): 117-24.
134. Wagner JB, Pine HS. Chronic cough in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(4):951-67.
135. Werner A, Laccourreye O. Honey in otorhinoaryngology: when, why and how? *Eur Ann Otorhinolaryngol HeadNeck Dis.* 2011; 128(3):133-7.
136. White JW, Riethof ML, Suber MH, Kushnir IDoner. Composition of american honey. Agricultural research service. United states departement of agriculture 1962; 1261.
137. White JW, subers MH, Schepartz AJ. The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochim Biphys Acta.* 1963; 73:57-70.
138. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Beasley R. Honey in the treatment of burns: a systematic review and meta-analysis of its efficacy. *N Z Med J.* 2009; 122(1295):47-60.
139. Yaghoobi N, Al-Waili N, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh SM, Abasalti Z, Yaghoobi Z, Yaghoobi F, Esmaili H, Kazemi-Bajestani SM, Aghasizadeh R, Saloom KY, Ferns GA. Natural honey and cardiovascular risk factors; effects on blood glucose, cholesterol, triacylglycerole, CRP, and body weight compared with sucrose. *Scientific World Journal.* 2008; 20(8):463-69.
140. Yapucu Günes U, Eser I. effectiveness of honey dressing for healing pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2007; 34(2):184-90.
141. Zumla A, Lulat A. Honey—a remedy rediscovered. *J R Soc Med.* 1989; 82(7): 384-5.

**VII. ANNEXES****Annexe 1 : Classification de la mucite**

<b>WHO Classification</b>	<b>RTOG</b>	<b>OMS</b>
0: absence	0: absence	0: absence
1:érythème	1:érythème	1:alimentation solide, pas de douleur ou douleur modérée, érythème
2: érythème, ulcération, patient peut manger aliments solides	2:ulcérations<1cm, non confluentes	2: érythème, douleurs, ulcérations non confluentes, alimentation solide possible
3:erythème, ulcéraltions, alimentation solide impossible	3:ulcérations confluentes, >3cm, contiguës	3: Douleurs, érythème diffus, ulcérations confluentes, alimentation liquide uniquement
4: Ulcérations étendues, alimentation impossible	4: ulcérations profondes/ nécrose, saignement	4: aphagie, douleurs sévères, ulcérations confluentes, alimentation entérale/ parentérale

## **Annexe 2 : Caractéristiques des études non retenues**

### **Les plaies :**

Okeniyi 2005	<p><u>Okeniyi JA, Olubango OO, Ogunlesi TA, Oyelami OA; Comparison of healing of incised abscess wounds with honey and EUSOL dressing. J Altern Complement Med. 2005; 11(3):511-13.</u></p> <p>Plaies qui sont randomisées et non les patients. Données non comparables aux autres études.</p>
Mphande 2007	<p><u>Mphande ANG, Killow C, Phalira S, Wynn Jones H, Harrison WJ. Effects of honey and sugar dressings on wound healing. Journal of wound care. 2007; 16(7):317-19.</u></p> <p>Absence de randomisation. Les auteurs considèrent que l'essai est randomisé alors qu'il ont réparti les patients alternativement dans chaque groupe par ordre d'arrivée, ce qui ne constitue pas une randomisation. De plus les groupes sont non comparables.</p>
Malik 2010	<p><u>Malik KI, Malik MA, Aslam A. Honey compared with silver sulfadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns. Int Wound J. 2010; 7(5):413-17.</u></p> <p>Plaies qui sont randomisées et non les patients. Données non comparables aux autres études.</p>
Lund-Nielson 2011	<p><u>Lund-nielsen B, Adamsen L, Gottrup F, Rorth M, Tolver A, Kolmos HJ. Qualitative bacteriology in malignant wounds—a prospective, randomized, clinical study to compare the effect of honey and silver dressings. Ostomy Wound Manage. 2011; 57(7):28-36.</u></p> <p>Aucune information sur le type de plaie étudié.</p>

### **Les ulcères :**

Oluwatosin 2000	<p><u>Oluwatosin OM, Olabanji JK, Oluwatosin OA, Tijani LA, Onyechi HU. A comparison of topical honey and phenytoin in the treatment of chronic leg ulcers. Afr Med Sci. 2000; 29(1):31-4.</u></p> <p>Aucune information sur le type de plaie étudié.</p>
--------------------	---

**Les brûlures :**

Subrahmanyam 1994	<p><u>Subrahmanyam M. Honey-impregnated gauze versus amniotic membrane in the treatment of burns. Burns. 1994; 20(4):331-3.</u></p> <p>Evaluation d'une efficacité difficile car comparaison avec un traitement non conventionnel. Non applicable en pratique clinique. Efficacité du miel comparé à un pansement à base d'épluchures de pommes de terre bouillies.</p>
Subrahmanyam 1996	<p><u>Subrahmanyam M. Honey dressing versus boiled potato peel in the treatment of burns: a prospective randomized study. Burns. 1996; 22(6): 491-3.</u></p> <p>Evaluation d'une efficacité difficile car comparaison avec un traitement non conventionnel. Non applicable en pratique clinique Efficacité du miel comparée à l'utilisation d'une membrane amniotique comme pansement obtenue après césarienne ou délivrance.</p>
Mémon 2005	<p><u>Memon AR, Tahir SM, Khushk IA, Ali Memon G. Therapeutic effects of honey versus silver sulfadiazine in the management of burn injuries. Journal of Liaquat Univ Med and Health Sc. 2005; 4(3):100-4.</u></p> <p>Problème de méthodologie: absence d'analyse statistique. Technique de randomisation non décrite, pas de comparabilité des groupes, pas de calcul de significativité des résultats</p>
Mashood 2006	<p><u>Mashhood AA, Khan TA, Ami AN. honey compared with 1% silver sulfadiazine cream in the treatment of superficial and partial thickness burns. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2006; 16(1): 14-9.</u></p> <p>Problème de méthodologie: absence d'analyse statistique. Technique de randomisation non décrite, pas de comparabilité des groupes, pas de calcul de significativité des résultats.</p>
Malik 2010	<p><u>Malik KI, Malik MA, Aslam A. Honey compared with silver sulfadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns. Int Wound J. 2010; 7(5):413-17.</u></p> <p>Problème de méthodologie. Données non comparables avec les autres études. Les plaies sont randomisées et non les patients.</p>

Shoma 2010	<p><u>Shoma A, Eldars W, Noman N, Saad M, Elzahaf E, Abdalla M, Eldin DS, Zayed D, Shalaby A, Malek HA. Pentoxifylline and local honey for radiation-induced burn following breast conservative surgery. Curr Clin Pharmacol. 2010; 5(4):251-6.</u></p> <p>Problème de méthodologie. Comparaison de l'effet du pentoxifylline et de l'application d'une crème à base de miel. Le pourcentage de miel contenu dans cette crème et la composition de manière générale ne sont pas précisés. On ne peut donc évaluer l'efficacité d'un traitement que l'on ne connaît pas.</p>
---------------	---

### **Les mucites :**

Motalebnejad 2008	<p><u>Motalebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. J Contemp Dent Pract. 2008; 9(3): 40-7.</u></p> <p>Biais de méthodologie majeurs accumulés: technique de randomisation non décrite, pas de comparabilité des groupes, pas d'analyse en intention de traiter et fort taux d'arrêt du traitement pour le groupe miel, pas de double aveugle alors qu'il est annoncé.</p>
Maiti 2012	<p><u>Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. J Indian Med Assoc. 2012; 110(7):453-6.</u></p> <p>Biais de méthodologie majeurs: pas de plan dans cet article, méthode de randomisation non précisée, calcul du nombre de sujets nécessaires non réalisé, pas d'analyse en intention de traiter, pas de calcul de significativité des résultats.</p>

**Les troubles métaboliques :**

Katsilambros 1988	<p><u>Katsilambros NL, Philippides P, Touliatou A, Goergakopoulos K, Kofotzouli L, Frangaki D, Siskoudis P, Marangos M, Sfikakis P. Metabolic effects of honey (alone or combined with other foods) in type II diabetics. Acta Diabetol Lat. 1988; 25(3):197-203.</u></p> <p>Etude de la réponse glycémique chez les diabétiques de type 2 après ingestion de miel Vs pain. Méthodologie médiocre, 2 études réalisées en même temps, pas de randomisation, petits effectifs, non applicable, pas d'apport en pratique courante.</p>
Shambaugh 1990	<p><u>Shambaugh P, Worthington V, Herbert JH. Differential effects of honey, sucrose, and fructose on blood suger levels. J Manipulative Physiol There. 1990; 13(6):322-5.</u></p> <p>Etude réalisée chez des volontaires sains. Méthodologie peu précisée: fort risque de biais. Population étude : étudiants en kinésithérapie (7ème semestre), n'est pas le reflet de la population générale, pas de randomisation, pas de comparabilité des groupes réalisée, pas d'objectif clair, calcul du NSN non réalisée, analyse statistique non décrite, non en intention de traiter. Pas d'applicabilité clinique.</p>
Schramm 2003	<p><u>Schramm DD, Karim M, Scharder HR, Holt RR, Cardetti M, keen CL. Honey with high levels of antioxydants can provide protection to healthy human subjects. J Agric Food Chem. 2003; 51(6):1732-5.</u></p> <p>Sujet trop spécifique: étude de la concentration sanguine en anti-oxydants, traité une fois seulement.</p>
Al Waili 2004	<p><u>Al-Waili NS. Natural honey lowers plasma glucose, C-reactive protein, homocysteine, and blood lipids in healthy, diabetic, and hyperlipidemic subjects: comparaison with dextrose and sucrose. J Med Food. 2004; 7(1):100-7.</u></p> <p>L'étude porte sur 8 volontaires. (Exclusion si &lt; 10 participants). Résultats non significatifs.</p>
Ahmad 2008	<p><u>Ahmad A, Azim MK, Mesaik MA, Khan RA. Natural honey modulates physiological glycemic response compared to stimulated honey and D-glucose. J Food Sci. 2008; 73(7):165-7.32</u></p> <p>Etudie la tolérance glycémique du miel Vs glucose et faux miel. Biais de méthodologie: technique de randomisation non précisée, biais de sélection de la population: volontaires sains dans une université. Pas d'application en pratique courante.</p>



Munstedt 2009	<p><u>Münstedt K, Hoffman S, hauenschild A, Bülte M, Von Georgi R, Hackethal A. Effect of honey on serum cholesterol and lipid values. J Med Food. 2009; 12(3):624-8.</u></p> <p>Seulement 10 participants. Biais de recrutement</p>
Larson Meyer 2010	<p><u>Larson-Meyer DE, Willis KS, Willis LM, Austin KJ, Hart AM, Breton AB, Alexander BM. Effect of honey versus sucrose on appetite, appetite-regulating hormones, and postmeal thermogenesis. J Am Coll Nutr. 2010; 29(5):482-93.</u></p> <p>Sujet beaucoup trop spécifique in fine: effet du miel Vs saccharose sur appétit, les hormones régulant l'appétit et la thermogénèse post-prandiale. Trop peu étudié, pas d'application concrète en pratique.</p>
Munstedt 2011	<p><u>Münstedt K, Böhme M, Hauenschild A, Hrgovic I. Consumption of rapeseed honey leads to higher serum fructose levels compared with analogue glucose/fructose solutions. Eur J Clin Nutr. 2011; 65(1):77-80.</u></p> <p>Etudie la réponse du fructose sérique après ingestion de miel chez des volontaires sains Vs sucre. Biais de méthodologie: essai non contrôlé, non randomisé. Pas de renseignement sur les groupes (comparabilité), pas d'application en pratique clinique. Biais de sélection (essai réalisé que chez des hommes, non représentatif de la population générale).</p>
Abdulrhman 2013	<p><u>Abdulrhman MM, El-Hefnawy MH, Aly RH, Shatla RH, Mamdouh RM, Mahmoud DM, Mohamed WS. Metabolic effects of honey in type 1 diabetes mellitus: a randomized crossover pilot study. J Med Food. 2013; 16(1):66-72.</u></p> <p>Groupes non comparables: étude cas-témoin (diabétiques de type 1 Vs sujet sain)</p>

**Les infections :**

Johnson 2005	<p><u>Johnson DW, van Eps C, Mudge DW, Wiggins KJ, Armstrong KJ, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Nimmo GR, Gibbs H. Randomized, controlled trial of topical exite-site application of honey (Medihoney) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(5): 1456-62.</u></p> <p>Sujet trop spécifique. Non traité plus de 2 fois. Analyse la prévention d'infection des cathéters de dialyse au point de ponction.</p>
Nilforoushzadeh 2007	<p><u>Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Moradi S, derakhshan R, Haftbaradaran E. Effect of topical honey application along with intralesional injection of glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. BMC Complement Altern Med. 2007; 27(7):13.</u></p> <p>Etude trop spécifique, non applicable en pratique courante. Etudie l'efficacité du miel dans le traitement de la leishmaniose.</p>
Fazel 2009	<p><u>Fazel N, Hashemian. The effect of honey on vulvovaginal candidiasis. Intern J Of Gynecol And Obst. 2009; 107(2):563.</u></p> <p>Méthodologie absente. Etudie les effets du miel sur la candidose vaginale. Sujet isolé, aucune méthodologie précisée, à fort risque de biais (pas de randomisation, comparabilité des groupes inconnue, nombre de perdus de vue inconnus, pas d'analyse en intention de traiter).</p>
Cernak 2012	<p><u>Cernak M, Majtanova N, Cernak A, Majtan J. Honey prophylaxis reduces the risk of endophtalmitis during preoperative period of eye surgery. Phytother Res. 2012; 26(4):613-16.</u></p> <p>Evalue le miel en tant que traitement préventif de l'endophtalmie. La prophylaxie par le miel réduit le risque d'endophtalmie durant la période post-opératoire de la chirurgie oculaire (miel en instillation oculaire Vs fluoroquinolones en gouttes ophtalmiques). Résultats très prometteurs mais sujet trop peu étudié, un seul article étant disponible.</p>

Nijhuis 2012	<p>Nijhuis WA, Houwing RH, Van de Zwet WC, Jansman FG. A randomised trial of barrier cream versus zinc oxide ointment. <i>Br J Nurs.</i> 2012; 21(20):9-10, 12-13.</p> <p>Evalue l'efficacité du miel dans le traitement de l'intertrigo. N'a pu être retenue car présentant des erreurs de méthodologie importantes et donc à haut risque de biais. Elle ne traite pas de plaies à proprement parler. L'essai est pseudo-contrôlé (pas de groupe contrôle mais un contrôle réalisé sur les sujets eux même), pas de randomisation, non représentatif de la pathologie étudiée puisque seuls les intertrigos symétriques sont retenus pour cette étude (biais de sélection). Le critère de sélection principal n'est pas respecté (10 patients sur 31 ont finalement un intertrigo asymétrique (biais d'évaluation). Il n'existe aucune information sur le produit utilisé à base de miel (crème).</p>
Johnson 2014	<p><u>Johnson DW, Badve SV, Pascoe EM, Beller E, Cass A, Clark C, de Zoysa J, Isbel NM, Mc Taggart S, Morrish AT, playford EG, Scaria A, Snelling P, Vergara LA, Hawley CM; HONEYPOT study collaborative group. Antibacterial honey for the prevention of peritoneal-dialysis-related infections (HONEYPOT): a randomised trial. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2014; 14(1):23-30.</u></p> <p>Sujet trop spécifique. Non traité plus de 2 fois. Analyse la prévention d'infection des cathéters de dialyse au point de ponction.</p>

### Autre :

Olzlugedik 2006	<p><u>Olzlugedik S, Genc S, Unal A, Elhan AH, Tezer M, Titiz A. Can postoperative pains following tonsillectomy be relieved by honey? A prospective, randomized, placebo controlled preliminary study. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2006; 70(11):1929-34.</u></p> <p>Evalue la douleur post-amygdalectomie et non la plaie (chirurgicale) en elle-même. Etude de la douleur traitée qu'une fois seulement.</p>
Robson 2012	<p><u>Robson V, Yorke J, Sen RA, Lowe D, Rogers SN. Randomised controlled feasibility trial on the use of medical grade honey following microvascular free tissue transfer to reduce the incidence of wound infections. <i>Br J Oral Maxillofac Surg.</i> 2012; 50(4):321-7.</u></p> <p>Etude trop spécifique, non applicable en pratique courante. Sujet traité une fois seulement. Analyse la réduction des infections post-chirurgie réparatrice dans les cancers e la tête et du cou.</p>

### Annexe 3 : Miel médicament et protocoles de soins.



#### Propriétés du produit

Revamil® miel pur 100 % tube 18 g ou monodose 5 g se compose de miel à usage médical pur à 100%.

Par sa teneur élevée en enzymes (glucoxydase) et par son faible pH Revamil® miel pur 100 % possède une activité antibactérienne puissante et de longue durée.

Par le dégagement lent de peroxyde d'hydrogène à dose physiologique 4‰, Revamil® miel pur 100 % établit :

- le débridement autolytique de la plaie des tissus fibreux et nécrotiques,
  - stimule l'activité fibroblastique accélérant la mise en place du processus naturel de cicatrisation.
- Revamil® Miel pur 100 % est stérilisé aux rayons gamma.

#### Indications

Plaies chroniques avec nécroses

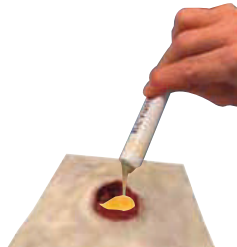
Plaies chroniques avec fibrines adhérentes

Plaies chroniques exsudatives avec fibrines

Plaies chroniques infectées

Plaies en granulation ou greffe

Plaies en épidermisation



Code ACL : 8714738010632

Code ACL : 8714738010007

#### Mode d'emploi

- Lavage de la plaie à l'eau non stérile et au savon doux
- Plaie sèche : humidifier avec de l'eau
- Appliquer le miel directement sur la plaie jusqu'au rebord (de 2 à 5 g selon la taille)
- Soins à renouveler tous les 2 jours et couvrir la plaie avec une compresse stérile

*Plaies exsudatives : soins à renouveler tous les jours jusqu'à normalisation de l'exsudat et ensuite tous les 2 jours jusqu'à épidermisation*

- ⚠ En cas d'hyperbourgeonnement cesser l'application de miel et remplacer par une crème corticoïde jusqu'à épidermisation

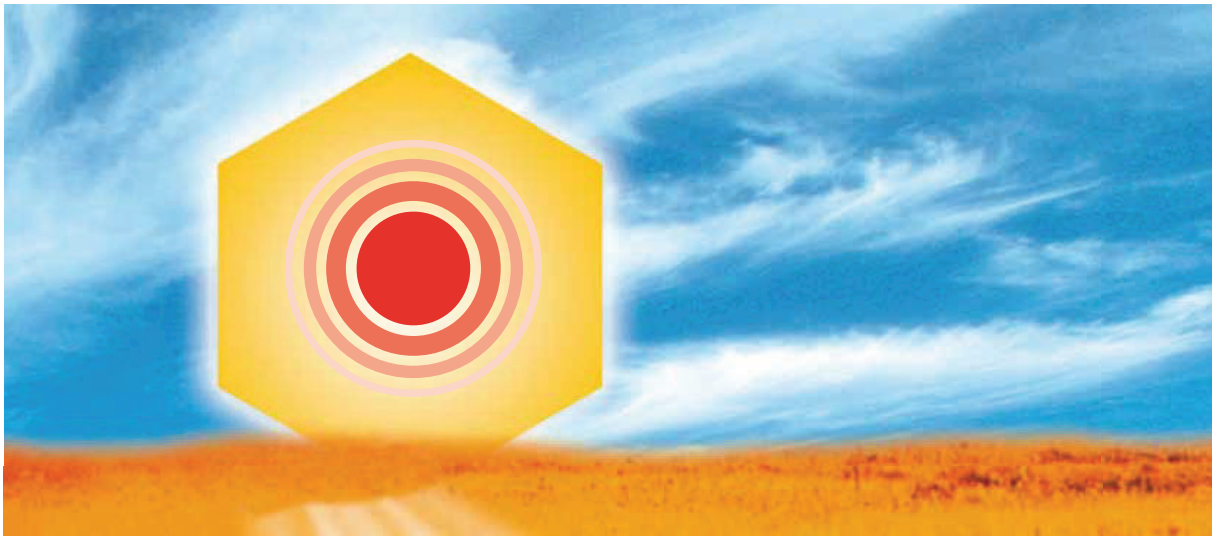
#### Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser le produit après sa date limite de péremption
- Ne pas utiliser un tube endommagé
- Ne pas utiliser un tube pour plusieurs patients (1 tube par patient)
- Refermer le tube après chaque utilisation
- Se laver les mains après chaque utilisation
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation après ouverture (3 mois)
- Ne pas utiliser des produits gras qui inhibent l'activité du pansement Revamil® : pommade, crème.
- Les plaies des patients présentant des pathologies graves (ulcères du diabétique, mal perforant, escarres) doivent être traitées sous surveillance médicale.

#### Exploitant France

Laboratoire Melibiotech sas  
Le Mogoro - 22170 Plouagat - Tél. 02 96 69 25 00  
Mail : [information@melibiotech.com](mailto:information@melibiotech.com)  
[www.melibiotech.com](http://www.melibiotech.com)

**Revamil®**  **Soins des plaies**



## Revamil® Pansements (Wound Dressing)

### Propriétés du produit

Revamil® Wound Dressing sont des pansements imprégnés de miel médicinal pur à 100%.

Par sa teneur élevée en enzymes (glucoxydase) et par son faible pH Revamil® Wound Dressing possède une activité antibactérienne puissante et de longue durée.

Par le dégagement lent de peroxyde d'hydrogène à dose physiologique 4‰, Revamil® Wound Dressing établit le débridement autolytique de la plaie des tissus fibreux et nécrotiques, stimule l'activité fibroblastique accélérant la mise en place du processus naturel de cicatrisation.

Revamil® Wound Dressing a été stérilisé aux rayons gamma et ne colle pas à la plaie.

### Indications

Plaies chirurgicales

Plaies aiguës

Brûlures 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> degré et radioinduites

### Mode d'emploi

- Application directe sur la plaie, la cicatrice ou la suture

### Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser le produit après sa date limite de péremption
- Ne pas utiliser un feuillet aluminium endommagé
- Se laver les mains après chaque utilisation
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation après ouverture (3 mois)
- Ne pas utiliser des produits gras qui inhibent l'activité du pansement Revamil® : pommade, crème.
- Les plaies des patients présentant des pathologies graves (ulcères du diabétique, mal perforant, escarres) doivent être traitées sous surveillance médicale.



Code ACL : 8714738010175  
Wound Dressing 10x20 cm  
Boîte de 5 unités



Code ACL : 8714738010175  
Wound Dressing 8x8 cm  
Boîte de 7 unités



Code ACL : 8714738010441  
Wound Dressing 5x5 cm  
Boîte de 5 unités

### Exploitant France

Laboratoire Melibiotech sas  
Le Mogoro - 22170 Plouagat - Tél. 02 96 69 25 00  
Mail : [information@melibiotech.com](mailto:information@melibiotech.com)  
[www.melibiotech.com](http://www.melibiotech.com)

Revamil®



Soins des plaies



## Revamil® Seringue monodose 2 g

### Propriétés du produit

Revamil® miel pur 100 % seringue monodose 2 g se compose de miel à usage médical pur 100%.

Par sa teneur élevée en enzymes (glucoxydase) et par son faible pH Revamil® miel pur 100 % possède une activité antibactérienne puissante et de longue durée.

Par le dégagement lent de peroxyde d'hydrogène à dose physiologique 4‰, Revamil® miel pur 100 % établit :

- le débridement autolytique de la plaie des tissus fibrineux et nécrotiques,
- stimule l'activité fibroblastique accélérant la mise en place du processus naturel de cicatrisation.

Revamil® miel pur 100 % est stérilisé aux rayons gamma.

### Indications

Plaies aiguës profondes et cavitaires

### Mode d'emploi

- Appliquer le miel directement sur la plaie jusqu'au rebord (de 2 à 5 g selon la taille)
- Soins à renouveler tous les 2 jours et couvrir la plaie avec une compresse stérile

*Plaies exsudatives : soins à renouveler tous les jours jusqu'à normalisation de l'exsudat et ensuite tous les 2 jours jusqu'à épidermisation*

⚠ En cas d'hyperbourgeonnement cesser l'application de miel et remplacer par une crème corticoïde jusqu'à épidermisation

### Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser le produit après sa date limite de péremption
- Ne pas utiliser une seringue endommagée
- Ne pas utiliser une seringue pour plusieurs patients (1 tube par patient)
- Se laver les mains après chaque utilisation
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation après ouverture (3 mois)
- Les plaies des patients présentant des pathologies graves (ulcères du diabétique, mal perforant, escarres) doivent être traitées sous surveillance médicale.



Code ACL : 8714738010045

### Exploitant France

Laboratoire Melibiotech sas  
Le Mogoro - 22170 Plouagat - Tél. 02 96 69 25 00  
Mail : [information@melibiotech.com](mailto:information@melibiotech.com)  
[www.melibiotech.com](http://www.melibiotech.com)

Revamil® 

Soins des plaies



## Revamil® Baume (25 % miel médicinal)

### Propriétés du produit

Baume Revamil® est un onguent dermoprotecteur contenant 25 % de miel médicinal pur. Par sa teneur élevée en miel, Revamil® Baume présente des propriétés cicatrisantes et antibactériennes. Revamil® Baume convient pour tous les traitements des plaies superficielles et des zones périlésionnelles des plaies chroniques. Revamil® Baume n'irrite pas la peau. Revamil® Baume est stérilisé aux rayons gamma.

### Indications

Plaies superficielles : irritations, prurit et éraflures

Petites brûlures 1<sup>er</sup> degré - coups de soleil

Plaies chroniques : zones périlésionnelles

### Mode d'emploi

- Lavage de la plaie à l'eau non stérile et au savon doux ou sérum physiologique
- Appliquer une fine couche de baume sur la surface de la plaie ou sur la peau abîmée de la zone périlésionnelle
- Faire pénétrer le baume et le couvrir éventuellement d'une compresse de gaz
- Appliquer 2 fois par jour (matin et soir) jusqu'à ce que la peau soit entièrement devenue saine

### Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser le produit après sa date limite de péremption
- Ne pas utiliser un tube endommagé
- Ne pas utiliser un tube pour plusieurs patients (1 tube par patient)
- Refermer le tube après chaque utilisation
- Se laver les mains après chaque utilisation
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation après ouverture (3 mois)



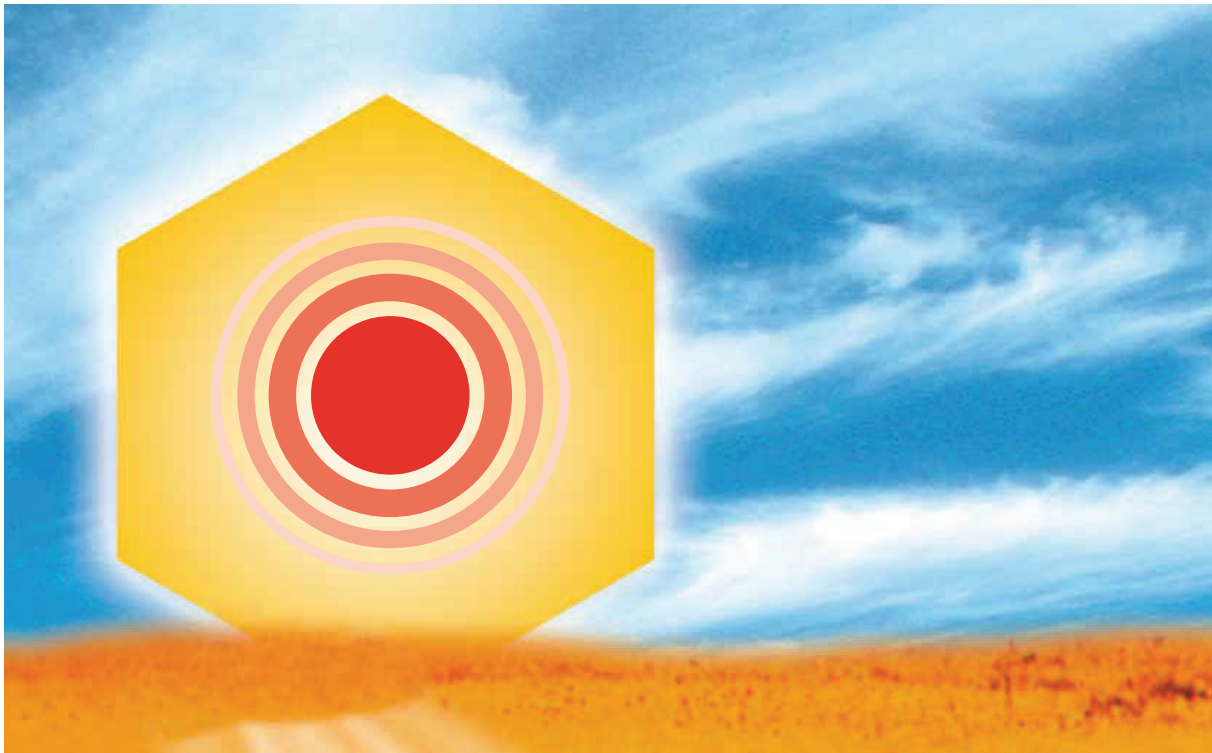
Code ACL : 8714738010243

### Exploitant France

Laboratoire Melibiotech sas  
Le Mogoro - 22170 Plouagat - Tél. 02 96 69 25 00  
Mail : [information@melibiotech.com](mailto:information@melibiotech.com)  
[www.melibiotech.com](http://www.melibiotech.com)

Revamil® 

Soins des plaies



# Revamil® Soins des plaies

## Les propriétés du miel au service de la cicatrisation

Revamil® est un miel spécifiquement élaboré pour l'usage médical  
Le miel Revamil® garantit aux praticiens :

- une activité antibactérienne constante et reproductible sur les germes pathogènes.
- une parfaite innocuité : absence de pesticides, de métaux lourds, de contamination bactérienne, de levure et de spores botuliques.
- une stabilité assurée et des contrôles physicochimiques et microbiologiques sur chaque lot fabriqué.

**Revamil®**  
Dispositif médical de type IIb







## Des protocoles étudiés pour les soins des différents types de plaies

### Plaies aiguës, chirurgicales et brûlures :

1. Plaies chirurgicales, brûlures 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> degrés et radioinduites :  
- Application directe sur la plaie du pansement Revamil®



2. Plaies cavitaires :  
- Application de miel Revamil® avec la seringue monodose au fond de la plaie



### Plaies chroniques : ulcères, escarres...

**Phase 1 :** - Nettoyer la plaie avec de l'eau du robinet ou du sérum physiologique et au savon doux.

**Phase 2 :** - Selon le type de plaie : ramollir - exciser les nécroses - éliminer le tissu fibrineux (voir tableau ci-dessous)

**Phase 3 :** - Recouvrir la plaie de miel 2 à 3 mm d'épaisseur jusqu'aux berges de la plaie  
• Plaie normale ou sèche : Appliquer une compresse de gaz ou de non tissé  
• Plaie très exsudative : Appliquer une compresse à base d'alginate  
- Maintenir les compresses avec une bande extensible (pas de pansement occlusif)

**Phase 4 :** - Soins à renouveler tous les 2 jours sauf plaies très exsudatives ou les soins se font tous les jours

Stade de départ	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Précautions
Plaies avec nécroses	Nettoyer la plaie avec de l'eau du robinet ou du sérum physiologique et au savon doux.	Ramollir puis exciser les nécroses	Application de miel 2 à 3 mm d'épaisseur jusqu'aux berges de la plaie	Renouvellement des soins tous les deux jours	ULCÈRE ARTÉRIEL Nécroses à respecter Soins sous contrôle médical
Plaies avec fibrine adhérente		Éliminer la fibrine (même très résistante) avec curette et bistouri	Application de miel 2 à 3 mm d'épaisseur jusqu'aux berges de la plaie		
Plaies exsudatives avec fibrine		Éliminer la fibrine avec curette et bistouri	Application de miel 2 à 3 mm d'épaisseur jusqu'aux berges de la plaie	Renouvellement des soins tous les jours	ULCÈRE VEINEUX Compression adaptée plaie
Plaies infectées		Éliminer la fibrine et les résidus ! Pas d'antiseptique sur la plaie	Application de miel 2 à 3 mm d'épaisseur jusqu'aux berges de la plaie	Renouvellement des soins tous les deux jours	MAL PERFORANT PLANTAIRE décharge de la plaie
Plaies en bourgeonnement ou greffe cutanée		Bien protéger le lit de la plaie (soin très doux)	Application de miel 2 à 3 mm d'épaisseur jusqu'aux berges de la plaie	Renouvellement des soins tous les deux jours	
Plaies en hyperbourgeonnement		Stopper l'application de miel et appliquer une crème corticoïde	<del>Pas d'application de miel</del>	Application 1 fois par jour de crème corticoïde pendant 6 à 7 jours	
Plaies en épidermisation		Bien protéger le lit de la plaie (site fragile)	Application de miel 2 à 3 mm d'épaisseur jusqu'aux berges de la plaie	Renouvellement des soins tous les deux jours	

PROCOLE D'UTILISATION CONSEILLE\* MELECTIS® **MELIPHARM** Laboratoires 



### Type de plaies :

L'utilisation du Melectis® se fait sur une plaie, profonde ou pas, pouvant présenter des zones atones ou nécrosées et/ ou des sites d'infections

- Brûlures du 1er et 2nd degré
- Crevasses
- Plaies traumatiques
- Escarres
- Ulcères veineux
- Dermabrasions
- Désunions post opératoires de cicatrice (cicatrisation dirigée)
- Traitements post opératoires des cavités résiduelles des sinus pilonidaux
- Cicatrices chirurgicales infectées après mise à plat

### Stade de déterersion :

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 nécrose (noires). A ce stade, réalisez une déterersion mécanique si besoin. Si la fibrine occupe moins de 50% de la surface de la plaie :

- nettoyez la plaie au sérum physiologique,
- appliquez à la fin du soin **une fine pellicule du Melectis®**, maintenue en place grâce à un tulle gras (une feuille de Jelonet ou équivalent) ou une interface siliconée (Mepilex ou équivalent), etc...
- refermez le pansement avec une compresse stérile et un morceau de bande non tissée adhésive hypoallergénique multi-extensible pour maintenir en place le pansement.

En présence de miel, le volume des exsudats peut augmenter en raison de la forte concentration en sucres dans le miel. Pour pallier à ce désagrément utilisez un pansement secondaire absorbant.

Si la plaie est cavitaire, vous pouvez utiliser une mèche d'alginate imprégnée par le Melectis® et la déposer dans la cavité afin de tapisser les parois de la plaie. La cavité ne doit pas être remplie de Melectis®.

A ce stade le pansement sera refait toutes les 24 heures.

### Stade de bourgeonnement :

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

- rincez au sérum physiologique en irrigation douce
- appliquez **une fine pellicule du Melectis®**, maintenue en place grâce à un tulle gras (une feuille de Jelonet ou équivalent) ou une interface siliconée (Mepilex ou équivalent), etc...
- refermez avec des compresses sèches et un morceau de bande non tissée adhésive hypoallergénique multi- extensible

Le pansement se fait toutes les 48 heures.

### Stade d'épithélialisation :

La plaie revêt un aspect rosé. Une rétractation de la surface de la plaie est observée. 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. A ce stade :

- rincez au sérum physiologique en irrigation uniquement
- évitez le contact direct de la compresse avec la plaie
- appliquez **Melectis® en fine couche**, si besoin tous les 3-4 jours

En fin d'épithélialisation, la plaie est laissée sans protection, à l'air libre.

\* Cette présentation est la synthèse du protocole utilisé depuis 1984 dans le service de Chirurgie viscérale et transplantations du Professeur Bernard Descottes du CHU de Limoges, co-fondateur de la société Melipharm. Plus de 3000 patients ont été traités avec ce protocole dans ce service



### Miel médical cicatrisant antimicrobien

- Contient 30 gr d'un assemblage normalisé de miels mono-floraux sélectionnés selon leurs propriétés antibactériennes
- Traité aux rayons gamma afin d'en assurer la stérilité, tout en préservant son intégrité
- Dispositif médical de classe IIB, marquage CE

### Indications

Sur plaies aiguës et chroniques telles que :

- Brûlures du 1er et 2nd degré
- Désunions post opératoires de cicatrice (cicatrisation dirigée)
- Traitement post opératoire des cavités résiduelles des sinus pilonidaux
- Cicatrices chirurgicales infectées après mise à plat
- Ulcères et escarres en phase de bourgeonnement
- Plaies traumatiques

### Propriétés

- Barrière protectrice antibactérienne (prévention et réduction de la colonisation bactérienne)
- Efficace contre un large spectre de bactéries Gram + et Gram -, y compris certaines souches résistantes aux antibiotiques (tels que les S.A.R.M. - staphylocoques résistants à la méthicilline, les E.R.V. - entérocoques résistants à la vancomycine, etc...)
- Elimine les mauvaises odeurs générées par ces microorganismes
- Favorise le débridement par autolyse des tissus nécrosés ou desquamés
- Associé à un pansement occlusif, génère un environnement humide, propice à la réparation tissulaire
- Stimule la prolifération cellulaire et la régénération des tissus de granulation

Melipharm - 1, avenue d'Ester - 87069 Limoges Cedex - Francia

Fabien Quero – Cell : +33 (0)6 81 60 15 87

fquero@melipharm.com

Fax-messagerie vocale : +33 (0)5 47 25 94 60

www.melipharm.com

Projet issu du travail du chirurgien  
**Bernard Descottes** (1943 - 2009)



## VIII. RESUME

### **Introduction**

Le miel est une substance complexe fabriquée par les abeilles à partir des nectars ou miellats butinés. Il est utilisé depuis des milliers d'années en thérapeutique. Ces dernières années, une recrudescence de l'intérêt pour le miel en médecine s'est manifestée dans les publications internationales. Nous avons souhaité connaître quelles étaient les propriétés physiologiques du miel et leurs mécanismes d'action, et évaluer si ces propriétés étaient démontrées ou non chez l'Homme.

### **Matériel et méthode**

Nous avons réalisé une revue s'articulant en 2 parties. La première traite de la composition du miel et de ses propriétés physiologiques. La seconde partie étudie l'efficacité du miel en tant que traitement chez l'Homme par l'intermédiaire d'essais contrôlés randomisés ne comportant pas de biais majeurs. Le recueil des articles a été réalisé par recherche électronique sur des bases de données et dans la littérature grise principalement.

### **Résultats**

Le miel contient de nombreux composants lui conférant des propriétés multiples. Il possède une action antimicrobienne, antioxydante, anti-inflammatoire, et antitumorale. Il stimulerait la croissance cellulaire. Chez l'Homme, il semblerait plus efficace qu'un traitement classique pour la cicatrisation des brûlures, réduirait de manière significative la toux aiguë nocturne chez l'enfant et la gravité de la mucite des patients en radiothérapie. En revanche, les effets sur les plaies, les ulcères, et les troubles métaboliques ne sont pas concluants.

### **Discussion**

Les études actuelles ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure du miel par rapport aux traitements standards de manière certaine. Cependant, au vu du grand nombre d'arguments en faveur du miel, du peu d'effets secondaires retrouvés, et de certaines situations ne disposant pas de traitement défini ou jugé comme efficace à l'heure actuelle, on peut raisonnablement utiliser le miel comme traitement, mesure hygiéno-diététique, ou mesure adjuvante selon les indications.

### **Conclusion**

Le miel est un aliment possédant de nombreuses propriétés. Les études publiées suggèrent une action bénéfique dans plusieurs pathologies, et il peut être employé dès à présent comme pansement ou prescrit per os. De nouveaux essais à la méthodologie irréprochable sont nécessaires afin de conforter son efficacité thérapeutique.

## **IX. SERMENT D'HIPPOCRATE.**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.