

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 2012

Thèse n°

**MIEL ET GELÉE ROYALE : UTILISATIONS
THÉRAPEUTIQUES DANS LE DOMAINE CUTANÉ ET
APPLICATIONS EN COSMÉTOLOGIE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juin 2012

Par

Marie-Laure RIGAL

Née le 30 janvier 1987 à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE Président et Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Francis COMBY Juge

Monsieur le Docteur Frédéric BONTÉ Juge

Madame le Docteur Sophie LAUNAY-FERRAND Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 2012

Thèse n°

**MIEL ET GELÉE ROYALE : UTILISATIONS
THÉRAPEUTIQUES DANS LE DOMAINE CUTANÉ ET
APPLICATIONS EN COSMÉTOLOGIE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juin 2012

Par

Marie-Laure RIGAL

Née le 30 janvier 1987 à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE Président et Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Francis COMBY Juge

Monsieur le Docteur Frédéric BONTÉ Juge

Madame le Docteur Sophie LAUNAY-FERRAND Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES** :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE,

Professeur de physiologie,

Faculté de Pharmacie de Limoges,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury,

Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre gentillesse,

Pour votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur Francis COMBY,

Maître de conférences en chimie thérapeutique et organique,

Faculté de Pharmacie de Limoges,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury,

Pour votre implication auprès des étudiants et votre enseignement,

Recevez mes sincères remerciements et soyez assuré de toute mon estime.

A Monsieur Frédéric BONTÉ,

Pharmacien Directeur, Responsable Communication Scientifique,

LVMH Recherche, Saint Jean de Braye,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury,

Pour votre implication auprès des étudiants,

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et pour votre aide précieuse,

Recevez mes très sincères remerciements et soyez assuré de mon profond respect.

A Madame Sophie LAUNAY-FERRAND,

Docteur en pharmacie, Limoges,

Pour l'honneur que vous me faites par votre présence dans ce jury,

Pour votre gentillesse et la confiance que vous m'avez accordée,

Pour le savoir-faire que vous m'avez transmis depuis mon entrée à la pharmacie,

Recevez mes sincères remerciements en témoignage de ma profonde reconnaissance.

**A Madame Anne LAISSUS-LECLERC,
Pharmacien, Directrice des Affaires réglementaires,
LVMH Recherche, Saint Jean de Braye,**

*Pour vos conseils avisés,
Recevez tous mes remerciements.*

**A Monsieur Yves FAUCHER,
Cadre de santé, Pharmacie centrale du CHU de Limoges,**

*Pour votre aide précieuse et le temps que vous m'avez accordé,
Recevez mes très sincères remerciements.*

A mes parents et grands-parents,

*Pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix,
Pour l'écoute que je trouve toujours auprès de vous,
Ma réussite universitaire et professionnelle est aussi la votre,
Recevez cette thèse en guise de remerciements, avec toute mon affection.*

A Delphine,

*Pour ton aide si précieuse et ton écoute,
Merci petite sœur.
Je te souhaite beaucoup de réussite pour la fin de tes études (même si je n'en doute pas).*

A Pierre,

*Pour la très haute attention que tu as apporté à cette thèse,
Pour ton aide si précieuse, ton soutien et la patience dont tu as fait preuve à mon égard,
Je t'en suis extrêmement reconnaissante,
Reçois toute mon affection.*

A tous mes amis,

Anne-Laure, Audrey, Aurélia, Aurélie, Caroline, Clara, Emilie, Lise, Marie, Pauline, Stéphanie, les collègues de BU de ces six derniers mois : Paul, Pierre-Louis, Antoine... et tous les autres rencontrés à la fac...

Les bibiches resteront pour moi inoubliables tout comme ces six années d'études !!!

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I : LA PEAU	13
1. Structure et physiologie de la peau	15
1.1. L'épiderme.....	15
1.2. La jonction dermo-épidermique	27
1.3. Le derme	28
1.4. L'hypoderme	31
1.5. La vascularisation et l'innervation cutanées.....	32
1.6. Les annexes cutanées.....	34
2. Les grandes fonctions de la peau	36
2.1. Protection mécanique.....	36
2.2. Fonction barrière.....	37
2.3. Protection antimicrobienne et système immunitaire cutané	37
2.4. Photoprotection.....	38
2.5. Fonction de thermorégulation.....	39
2.6. Fonction sensorielle	39
2.7. Fonction d'auto-renouvellement.....	40
2.8. Fonctions métaboliques	40
2.9. Fonctions socioculturelles	40
3. Les mécanismes de réparation tissulaire	41
3.1. La phase vasculaire et inflammatoire	41
3.2. La phase de réparation tissulaire.....	44
3.3. La maturation et le remodelage	46
CHAPITRE II : MIEL ET GELEE ROYALE, DEUX TRESORS DE LA RUCHE.....	47
1. Le miel	48
1.1. Définition.....	48
1.2. Elaboration du miel	49

1.3.	Composition chimique du miel.....	49
1.4.	Les différents types de miels	51
2.	La gelée royale	52
2.1.	Définition.....	52
2.2.	Elaboration de la gelée royale.....	53
2.3.	Composition chimique de la gelée royale.....	54
2.4.	Origine de la gelée royale	56
3.	Propriétés du miel et de la gelée royale pertinentes pour une utilisation au niveau cutané.....	56
3.1.	Propriétés cicatrisantes	56
3.2.	Propriétés antibactériennes	62
3.3.	Propriétés antioxydantes	66
3.4.	Propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.....	68
3.5.	Autres Propriétés	68
4.	Réglementation des produits de la ruche	69
4.1.	L'étiquetage	69
4.2.	Analyse des particules végétales, typification et origine.....	70
4.3.	Évaluation de la qualité et de l'adultération des produits de la ruche	71
4.4.	Présence d'éventuelles contaminations toxiques.....	74
4.5.	Charte de qualité.....	74

CHAPITRE III : REGLEMENTATION DES PRODUITS COSMETIQUES ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX..... 76

1.	Les produits cosmétiques	77
1.1.	Définition.....	77
1.2.	Réglementation européenne.....	78
1.3.	Un point sur les réglementations cosmétiques dans les principaux pays tiers	80
1.4.	Publicité et produit cosmétique	83
1.5.	Règlement communautaire sur la gestion des substances chimiques : REACH	84
1.6.	La cosmétovigilance	85
2.	Les dispositifs médicaux.....	86
2.1.	Définition.....	86
2.2.	Classification des dispositifs médicaux	86

2.3.	Réglementation des dispositifs médicaux.....	88
2.4.	Marquage Communauté Européenne (CE).....	88
2.5.	La matériovigilance	89

**CHAPITRE IV : UTILISATIONS DU MIEL ET DE LA GELEE ROYALE DANS LE
DOMAINE CUTANE** 90

1.	Utilisations thérapeutiques du miel et de la gelée royale.....	91
1.1.	Utilisation du miel comme agent cicatrisant : l'expérience du CHU de Limoges	91
1.2.	Autres utilisations du miel.....	93
1.3.	« Cahier des charges » du miel à usage thérapeutique	94
1.4.	Protocole de soin utilisant le miel au CHU de Limoges.....	96
1.5.	Action du miel sur les différentes phases de la cicatrisation	97
1.6.	Effets indésirables et contre-indications de l'utilisation du miel.....	99
1.7.	Dispositifs médicaux à base de miel commercialisés en France	99
1.8.	Autres produits contenant du miel commercialisés en France	111
1.9.	Autres dispositifs médicaux à base de miel disponibles en Europe	112
1.10.	Intérêts et inconvénients des dispositifs médicaux à base de miel	113
1.11.	Utilisation de la gelée royale dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique	114
2.	Applications du miel et de la gelée royale en cosmétologie	115
2.1.	Intérêts du miel et de la gelée royale dans les produits cosmétiques.....	115
2.2.	Action du miel et de la gelée royale sur les effets du vieillissement cutané	116
2.3.	Autres exemples de produits cosmétiques à base de miel et de gelée royale	120
2.4.	Autres produits de la ruche utilisés en cosmétologie.....	121

CONCLUSION 125

ANNEXES 127

BIBLIOGRAPHIE..... 136

TABLE DES FIGURES 154

TABLE DES TABLEAUX..... 155

SERMENT DE GALIEN 156

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQSIQ : Administration for Quality Supervision, Inspection & Quarantine of the People's Republic of China

ARPP : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité

CE : Communauté Européenne

CIR : Cosmetic Ingredient Review

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CSP : Code de la Santé Publique

CTFA : Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes

DGCIS : Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services

DGS : Direction Générale de la Santé

DM : Dispositifs Médicaux

ECHA : European Chemical Agency

EGF : Epidermal Growth Factor

ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine

FACIT : Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple helices

FDA : Food and Drug Administration

FD&C ACT : Food, Drug, and Cosmetic Act

bFGF : basic Fibroblast Growth Factor

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

HAS : Haute Autorité de Santé

HMF : Hydroxyméthylfurfural

IGF 1 : Insulin Growth Factor 1

IL : Interleukine

INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

KGF : Keratinocyte Growth Factor

LVMH : Moët Hennessy-Louis Vuitton
MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare
MMP-9 : Matrix Metalloproteinase-9
MoH : Ministry of Health
MRJP : Major Royal Jelly Proteins
NO : Monoxide d'azote
OTC : Over The Counter
PAL : Pharmaceutical Affairs Law of Japan
PCPC : Personal Care Products Council
PDGF : Platelet-Derivated Growth Factor
PF-4 : Platelet Factor-4
REACH : Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
SARM : Staphylocoques Résistants à la Méthicilline
SFDA : State Food and Drug Administration
SUE : Serious Underisable Effects
TGF- α : Transforming Growth Factor α
TGF- β : Transforming Growth Factor β
TNF- α : Tumor Necrosis Factor α
UFC : Unités Formant Colonie
UV : Ultraviolets
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

L'abeille est un insecte fascinant (Figure 1), capable d'élaborer des produits extrêmement complexes. Véritable alchimiste, elle est notamment à l'origine du miel et de la gelée royale. Dès l'antiquité, les Egyptiens, les Grecs et les Romains connaissaient déjà les vertus curatives des produits de la ruche. En effet, le miel était utilisé dans le traitement des contusions, des otites, des plaies ou encore de certaines affections oculaires ou intestinales. Il servait également à embaumer les corps, avec la cire et la propolis, pour une meilleure conservation. Les Egyptiennes et les Romaines se servaient aussi du miel comme produit de beauté et prenaient des bains de lait et de miel pour prendre soin de leur peau. D'autre part, les Grecs étaient persuadés que l'ambrosie, nourriture qui conférait l'immortalité aux dieux de l'Olympe, était en partie composée de gelée royale : on lui attribuait donc également le pouvoir d'assurer la longévité.

Récemment, les utilisations du miel et de la gelée royale se sont développées grâce à de nombreuses études scientifiques qui leur ont redonnés, tout comme aux autres produits de la ruche, la juste place que les anciens leur avaient attribuée. De plus, les thérapeutiques dites naturelles suscitent un regain d'intérêt pour ces produits ; c'est ainsi que l'apithérapie, définie comme étant « la médecine par les abeilles », a connu un essor considérable ces dernières années.

Les propriétés du miel et de la gelée royale sont nombreuses et certaines sont particulièrement intéressantes pour une utilisation au niveau cutané. La peau est un organe vital dont l'intégrité est nécessaire à la vie. D'autre part, comme elle a aussi un rôle social puisqu'elle est le siège de l'apparence, l'Homme lui a depuis toujours attaché beaucoup d'importance, déployant des trésors d'ingéniosité pour donner à cette première parure un éclat maximum. Dans notre société actuelle, les cosmétiques sont ainsi devenus des produits de grande consommation.

Dans ce document, nous présenterons dans un premier chapitre la structure et les grandes fonctions de la peau, ainsi que les mécanismes de réparation tissulaire. Dans un

second chapitre, nous étudierons l'élaboration du miel et de la gelée royale par les abeilles, leur composition et leurs propriétés pertinentes pour une utilisation au niveau cutané. Dans un troisième chapitre, nous aborderons de façon succincte les aspects réglementaires des produits cosmétiques et des dispositifs médicaux, avant de détailler, dans un quatrième chapitre, les utilisations thérapeutiques dans le domaine cutané du miel et de la gelée royale, et leurs applications en cosmétologie.



Figure 1 : Une abeille ouvrière butinant une fleur ([www.fr.wikipedia.org/wiki/Apis_\(genre\)](http://www.fr.wikipedia.org/wiki/Apis_(genre))).

CHAPITRE I :

LA PEAU

La peau, véritable barrière entre l'organisme et le milieu extérieur, pèse environ 4,5 kg et représente une surface de 1,8 m² chez un adulte (Agache *et al.*, 2000 ; Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Bien plus qu'une simple enveloppe qui recouvre notre corps, il s'agit d'un organe de revêtement aux fonctions multiples, ayant une architecture complexe (Figure 2). Sur un plan structural, la peau est constituée de quatre couches superposées, que nous présenterons dans ce chapitre :

- l'épiderme, tissu le plus externe ;
- la jonction dermo-épidermique, qui sépare l'épiderme du derme ;
- le derme, tissu intermédiaire ;
- l'hypoderme, tissu le plus profond.

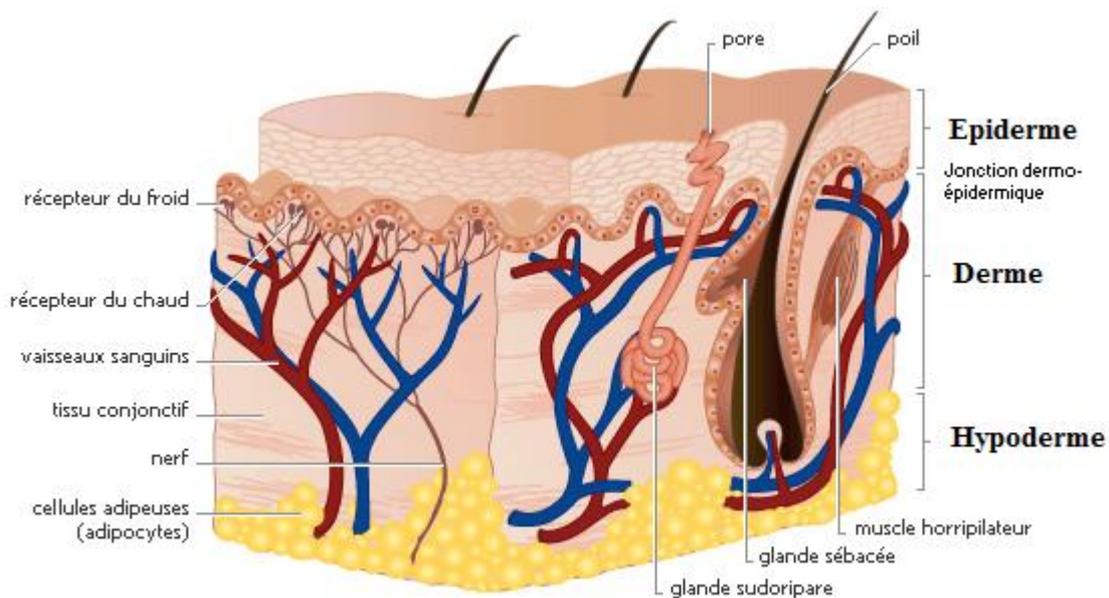


Figure 2 : Structure de la peau, vue en coupe (www.labmecas.uqam.ca).

1. Structure et physiologie de la peau

1.1. L'épiderme

L'épiderme (du grec *epi*, dessus et *derma*, la peau) est un épithélium de revêtement ayant comme principale fonction la protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Il s'agit précisément d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé qui n'est pas, comme tous les épithéliums, vascularisé. Il est pavimenteux car les cellules de sa couche superficielle sont plates, stratifié car il est constitué de plusieurs couches cellulaires et kératinisé car il synthétise une protéine particulière, la kératine (Melissopoulos et Levacher, 1998).

Son épaisseur est comprise entre 0,05 et 1,5 mm et varie d'une région à l'autre du corps, mais aussi en fonction de l'âge, du type de peau et du sexe de l'individu. En effet, l'épaisseur de l'épiderme diminue avec l'âge et sera plus fine chez la femme et les sujets à peau blanche que chez l'homme et les sujets à peau foncée.

L'épiderme est constitué de cinq couches cellulaires principales dans lesquelles on trouve quatre types de cellules : 80 à 90 % sont des kératinocytes et les 10 à 20 % de cellules restantes comprennent les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel qui viennent toutes s'insérer entre les kératinocytes (Dubus et Vergier, 2000).

1.1.1. Les kératinocytes et la kératinisation épidermique

Les kératinocytes (du grec *kéras*, corne) sont des cellules épithéliales d'origine ectoblastique, subissant une différenciation particulière, la kératinisation, au cours de laquelle il y a production de kératine. Cette protéine fibreuse, insoluble dans l'eau, confère à l'épiderme sa fonction de protection (Melissopoulos et Levacher, 1998).

Les kératinocytes naissent tous au niveau de la couche la plus profonde de l'épiderme (la couche basale) puis migrent vers la surface en même temps qu'ils se différencient, durant 21 à 28 jours en moyenne. Cette durée peut varier en fonction des conditions physiopathologiques (Dubois, 2007 ; Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Les kératinocytes se répartissent en cinq couches superposées (Figure 3), marquant leur évolution morphologique. On distingue :

- la couche basale ou couche germinative (*stratum germinatum*) qui est la couche la plus profonde de l'épiderme, en contact avec la jonction dermo-épidermique ;
- la couche du corps muqueux de Malpighi ou couche épineuse (*stratum spinosum*) ;
- la couche granuleuse (*stratum granulosum*) ;
- la couche claire (*stratum lucidum*) ;
- la couche cornée (*stratum corneum*) (Cribier et Grosshans, 2002 ; Melissopoulos et Levacher, 1998).

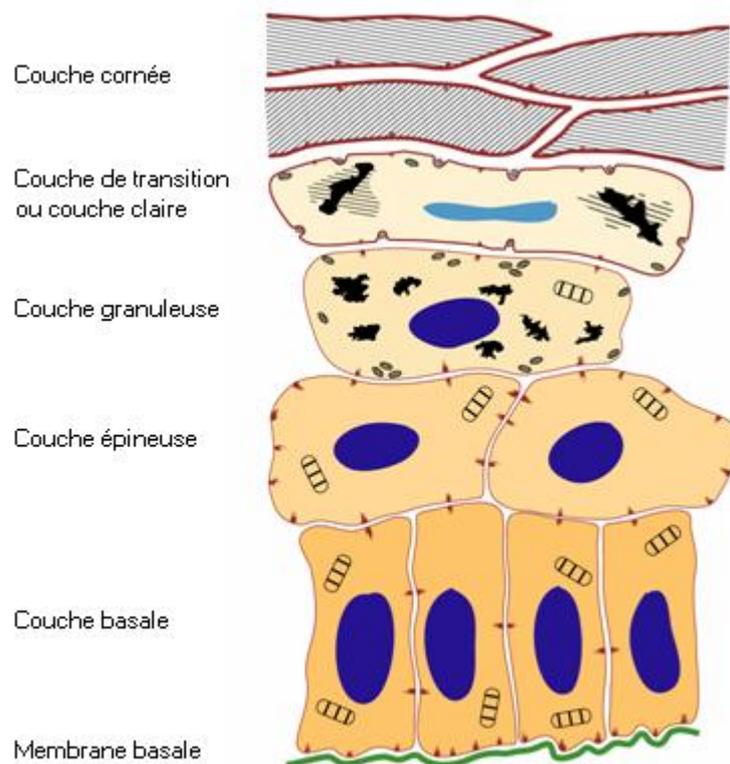


Figure 3 : Schéma représentant les différentes couches cellulaires de l'épiderme (www.archimede.bibl.ulaval.ca).

1.1.1.1. La couche basale

Les kératinocytes de la couche basale ou cellules germinatives forment une couche monocellulaire de cellules cylindriques ou cubiques, implantées perpendiculairement à la membrane basale sous-jacente. Ils possèdent un noyau dense, ovalaire ou allongé, et ont une disposition dite en « palissade », du fait de leur alignement régulier (Cribier et Grosshans, 2002). Leur cytoplasme est riche en organites cellulaires et contient des grains de mélanine appelés mélanosomes qui sont synthétisés par les mélanocytes voisins, et qui migrent ensuite dans les kératinocytes pour se concentrer autour de leur noyau et protéger l'acide désoxyribonucléique (ADN) de l'action des rayons ultraviolets (UV). Les mélanosomes de stades IV sont phagocytés par les kératinocytes pour disparaître progressivement de leur cytoplasme dans les couches supérieures de l'épiderme (Melissopoulos et Levacher, 1998).

Les kératinocytes basaux sont caractérisés par la présence de tonofilaments ou filaments intermédiaires dans leur cytosquelette, regroupés en faisceaux (les tonofibrilles) et constitués de molécules de kératine. Ces tonofilaments viennent se fixer sur deux structures d'attache spécifiques : les hémidesmosomes et les desmosomes. Les hémidesmosomes permettent l'ancrage des kératinocytes à la membrane basale et sont uniquement présents dans cette couche. Les desmosomes sont des systèmes de jonction intercellulaire spécifiques qui accrochent les kératinocytes entre eux, assurant ainsi leur cohésion (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Il existe trois autres types de jonction non spécifiques, les jonctions adhérentes ou « macula adhaerens », les jonctions communicantes ou « gap junctions » et les jonctions serrées ou « tight junctions ». Ces différentes jonctions cellulaires jouent un rôle essentiel dans la cohésion épidermique, notamment les desmosomes qui confèrent à l'épiderme ses propriétés biomécaniques d'élasticité et de grande résistance, et qui interviennent dans les fonctions de communication intercellulaire (Haftek, 2010).

La couche basale est un compartiment germinatif ou prolifératif, qui assure le renouvellement constant de l'épiderme par division mitotique. En effet, dans cette couche, un certain pourcentage de kératinocytes présente des propriétés de cellules souches : ces kératinocytes se divisent pour donner naissance à deux cellules filles, l'une pourra se diviser en donnant des cellules qui migreront éventuellement vers la couche épineuse en commençant leur différenciation, alors que l'autre restera sur place en conservant ses propriétés de cellules souches. Dans certains processus pathologiques comme le psoriasis, une majoration de cette

activité mitotique est à l'origine de l'hyperplasie de l'épiderme (Cribier et Grosshans, 2002 ; Dubus et Vergier, 2000).

1.1.1.2. La couche du corps muqueux de Malpighi

Les kératinocytes de la couche du corps muqueux de Malpighi sont disposés en cinq ou six couches. Ils sont volumineux, de forme polyédrique dans les couches profondes mais ont tendance à s'aplatir dans les régions les plus superficielles. Ces cellules contiennent un gros noyau vésiculeux et clair possédant souvent deux nucléoles ainsi que des ribosomes impliqués dans la synthèse de kératine (Melissopoulos et Levacher, 1998).

La couche épineuse se caractérise par :

- de nombreux tonofilaments dans le cytoplasme des kératinocytes ;
- de nombreux desmosomes reliant les kératinocytes entre eux, donnant aux cellules une allure épineuse ;
- des mélanosomes de stade IV en quantité variable suivant le phototype des individus et l'exposition solaire reçue (<http://www.histo-moleculaire.com/accueil.htm>).

Les tonofilaments et les desmosomes sont présents en quantité bien plus importante que dans la couche basale.

Les desmosomes présentent une structure complexe de nombreuses protéines (figure ci-dessous), notamment, des glycoprotéines transmembranaires (desmoglénines et desmocollines), qui appartiennent à la famille des cadhérine, des desmoplakines, et la cornéodesmosine cytoplasmique dans les cellules supérieures de la couche épineuse puis extracellulaire dans les desmosomes de la couche granuleuse et qui persiste dans les cornéodesmosomes (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005) (Figure 4). Toutes anomalies structurales survenant dans la constitution des desmosomes engendrent une perte de cohésion entre les kératinocytes, provoquant des dermatoses bulleuses congénitales ou auto-immunes caractérisées par la formation de bulles cutanées intraépidermiques (Melissopoulos et Levacher, 1998).

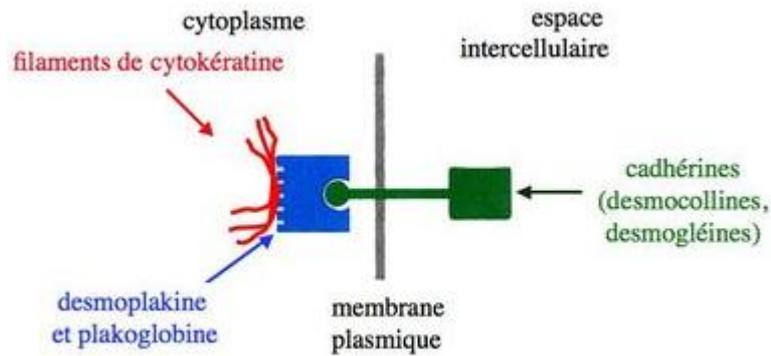


Figure 4 : Structure moléculaire des desmosomes (www.histoblog.viabloga.com).

1.1.1.3. La couche granuleuse

La couche granuleuse est formée en moyenne de trois couches de kératinocytes aplatis et disposés parallèlement à la surface cutanée. Ces cellules possèdent un noyau ovale et dense qui commence à dégénérer. Dans le cytoplasme, les organites se raréfient également et deux nouvelles structures caractéristiques et spécifiques de cette couche apparaissent au sein des tonofilaments. Il s'agit des kératohyalines et des kératinosomes.

Les kératohyalines sont des granulations volumineuses et basophiles, dépourvues de membrane externe et intimement associées aux trousseaux de filaments de kératine. Elles apparaissent sous forme de granules, regroupées en amas de forme étoilée. La molécule constituant ces granulations est la profilaggrine qui, dans la couche cornée, se transforme en filaggrine pour constituer la matrice cytoplasmique des cornéocytes (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005), (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>).

Les kératinosomes, aussi appelés corps d'Odland, sont des granulations de plus petite taille, ovales, entourées d'une membrane et présentant un aspect lamellaire. Prenant naissance dans l'appareil de Golgi des cellules de la couche granuleuse, elles contiennent une substance qu'elles déversent par exocytose dans les espaces intercellulaires. Cette substance est constituée de lipides qui vont jouer un rôle de ciment intercellulaire pour consolider, avec les desmosomes, les adhésions cellulaires (Melissopoulos et Levacher, 1998), (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>).

1.1.1.4. La couche claire

Les cellules de la couche claire sont des cellules de transition, entre les cellules granuleuses et les cellules cornées. Elles subissent des modifications morphologiques durant lesquelles elles perdent beaucoup d'eau, leur noyau et une grande partie de leurs organites cytoplasmiques ; au contraire, les filaments de kératine persistent et constituent environ 80 % du contenu de la cellule cornée. Il s'agit de cellules d'aspect homogène, brillantes, claires et aplaties.

Cette couche n'est cependant pas toujours visible puisqu'elle n'existe qu'au niveau des peaux très épaisses, notamment dans la paume des mains et des pieds (Cribier et Grosshans, 2002).

1.1.1.5. La couche cornée

La couche cornée marque le terme de la différenciation épidermique. En effet, elle constitue la couche la plus superficielle de l'épiderme et possède, selon la région du corps, de quatre à vingt couches de cellules aplaties et totalement kératinisées.

Les kératinocytes deviennent des cornéocytes dont le noyau a complètement disparu, de même que les organites cytoplasmiques et les grains de kératohyaline. Les filaments de kératine sont très nombreux et les membranes cytoplasmiques deviennent denses et épaisses. Les espaces intercellulaires sont riches en lipides qui assurent la cohésion des cellules et confèrent à la couche cornée ses propriétés hydrophobes (Bonté, 1999).

La couche cornée est elle-même subdivisée en deux sous-couches :

- La couche compacte ou *stratum compactum* qui fait suite à la couche granuleuse et qui assure la fonction barrière de l'épiderme. Les desmosomes sont remplacés par les cornéodesmosomes, structures simplifiées, constituées principalement de cornéodesmosine, qui continuent à assurer une faible adhérence entre les cornéocytes (Melissopoulos et Levacher, 1998).
- La couche desquamante ou *stratum disjonctum* qui se trouve en surface. C'est à ce stade que le cytoplasme des cornéocytes devient floconneux et que le ciment intercellulaire et les cornéodesmosomes sont lysés, pour aboutir à la desquamation des cellules cornées (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

La couche cornée compacte joue donc un rôle important dans la fonction barrière de la peau. D'une part, elle limite la perte hydrique, et d'autre part, elle élimine les pathogènes présents à sa surface grâce au processus de desquamation. De plus, elle assure la résistance mécanique de l'épiderme grâce à différentes structures qui garantissent la cohésion des cellules.

1.1.1.6. Les molécules caractéristiques de la différenciation épidermique

Molécules du cytosquelette :

Les kératines sont des protéines fibreuses qui constituent les filaments intermédiaires du cytosquelette des kératinocytes. Elles sont synthétisées tout au long du processus de différenciation, durant lequel de nombreuses modifications interviennent, déterminant ainsi leur structure et leurs propriétés qui diffèrent selon la couche épidermique.

Il existe 20 formes distinctes de kératine au sein de l'épiderme. Elles se divisent en deux groupes : les kératines acides (K1 à K8) et les kératines basiques (K9 à K20). Les kératines K5 et K14 sont les principales protéines du cytosquelette des kératinocytes de la couche basale tandis que les kératinocytes de la couche épineuse contiennent les kératines K1 et K10. La couche granuleuse renferme la kératine K2. Les kératines K6, K16 et K17 confèrent une certaine plasticité aux kératinocytes. La densification des faisceaux de kératine s'intensifie tout au long de la migration des kératinocytes vers la couche cornée pour envahir la totalité du cytoplasme des cornéocytes.

Les kératines ont un rôle primordial dans la cohésion et la résistance élastique de l'épiderme.

La filaggrine permet l'agrégation des filaments de kératine en paquets serrés et la formation de la matrice cytoplasmique des cornéocytes. Les kératinocytes peuvent synthétiser d'autres molécules de la même famille que la filaggrine, il s'agit de la filaggrine-2, l'ifapsoriasine, la hornerine et la cornuline. Toutes ces molécules peuvent être protéolysées générant notamment des acides aminés hydrophiles qui font partie, avec d'autres produits issus de la protéolyse, des facteurs hydratant naturels NMF pour Natural Moisturizing Factor de la peau et qui assurent l'hydratation de la couche cornée en surface ; ces molécules participent aussi à la résistance élastique de la couche cornée (Hafték, 2010).

Molécules de l'enveloppe cornée :

L'enveloppe cellulaire des cornéocytes est constituée d'une vingtaine de protéines solidement liées entre elles, formant une coque protéique d'une grande résistance. Ce sont notamment des enzymes et les transglutaminases 1 et 3 qui assurent les liaisons covalentes (ponts di-sulfures et liaisons γ -glutamyl- ϵ -lysine) entre les protéines. Leur sécrétion est régulée notamment par les rétinoïdes et les hormones stéroïdiennes, ainsi que par certains facteurs de croissance influençant la différenciation cellulaire (Haftek, 2010).

Les molécules les plus importantes sont la loricrine et l'involucrine. La première représente 70 % des molécules de l'enveloppe cornée (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005). Elle est riche en glycine, sérine et cystéine ce qui la rend insoluble. L'involucrine, riche en glutamines et lysines, représente 2 % des molécules de l'enveloppe cornée (Haftek, 2010 ; Prost-Squarcioni *et al.*, 2005). Les autres éléments constitutifs de l'enveloppe cornée sont l'élafine, les small proline rich proteins SPRs (SPR1, SPR2, SPR3), la cystatine α , la filaggrine, des filaments intermédiaires de kératine, l'envoplakine, et les desmoplakines (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Molécules présentes dans le milieu extracellulaire :

Les lipides intercornéocytaires consolident la cohésion cellulaire et constituent une barrière imperméable. Ils sont organisés en couches parallèles aux membranes cellulaires avec une alternance de bandes claires et sombres, correspondant aux zones lipophiles et hydrophiles. Provenant des kératinosomes de la couche granuleuse, ils subissent des transformations sous l'action des lipases, la sphingomyélinase et la phospholipase A2, qui sont des enzymes de restructuration.

Le ciment intercornéocytaires est composé en moyenne :

- de 45 à 50 % de céramides ou sphingolipides ;
- de 25 % de stérols (principalement le cholestérol) ;
- de 10 à 15 % d'acides gras libres (à longue chaîne) ;
- de 5 % d'autres lipides (phospholipides).

Le milieu extracellulaire contient également des protéoglycannes formés d'un corps protéique lié à une ou plusieurs chaînes polysaccharidiques appelées glycosaminoglycannes, telles que l'héparane-sulfate, le chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate et le kératane-sulfate. Les protéoglycannes participent à l'hydratation de l'épiderme en captant les molécules d'eau avec leurs longues chaînes polysaccharidiques. Ils retiennent puis stockent les facteurs de croissance, jouent le rôle de filtre ionique, organisent la matrice extracellulaire et protègent les protéines d'une dégradation prématurée. L'acide hyaluronique ou hyaluronane, glycosaminoglycane présent en grande quantité dans l'épiderme, intervient dans la prolifération cellulaire, la différenciation épidermique, et la migration des kératinocytes au cours de la réépithélialisation observée après lésion cutanée (Hafttek, 2010).

Pour conclure, les kératinocytes assurent donc trois grandes fonctions, grâce à différentes structures morphologiques caractéristiques de chaque étape de leur différenciation :

- Ils assurent la cohésion de l'épiderme grâce à leur cytosquelette et aux systèmes d'adhésion qu'ils établissent entre eux (desmosomes) et avec la matrice extracellulaire (hémidesmosomes).
- Ils forment une barrière entre les milieux extérieur et intérieur au niveau de la couche cornée.
- Ils protègent l'organisme des radiations lumineuses grâce aux mélanosomes de stade IV sécrétés par les mélanocytes et qu'ils ont phagocytés (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005), (<http://www.histo-moleculaire.com/accueil.htm>).

1.1.2. Les mélanocytes et la mélanogenèse

Les mélanocytes (du grec *melas*, noir, et *kutos*, cellule) constituent la deuxième population cellulaire de l'épiderme. Ils dérivent de précurseurs embryologiques, les mélanoblastes, qui entre la huitième et la quatorzième semaine de vie fœtale migrent depuis les crêtes neurales vers l'épiderme. Ils sont localisés dans la couche germinative ; plus précisément, ils reposent sur la membrane basale de la jonction dermo-épidermique et sont intercalés entre les kératinocytes. Ils sont également présents dans le follicule pileux et au

niveau de l'œil (choroïde et iris). Leur répartition n'est cependant pas homogène ; en effet, ils sont davantage présents au niveau du visage, du cuir chevelu et des zones génitales (Melissopoulos et Levacher, 1998).

Les mélanocytes sont des cellules claires, volumineuses, avec un petit noyau rond et dense. Ils sont constitués de nombreux prolongements cytoplasmiques, appelés dendrites, qui s'étendent entre les kératinocytes voisins et ceux des couches suprabasales.

La principale fonction des mélanocytes est la synthèse de mélanine : phéomélanine et eumélanine, dans des organites spécialisés intracytoplasmiques, les mélanosomes. Ce processus de synthèse et de distribution de la mélanine correspond à la mélanogénèse. Les mélanines ont deux rôles : elles assurent la photoprotection et déterminent la couleur de la peau. Les phéomélanines, pigments jaunes-rouges, et les eumélanines, pigments brun-noirs, sont présentes en quantité variable selon le phototype cutané des individus (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Chaque mélanocyte, grâce à ses expansions cytoplasmiques, rentre en relation avec environ 36 kératinocytes pour former une « unité de mélanisation ». Les mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites pour être transférés aux kératinocytes par phagocytose où ils se regroupent autour du noyau (Passeron *et al.*, 2005). C'est à ce niveau que les eumélanines jouent leur rôle photoprotecteur en absorbant les rayonnements UV qui n'ont pas été réfléchis à la surface de la peau ; au contraire, les phéomélanines sont carcinogènes sous l'action des radiations lumineuses. Elles évitent ainsi l'atteinte des organites vitaux de la cellule, notamment le noyau où les rayons UV peuvent produire des lésions sur l'ADN. De plus, elles neutralisent les radicaux libres formés sous l'action des rayonnements (Agache *et al.*, 2000 ; Melissopoulos et Levacher, 1998).

1.1.3. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont issues des cellules souches hématopoïétiques et se localisent préférentiellement au niveau de la couche épineuse de l'épiderme. Il s'agit de cellules claires, à noyau encoché, possédant de longs prolongements cytoplasmiques qui s'intercalent entre les kératinocytes voisins et des organites cytoplasmiques appelés granules de Birbeck (Melissopoulos et Levacher, 1998).

Les cellules de Langerhans ont un rôle immunitaire au sein de l'épiderme. Ce sont des cellules mobiles qui captent les antigènes exogènes par phagocytose puis migrent vers les ganglions lymphatiques. C'est alors qu'elles présentent les antigènes, sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), aux lymphocytes T. Il en découle une réponse immune spécifique (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

1.1.4. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel proviennent des cellules souches de l'épiderme fœtal et sont situées dans la couche basale, de façon plus abondante au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles sont situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Il s'agit de cellules ovales, avec un gros noyau, et qui possèdent de courtes expansions cytoplasmiques appelées microvillosités. Leur cytoplasme contient des granules neurosécrétoires et des filaments de kératine en faible quantité, qui s'insèrent sur les desmosomes établis avec les kératinocytes voisins (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Ce sont des cellules neuro-épithéliales qui ont deux fonctions : elles sont sensorielles et neuro-sécrétrices. D'une part, elles jouent un rôle de mécanorécepteur en transmettant aux terminaisons nerveuses les vibrations qu'elles détectent au sein de l'épiderme et, d'autre part, elles synthétisent des neuropeptides et divers médiateurs, qui peuvent être relargués sous l'effet d'une stimulation (Melissopoulos et Levacher, 1998).

1.1.5. Le film cutané de surface

Le film cutané de surface participe à la fonction principale de l'épiderme, la fonction barrière. Il est constitué des cellules cornées desquamantes et du film hydrolipidique qui est une émulsion eau dans huile.

La phase aqueuse est constituée de sueur qui contient 99 % d'eau, 0,5 % de substances minérales (chlorure de sodium, chlorure de potassium, calcium, ions phosphates, magnésium, fer, cuivre...) et 0,5 % de substances organiques, représentées par des composés azotés (urée, ammoniacque, acides aminés, acide urique, créatinine) et des métabolites du glucose (acide lactique et acide pyruvique). La fraction hydrosoluble du film cutané de surface est

responsable du pH acide de la peau, compris entre 5 et 6. Ce sont les acides aminés et les acides lactiques et pyruviques qui en seraient responsables.

La phase lipidique est constituée de sébum contenant des triglycérides, des cires, du squalène et du cholestérol, ainsi que des lipides élaborés par les cellules épidermiques.

Ainsi, le film cutané de surface joue un rôle de protection contre la pénétration des substances étrangères et contre les agressions chimiques. De part sa composition acide et riche en lipides, il prévient la croissance des germes pathogènes en préservant la flore naturelle. Il maintient également l'hydratation cutanée en empêchant l'évaporation, et véhicule l'odeur propre à chaque individu (Melissopoulos et Levacher, 1998).

1.1.6. La flore cutanée

La flore cutanée comprend l'ensemble des micro-organismes qui colonisent la surface de la peau. Elle est constituée de deux flores : l'une résidant naturellement sur la peau, alors que l'autre est transitoire puisqu'elle est constituée de micro-organismes qui ont une survie faible et temporaire dans des conditions physiologiques normales. La flore cutanée résidente se localise au niveau du *stratum disjunctum* de la couche cornée, ou au niveau du follicule pileux. Les zones à forte teneur en sueur ou en sébum sont des endroits privilégiés pour les micro-organismes, qui y trouvent l'eau et les nutriments nécessaires à leur bon développement (Melissopoulos et Levacher, 1998).

La flore cutanée résidente est composée de différents micro-organismes saprophytes :

- des bactéries : les corynébactéries, les propionibactéries, les *Staphylococcus epidermidis*, les streptocoques α -hémolytiques, les bactéries Gram négatifs du genre *Acinetobacter* ;
- les levures lipophiles du genre *Malassezia* ;
- les parasites de la famille des acariens (*Demodex*) ;
- les virus (famille des papillomavirus).

La flore cutanée transitoire est quant à elle constituée de germes pathogènes apparus suite à une contamination. Ces germes sont principalement des bactéries de la famille des *Staphylococcus aureus*, *Streptocoques*, *Bacillus*, *Neisseiria*, *Pseudomonas* et des levures (*Candida albicans*).

Il existe une vraie compétition entre les micro-organismes résidents et les germes pathogènes, permettant une protection partielle contre ces derniers. Il est donc nécessaire de

conserver une flore cutanée résidente en bon état pour éviter le développement de germes contaminants (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

1.2. La jonction dermo-épidermique

Il s'agit d'une membrane basale séparant l'épiderme du derme, et permettant des échanges entre ces deux tissus. Cette mince couche extracellulaire vient épouser la forme des papilles dermiques qui s'enfoncent dans l'épiderme, ce qui lui donne un aspect ondulé (Melissopoulos et Levacher, 1998).

Sa structure est complexe et comprend, de l'épiderme vers le derme, différentes couches visibles en microscopie électronique : la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme, la *lamina lucida* (zone claire aux électrons) et la *lamina densa* (zone dense aux électrons). La jonction dermo-épidermique est fixée dans sa partie supérieure à l'épiderme et dans sa partie inférieure au derme, par des complexes d'ancrage qui comprennent chacun : un hémidesmosome, des filaments d'ancrage, un épaissement de la *lamina densa*, des fibrilles d'ancrage constituées de collagène VII et des plaques d'ancrages dermiques (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Les constituants spécifiques de la membrane basale sont le collagène de type IV, qui confère stabilité et rigidité à la lame basale, des glycoprotéines telles que la laminine-5, la laminine-6 et le nidogène, ainsi que des protéoglycannes, le principal étant le perlécan. Ces molécules vont s'assembler entre elles pour former un véritable réseau. En effet, la polymérisation du collagène de type IV aboutit à la formation d'une structure comparable aux mailles d'un filet. Elle va servir de socle pour la fixation des autres protéines de la membrane basale (Melissopoulos et Levacher, 1998).

La jonction dermo-épidermique a plusieurs fonctions : elle joue un rôle mécanique de soutien pour l'adhésion de l'épiderme au derme, grâce à l'agencement supramoléculaire des protéines de structure, et elle contrôle les échanges de produits métaboliques entre l'épiderme et le derme. De plus, au cours de la cicatrisation, elle sert de support de migration pour les kératinocytes (Schmitt, 1997) (Levarlet *et al.*, 1998).

1.3. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif compressible et élastique qui constitue le support solide de la peau. Son épaisseur varie en fonction des différentes régions du corps, pour être maximale au niveau des paumes et des plantes, et minimale au niveau des paupières (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005). Il renferme le système vasculaire cutané et des terminaisons nerveuses sensorielles, et constitue la zone d'implantation des annexes cutanées. Il contient également des cellules qui entrent en jeu lors des mécanismes de défense contre des éléments pathogènes et il joue un rôle très important lors des processus de réparation tissulaire (Melissopoulos et Levacher, 1998).

Le derme est constitué de cellules, principalement des fibroblastes, et d'une matrice extracellulaire qui renferme des fibres de collagène, des fibres élastiques, des glycoprotéines de structure, ainsi qu'une substance fondamentale amorphe composée de protéoglycannes (Schmitt, 1997).

Le derme comprend deux régions :

- la zone superficielle ou derme papillaire (sous l'épiderme) ;
- la zone plus profonde ou derme réticulaire.

Le derme papillaire est plus riche en vaisseaux, en terminaisons nerveuses, en fibres élastiques et en cellules que le derme réticulaire. C'est lui qui assure la nutrition de l'épiderme (non vascularisé) par diffusion. En revanche, le derme réticulaire contient plus de fibres de collagènes (Melissopoulos et Levacher, 1998).

1.3.1. Les cellules dermiques

Les fibroblastes sont les cellules principales du derme. Ce sont elles qui assurent la synthèse et l'entretien des différents éléments de la matrice extracellulaire : collagènes, élastine, substance fondamentale et glycoprotéines de structure (Melissopoulos et Levacher, 1998). Il s'agit de cellules fixes, de forme polyédrique dans le derme papillaire et plus allongée dans le derme réticulaire, dont le cytoplasme est riche en organites. De plus, les fibroblastes représentent une population cellulaire très hétérogène avec des différences physiologiques et ayant diverses fonctions (Sorrell et Caplan, 2004).

Les autres cellules du derme sont des cellules mobiles impliquées dans les mécanismes de défense : les mastocytes, les macrophages, et en faible proportion dans des conditions

physiologiques des plasmocytes, des lymphocytes et des granulocytes (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

1.3.2. Les fibres de collagène

Le collagène est la protéine fibreuse la plus importante du derme : il est présent dans plus de 90 % des fibres dermiques. Il assure les propriétés mécaniques de résistance aux forces de tension.

Il existe différents types de collagènes dont une vingtaine a déjà été identifiée et numérotée de I à XIX, en fonction de leur morphologie, de leur séquence en acides aminés et de leurs propriétés physiques. Le derme contient des collagènes fibrillaires de type I, III et V, des collagènes non fibrillaires de type XII et XIV appelés FACIT (fibril associated collagens with interrupted triple helices), et le collagène de type VI (Schmitt D., 1997). Les constituants majeurs sont : le collagène de type I qui représente 60 à 80 % des collagènes du derme, le collagène de type III qui est présent de 15 à 25 %, et le collagène de type V qui correspond à 2 à 5 % des collagènes du derme (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Les collagènes fibrillaires sont sécrétés dans le milieu extracellulaire sous forme de procollagène. Celui-ci est composé de trois chaînes polypeptidiques enroulées en hélice α et qui comportent deux propeptides supplémentaires aux extrémités N et C terminales. Le collagène (ou tropocollagène) est obtenu après clivage des propeptides sous l'action de protéinases spécifiques. Chaque chaîne comprend environ 1000 acides aminés dont la proline, l'hydroxyproline et la glycine, ainsi que 300 séquences de type X-Y-glycine. Cette organisation en triplet confère une certaine rigidité à la molécule de collagène (Schmitt, 1997). Les molécules tri-hélicoïdales de collagène s'associent ensuite grâce à des liaisons covalentes entre leurs chaînes latérales, pour former des fibrilles qui elles-mêmes vont s'assembler en faisceaux, formant ainsi des fibres de collagène. Les collagènes fibrillaires constituent le squelette de la matrice dermique, sur lequel vont venir se fixer les autres molécules de la matrice extracellulaire.

Les collagènes non fibrillaires de type XII et XIV possèdent deux domaines en triple hélice, et interagissent avec les collagènes de type I par l'intermédiaire d'un protéoglycane, la décorine (Melissopoulos et Levacher, 1998). Les collagènes FACIT permettraient une meilleure adaptation du réseau formé par les collagènes fibrillaires aux contraintes mécaniques du tissu conjonctif (Schmitt, 1997).

Le collagène de type VI possède une triple hélice courte, et à chaque extrémité, des domaines globulaires importants qui interagissent entre eux et avec l'acide hyaluronique pour former une structure microfibrillaire régulière. Le collagène de type VI interagit avec les cellules dermiques et des protéoglycannes. Il jouerait un rôle important dans la migration et la différenciation cellulaire (Schmitt, 1997).

1.3.3. Les fibres élastiques

L'élastine est une protéine particulièrement hydrophobe constituée d'une longue chaîne d'acides aminés riche en proline et en glycine. Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur, la tropoélastine, qui se polymérise au sein de la substance fondamentale, grâce aux microfibrilles d'une glycoprotéine de structure (la fibrilline) qui s'incorporent autour et dans les fibres élastiques (Melissopoulos et Levacher, 1998).

Il existe plusieurs types de fibres élastiques :

- les fibres d'élaunine, situées sous la jonction dermo-épidermique à laquelle elles sont parallèles ;
- les fibres oxytalanes, situées dans le derme papillaire et qui sont perpendiculaires à la jonction dermoépidermique ;
- les fibres d'élastine, situées dans le derme réticulaire.

Les fibres élastiques deviennent de plus en plus épaisses du derme papillaire vers le derme réticulaire (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

Les fibres élastiques possèdent une résistance physique exceptionnelle, pouvant s'allonger ou se rétrécir. En effet, elles peuvent être étirées jusqu'à 120 à 150 % de leur longueur initiale sous l'action de forces faibles, puis retrouvent leur longueur initiale dès que la traction s'arrête. Ce sont elles qui confèrent au derme son élasticité (Melissopoulos et Levacher, 1998).

1.3.4. La substance fondamentale amorphe et les glycoprotéines de structure

La substance fondamentale est constituée d'eau, de sels minéraux, de glycosaminoglycannes et de protéoglycannes. C'est un gel souple qui vient combler les espaces interfibrillaires et à travers lequel des nutriments et des métabolites peuvent diffuser.

L'acide hyaluronique ou hyaluronane est le glycosaminoglycane le plus important. Les autres glycosaminoglycannes (chondroïtine-sulfate, dermatane-sulfate, héparane-sulfate, héparine et kératane-sulfate) se lient avec des protéines pour former des protéoglycannes.

Ces molécules sont extrêmement hydrophiles ; en effet, elles permettent de retenir mille fois leur poids en eau. Elles attirent également des ions positifs comme le sodium dans le liquide extracellulaire. Les protéoglycannes, notamment l'héparane-sulfate, ont la faculté de retenir des facteurs de croissance protéiques, souvent sous forme inactive, en particulier le fibroblast growth factor (FGF) et le transforming growth factor (TGF) β (Masson, 2010 ; Melissopoulos et Levacher, 1998).

Les glycoprotéines de structure sont synthétisées par les fibroblastes et comprennent notamment la fibronectine, la thrombospondine, l'ostéonectine et la fibrilline.

1.4. L'hypoderme

L'hypoderme est une couche de tissu adipeux rattachée à la partie inférieure du derme par des expansions de fibres de collagènes et de fibres élastiques. Il recouvre l'ensemble du corps mais son épaisseur est variable. De plus, il présente des localisations anatomiques préférentielles selon le sexe de l'individu (Melissopoulos et Levacher, 1998).

1.4.1. Structure

L'hypoderme contient des lobules graisseux qui sont séparés par des septums conjonctifs. Ces lobules sont constitués par un ensemble d'adipocytes contenant dans leur cytoplasme de larges vacuoles riches en lipides (triglycérides et acides gras). Les septums interlobulaires sont des lames de tissu conjonctif comportant des fibroblastes, des mastocytes et les précurseurs des adipocytes : les préadipocytes. Ces septums servent aussi de lieu de passage pour les vaisseaux sanguins et les nerfs (Cribier et Grosshans, 2002).

1.4.2. Rôle

L'hypoderme assure quatre grandes fonctions :

- métabolique constituant un véritable réservoir énergétique. Il peut soit stocker des lipides sous forme de triglycérides, soit les libérer sous forme d'acides gras ;
- mécanique : il sert d'amortisseur en cas de choc ;
- plastique : il contribue à la plasticité du tissu cutané ;
- thermorégulatrice : il joue le rôle d'isolant thermique (Dubus et Vergier, 2000 ; Melissopoulos et Levacher, 1998).

1.5. La vascularisation et l'innervation cutanées

1.5.1. Le système vasculaire cutané

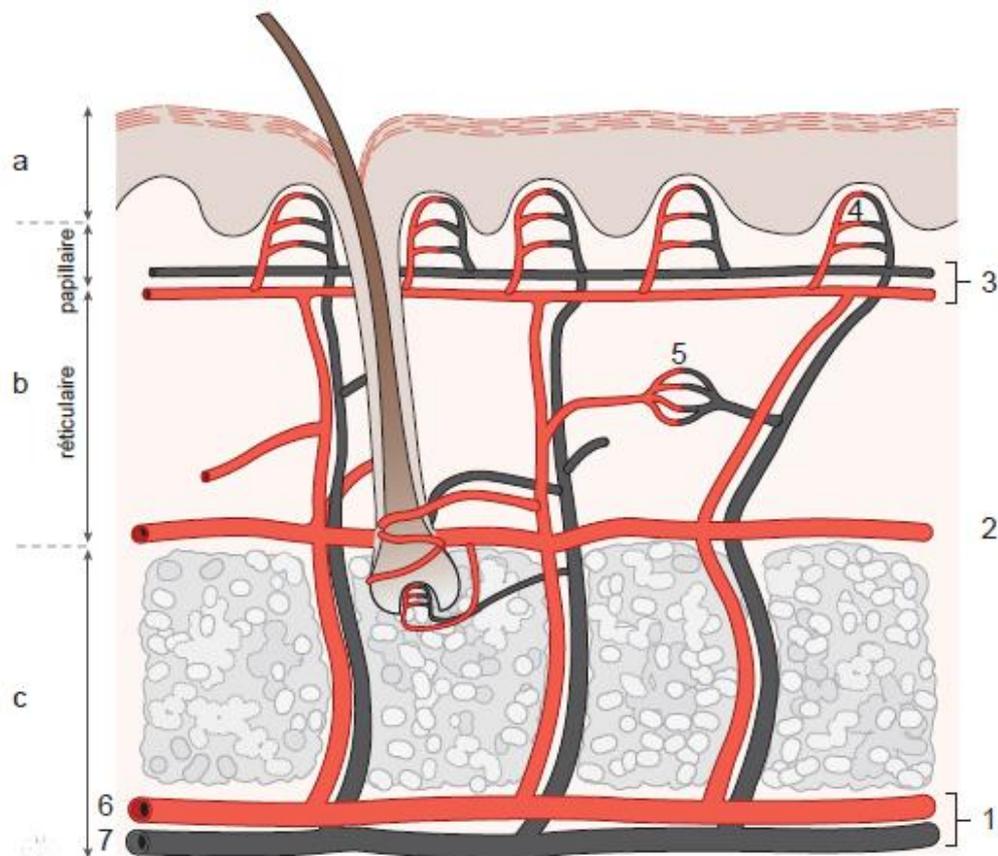
Le système vasculaire cutané assure principalement la nutrition, l'oxygénation et la détoxification des différentes structures de la peau. Il joue également un rôle important dans la thermorégulation, la régulation de la pression artérielle, le maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme et la défense immunitaire (Dubus et Vergier, 2000). Il se localise uniquement au niveau du derme et de l'hypoderme. L'épiderme n'étant pas vascularisé, il est nourri par diffusion des molécules au travers de la jonction dermo-épidermique.

Le système vasculaire cutané est classiquement constitué d'un réseau artériel, d'un réseau veineux et d'un réseau lymphatique.

La circulation artérielle comprend un plexus dermique profond, situé à la limite entre le derme et l'hypoderme, et un plexus dermique superficiel situé à la jonction des dermes réticulaire et papillaire. Le réseau profond est alimenté par des artères sous-cutanées qui envoient des collatérales montantes entre les lobules graisseux de l'hypoderme (Melissopoulos et Levacher, 1998). Le plexus profond est relié au plexus superficiel par des artères qui traversent le derme perpendiculairement à la surface cutanée. Enfin, à partir du réseau superficiel naissent les capillaires artériels qui se distribuent dans les papilles dermiques et se prolongent par les capillaires veineux en formant une anse capillaire. Il s'agit du système papillaire ou de l'unité microcirculatoire (Dubus et Vergier, 2000). Il faut noter la présence de shunts artérioveineux ou anastomoses artérioveineuses au sein de l'unité de microcirculation,

qui permettent de relier l'artériole à la veinule. Les glomus de Masson sont aussi des anastomoses artérioveineuses entourées de fibres nerveuses et musculaires (Constans, 2007) (Figure 5).

La circulation veineuse est parallèle à la circulation artérielle, et la circulation lymphatique est superposable au réseau artérioveineux.



1. Vaisseaux sous-cutanés ; 2. plexus vasculaire dermique profond ; 3. plexus vasculaire dermique superficiel ; 4. anse capillaire ; 5. glomus de Masson ; 6. artère ; 7. veine. a. épiderme ; b. derme ; c. hypoderme.

Figure 5 : Schéma de la vascularisation cutanée (Dubus et Vergier, 2000).

1.5.2. L'innervation cutanée

L'innervation cutanée comprend d'une part l'innervation sensitive ou somatique, et d'autre part l'innervation végétative ou autonome.

L'innervation sensitive est composée d'un réseau dermique de nerfs cutanés, constitués d'axones entourés de cellules de Schwann et éventuellement d'une gaine de myéline, et de

récepteurs sensibles aux stimulations externes (mécaniques, thermiques ou douloureuses). L'information sensorielle détectée est traduite en signal nerveux, puis transmise au cortex sensitif par les fibres nerveuses. Le réseau dermique nerveux est construit sur le même plan que le réseau vasculaire. En effet, il se compose d'un plexus profond à la jonction dermo-hypodermique et d'un plexus superficiel à la jonction entre le derme papillaire et le derme réticulaire (Dubus et Vergier, 2000). Les récepteurs sensoriels sont de deux sortes : la majorité sont des terminaisons nerveuses libres et les autres sont des terminaisons nerveuses encapsulées (ou corpusculaires). Les terminaisons libres comprennent les mécanorécepteurs C à adaptation lente (récepteurs à la pression), les thermorécepteurs et les nocicepteurs (récepteurs à la douleur). Il s'agit de fines ramifications non myélinisées provenant de fibres fortement myélinisées du plexus dermique profond. On les trouve dans le derme et jusque dans l'épiderme (à l'exclusion de la couche cornée) où elles sont parfois associées aux cellules de Merkel. Les terminaisons encapsulées, peu nombreuses, sont situées sur les zones les plus sensibles du corps (les organes génitaux, les paupières, les lèvres, les doigts...). Il s'agit de fibres nerveuses qui s'enroulent en spirale à leur extrémité et qui sont entourées d'une capsule. Elles sont localisées dans le derme et comprennent : les corpuscules de Meissner qui sont des mécanorécepteurs impliqués dans le toucher, les corpuscules de Pacini qui sont des mécanorécepteurs stimulés par de fortes vibrations, les corpuscules de Krause, et les corpuscules de Ruffini qui sont impliqués dans la perception de la pression et de l'étirement (Misery, 2006 ; Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

L'innervation végétative correspond aux fibres du système sympathique qui sont mêlées aux fibres sensitives. Elles sont non myélinisées et innervent les vaisseaux sanguins, les glandes sudoripares et les muscles arrecteurs des poils (Dubus et Vergier, 2000).

1.6. Les annexes cutanées

1.6.1. Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares sont de deux types : les glandes eccrines et les glandes apocrines. Il s'agit de glandes exocrines dont le rôle est de sécréter puis d'excréter un soluté hypotonique formé à partir du plasma sanguin, la sueur. Les glandes apocrines excrètent le produit de sécrétion avec une partie de la cellule qui le contient.

Situées sur l'ensemble du corps, les glandes sudoripares eccrines sont les plus nombreuses. Elles sécrètent une sueur aqueuse qui a une fonction importante dans les phénomènes de thermorégulation. Les glandes sudoripares sont des glandes tubulaires constituées de deux parties : une partie sécrétrice et une partie excrétrice. La base de la glande comprend une partie pelotonnée, située dans le derme profond, qui se prolonge par un canal excréteur qui traverse verticalement le derme jusqu'à l'épiderme et s'ouvre directement à la surface de la peau.

Les glandes sudoripares apocrines sont présentes dans le derme profond, sont toujours annexées au follicule pilo-sébacé et sont localisées au niveau de certaines zones du corps : dans la région axillaire, autour des aréoles mammaires, dans la région génitale... Leur structure est semblable à celle des glandes sudoripares eccrines. Elles sécrètent une sueur laiteuse et épaisse, plus riche en protéines que la sueur sécrétée par les glandes sudoripares eccrines. Leur rôle est encore mal connu chez l'homme. Elles ne s'activent qu'à partir de la puberté sous l'influence du système hormonal et interviennent de façon mineure dans le processus de thermorégulation (Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

1.6.2. Les glandes sébacées

Les glandes sébacées sont distribuées sur l'ensemble du corps (sauf au niveau de la plante des pieds et de la paume des mains). Elles sont localisées dans le derme moyen où elles sont annexées aux poils, constituant ainsi le follicule pilo-sébacé. Elles sécrètent le sébum, élément essentiel du film hydrolipidique.

Les glandes sébacées sont constituées de plusieurs couches cellulaires qui se différencient de la périphérie vers le centre. Ce sont les cellules centrales, matures et remplies de lipides, qui libèrent le sébum dans le conduit pilo-sébacé par l'intermédiaire du canal excréteur. Il s'agit d'une sécrétion holocrine c'est-à-dire que la sécrétion se fait par le détachement et la mort des cellules remplies de sébum (Melissopoulos et Levacher, 1998 ; Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

1.6.3. Le follicule pileux

Le follicule pileux présente à sa base un renflement appelé bulbe pileux, surmonté par la tige pileuse.

La papille dermique, située à la base du bulbe pileux, est très vascularisée et innervée. Elle assure la nutrition du poil. Le bulbe pileux constitue la zone de division cellulaire active appelée matrice. C'est à ce niveau que la racine du poil est synthétisée. La tige pileuse possède trois couches de cellules kératinisées : la cuticule, la corticule et la moelle. La kératine pileuse est une kératine dure, compacte et résistante.

Les poils ont essentiellement une fonction tactile et esthétique, et accessoirement un rôle de protection thermique (Melissopoulos et Levacher, 1998 ; Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

2. Les grandes fonctions de la peau

Les fonctions de la peau sont multiples, complexes, mais surtout indispensables à la vie.

2.1. Protection mécanique

La fonction mécanique de la peau est assurée par les différentes structures qu'elle renferme au sein de ses tissus.

L'épiderme participe au comportement mécanique de la peau par la présence de nombreux tonofilaments, regroupés en faisceaux dans le cytosquelette des kératinocytes, et par la présence des structures d'attaches entre les cellules (desmosomes) et entre les cellules de la couche basale et la lame basale (hémidesmosomes). Ces structures lui confèrent une importante rigidité. Riche en kératine, la couche cornée est extensible et son élasticité dépend beaucoup de son hydratation.

Le derme constitue l'élément mécanique majeur de la peau. Il est constitué de fibres de collagènes, responsables de la résistance aux forces de tension, de fibres d'élastiques, assurant l'élasticité de la peau, et d'une substance fondamentale riche en glycoprotéines qui maintient en place le réseau de collagène et fixe une grande quantité d'eau dans le tissu.

L'hypoderme joue un rôle majeur dans l'amortissement des forces externes.

L'ultrastructure des différentes couches confère à la peau sa cohésion, sa solidité, son élasticité et sa résistance aux forces de tension à l'origine de la protection mécanique (Agache *et al.*, 2000).

2.2. Fonction barrière

La fonction barrière de la peau est assurée par l'épiderme et plus particulièrement par sa couche cornée. Celle-ci assure une protection contre la pénétration de substances exogènes et contre la perte d'eau de l'organisme. Le film hydrolipidique vient également renforcer le rôle de la couche cornée.

La couche cornée est constituée par un empilement de cornéocytes, soudés entre eux dans les couches profondes par des cornéodesmosomes qui assurent leur cohésion, et par un ciment extracellulaire composé de lipides organisés en membrane hydrophobe. La perméabilité de la couche cornée dépend de l'organisation des lipides intercellulaires qui ont un rôle capital dans la régulation des flux hydriques. La couche cornée joue donc un rôle barrière à la diffusion de l'eau, permettant d'éviter la dessiccation de l'individu (Bonté *et al.*, 1997) (Bonté, 1999).

La fonction barrière de la peau n'est cependant pas absolue. En effet, elle est perméable à pratiquement toutes les substances. Son état physiologique et les propriétés physicochimiques des produits qui la traversent conditionnent donc le degré de perméabilité. Lorsqu'une substance est déposée sur la peau, elle peut traverser la couche cornée, mais aussi diffuser à travers l'épiderme, puis le derme et l'hypoderme, lui permettant ainsi de gagner éventuellement la circulation générale (Agache *et al.*, 2000 ; Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

2.3. Protection antimicrobienne et système immunitaire cutané

La peau constitue un système de défense très efficace face à toute agression de l'environnement. Le système immunitaire cutané permet de lutter contre les invasions microbiennes et le développement de cellules malignes.

Dans un premier temps, la couche cornée assure l'élimination des bactéries à sa surface grâce à :

- la desquamation qui élimine en permanence les bactéries adhérentes ;

- le pH acide du film hydrolipidique ;
- la flore cutanée résidente qui assure un équilibre empêchant l'implantation d'espèces pathogènes.

De plus, la peau dispose d'un véritable système immunitaire qui lui est propre. On distingue un système immunitaire inné non spécifique et un système immunitaire acquis spécifique adapté aux antigènes étrangers. Plusieurs types cellulaires entrent en jeu. Certaines cellules sont résidentes au niveau cutané (kératinocytes, cellules endothéliales, macrophages, cellules de Langerhans) et d'autres sont recrutées (leucocytes, lymphocytes T).

Les cellules de Langerhans sont les principales cellules dendritiques de l'épiderme. Leur fonction principale est de présenter l'antigène aux lymphocytes T. Le derme contient également des cellules dendritiques, localisées autour des vaisseaux et ayant le même rôle.

Les cellules endothéliales et les kératinocytes sécrètent des cytokines immunomodulatrices qui permettent des interactions entre les différentes cellules impliquées dans les réactions immunitaires, et le recrutement des cellules leucocytaires circulantes.

Les mastocytes et les macrophages dermiques sont également des cellules résidentes de la peau intervenant dans les réponses immunes (Agache *et al.*, 2000 ; Doutre, 2009 ; Melissopoulos et Levacher, 1998).

2.4. Photoprotection

Pour se protéger de l'agression des rayons UV (UVA et UVB), la peau possède des mécanismes d'adaptation et de défense plus ou moins efficaces selon les individus.

Le système pileux et la couche cornée constituent la première barrière rencontrée par les radiations. Les cheveux assurent la photoprotection du cuir chevelu. Une faible partie des rayonnements incidents subit une réflexion au niveau de la couche cornée. L'autre partie des radiations pénètre dans la peau où elle va subir réflexion, diffraction ou absorption. La couche cornée devient de plus en plus protectrice sous l'effet des rayons UV qui provoquent un épaissement de cette dernière et donc une diminution de leur transmission.

La barrière mélanique constitue la photoprotection la plus efficace. La mélanine absorbe les rayonnements qui n'ont pas été réfléchis à la surface cutanée et protège l'ADN de leurs effets néfastes. La synthèse de mélanine ainsi que le nombre de mélanosomes augmentent au

fur et à mesure des expositions. La pigmentation tardive confère une protection progressive et très efficace contre les UVB.

L'acide urocanique, synthétisé à partir d'histidine et sous l'influence d'une histidinase activée par les rayons UV, joue un rôle de filtre solaire en absorbant les UVB.

Enfin, la peau possède des systèmes enzymatiques comme les superoxydes dismutases, les catalases et les peroxydases, ainsi que des molécules antioxydantes telles que les vitamines A, C et E, le β -carotène, le glutathion, le sélénium, le zinc et le cuivre. Ces molécules piègent les radicaux libres et de ce fait, préviennent certains dommages provoqués par l'exposition solaire. L'association de plusieurs molécules antioxydantes entraînerait une optimisation des réactions cutanées vis-à-vis du stress oxydatif induit par les rayons UV (Agache, 2000).

2.5. Fonction de thermorégulation

La peau participe à la régulation et au maintien de la température corporelle (voisine de 37°C). Pour cela, des thermorécepteurs périphériques envoient des informations sur l'état thermique des différentes parties corporelles, au système thermorégulateur situé dans l'hypothalamus. Lorsque la température corporelle optimale est déséquilibrée, les neurones des centres hypothalamiques envoient des influx vers les artérioles de la peau, entraînant une vasodilatation ou une vasoconstriction et une stimulation des glandes sudorales ou une contraction des muscles arrecteurs des poils.

La vasodilatation artériolaire permet au sang de circuler près de la surface cutanée, ce qui entraîne l'élimination d'énergie thermique par convection et par rayonnement.

A l'inverse, la vasoconstriction évite une perte d'énergie thermique.

Les glandes sudoripares, par le processus de sudation, permettent d'évacuer de l'énergie thermique (thermolyse) grâce à l'évaporation d'eau à la surface de la peau (Agache *et al.*, 2000 ; Melissopoulos et Levacher, 1998 ; Prost-Squarcioni *et al.*, 2005).

2.6. Fonction sensorielle

La peau est le siège de perceptions sensorielles variées (chaleur, froid, tact, douleur) qu'elle transmet au système nerveux central. Ces perceptions ont un intérêt de défense et

d'adaptation au milieu environnant. La fonction sensorielle est assurée par la présence de différentes structures : les fibres nerveuses et leurs récepteurs et les cellules de Merkel.

La peau est donc un organe sensoriel qui constitue une source de renseignements importante pour le système nerveux (Agache *et al.*, 2000 ; Melissopoulos et Levacher, 1998).

2.7. Fonction d'auto-renouvellement

La peau est capable de s'autorégénérer en continue grâce aux propriétés de cellules souches des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme. Le renouvellement constant de l'épiderme est un équilibre entre la perte, par desquamation, des cellules superficielles, les cornéocytes, et l'entrée de nouvelles cellules épidermiques dans le processus de différenciation.

2.8. Fonctions métaboliques

Dans la partie profonde de l'épiderme, avec la participation des kératinocytes et sous l'influence des rayons UVB, la peau permet la synthèse de vitamine D, à partir du cholestérol.

Les kératinocytes produisent également, sous l'influence des rayons UV, des endorphines qui interviennent dans la régulation de l'humeur. En effet, les troubles thymiques comme le syndrome dépressif sont plus fréquents l'hiver de part une diminution des rayonnements UV (Dreno, 2009 ; Melissopoulos et Levacher, 1998).

2.9. Fonctions socioculturelles

La peau constitue l'organe de revêtement du corps humain. De ce fait, elle est la première image que l'on donne de soi, et intervient dans le premier contact physique que l'on peut avoir avec une personne.

De part son aspect, la peau possède un rôle socioculturel considérable qui est à l'origine de certaines considérations ethniques, raciales, d'âge et de santé apparente.

Une peau saine confère une impression de bonne santé et donc un côté valorisant pour l'individu. A l'inverse, certaines maladies de la peau peuvent causer la mise en marge de la

société (la lèpre constituant un cas extrême mais typique de ce rejet). La fonction sociale de notre peau joue donc un rôle important sur le psychisme de l'individu (Agache *et al.*, 2000 ; Dubois, 2007).

Ainsi, la peau, véritable siège de notre apparence, est selon la théorie psychanalytique de Didier Anzieu, le reflet de l'âme (Dubois, 2007).

3. Les mécanismes de réparation tissulaire

La réparation tissulaire ou cicatrisation est un phénomène complexe, intervenant chaque fois qu'il y a atteinte à l'intégrité d'un tissu. Il s'agit d'une réponse organisée qui, pour la peau, survient après un traumatisme mécanique (déchirures, coupures, plaies après intervention chirurgicale...), chimique ou thermique (brûlure). Elle fait intervenir un grand nombre de cellules, de molécules de la matrice extracellulaire et de médiateurs solubles (cytokines) qui communiquent et interagissent pour aboutir à la reconstitution, avec une vascularisation adéquate, des différentes parties de la peau, épiderme, jonction dermo-épidermique, et derme.

La cicatrisation cutanée, sans complications annexes, comprend trois grandes étapes qui se succèdent tout en se chevauchant dans le temps :

- la phase vasculaire et inflammatoire ;
- la phase de réparation tissulaire ;
- la phase de maturation et de remodelage (qui conduit à la formation d'une cicatrice).

3.1. La phase vasculaire et inflammatoire

3.1.1. Etape vasculaire

La phase vasculaire, aussi appelée hémostasie, constitue la première étape de la cicatrisation cutanée. Aussitôt après la lésion de la paroi vasculaire et du tapis endothéliale, il y a extravasation d'éléments sanguins, notamment les plaquettes, et activation en cascade des mécanismes de la coagulation pour interrompre le saignement.

L'adhésion plaquettaire se fait essentiellement par l'intermédiaire du facteur de Willebrand (glycoprotéine de la famille des intégrines) mais aussi grâce à la thrombine et au collagène extravasculaire. Les plaquettes activées libèrent ensuite le contenu de leur granules : lysosomes, thrombospondine, fibronectine, platelet factor-4 (PF-4), protéases, et des métabolites de l'acide arachidonique notamment.

Le clou plaquettaire est rapidement consolidé par les protéines libérées (fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine...) qui constituent le caillot de fibrine dit « thrombus blanc ». Le caillot initial permet d'une part, d'arrêter le saignement, et d'autre part, il sert de matrice provisoire permettant la migration des cellules pro-inflammatoires, et des cellules dermiques sur le site de la plaie. De plus, le réseau de fibrine-fibronectine offre un réservoir aux nombreux facteurs de croissance libérés dans la plaie. A ce stade de la cicatrisation, ce sont essentiellement les plaquettes qui libèrent les cytokines. Parmi ces cytokines, le platelet-derived growth factor (PDGF), le basic fibroblast growth factor (bFGF) et les transforming growth factors (TGF)- α et - β sont des médiateurs chimiotactiques et vaso-actifs, responsables de la migration et de l'activation des leucocytes, en particulier les granulocytes neutrophiles et les macrophages. Ce sont ces cellules qui entrent en jeu lors de la phase inflammatoire (Jurk *et al.*, 2003 ; Senet, 2007 ; Taeron, 2003) (Tableau 1).

Tableau 1: Principales activités des facteurs de croissance au cours de la cicatrisation cutanée (Senet, 2007).

	Cellules sources	Activité
TGF β	Plaquettes, macrophages, lymphocytes, fibroblastes	Prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales, synthèse de matrice extracellulaire
PDGF	Plaquettes, kératinocytes, cellules endothéliales, fibroblastes	Migration et prolifération des fibroblastes, synthèse de collagène Chimiotactique pour les neutrophiles, monocytes
bFGF (FGF2)	Kératinocytes, fibroblastes, plaquettes	Angiogenèse Épidermisation
VEGF	Kératinocytes, macrophages, plaquettes	Angiogenèse
KGF (FGF 7)	Fibroblastes	Migration et prolifération des kératinocytes
EGF	Plaquettes, kératinocytes, macrophages	Migration et prolifération des kératinocytes Prolifération des cellules endothéliales et des fibroblastes

TGF : transforming growth factor ; PDGF : platelet-derived growth factor ; bFGF : basic fibroblast growth factor ; EGF : epidermal growth factor ; KGF : keratinocyte growth factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor.

3.1.2. Etape inflammatoire

La phase inflammatoire est caractérisée par l'action des leucocytes qui assure le nettoyage de la plaie et une protection antibactérienne.

Suite à une courte vasoconstriction nécessaire à l'hémostase immédiate, se met en place une vasodilatation permettant aux cellules circulantes d'arriver sur le site de la plaie. Parmi ces cellules, les granulocytes neutrophiles et les monocytes sont attirés, d'une part, par les facteurs de croissance, mais également par des produits de dégradation de la fibrine et par des facteurs du complément (C3a et C5a).

Les granulocytes neutrophiles, premiers leucocytes présents dans la plaie, favorisent la pénétration des cellules en libérant des enzymes protéolytiques comme l'élastase et des collagénases. Ils ont également un rôle de détersion des lésions et une action anti-infectieuse locale, pour débarrasser la plaie des débris nécrotiques et des germes, avant d'être phagocytés par les macrophages présents dans la plaie. Ils produisent également des cytokines pro-inflammatoires participant au recrutement et à la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes.

Les monocytes, une fois dans le milieu tissulaire, se différencient en macrophages et adhèrent aux protéines de la matrice extracellulaire. Les macrophages font suite aux granulocytes neutrophiles et jouent un rôle anti-infectieux et de détersion locale grâce à leur propriété de phagocytose. Ils participent également au remodelage matriciel. Ils prennent rapidement le relais des plaquettes pour libérer des cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine (IL)-1, le tumor necrosis factor (TNF)- α et des facteurs de croissance dont l'insulin growth factor (IGF)-1, le TGF- β , le PDGF, le vascular endothelial growth factor (VEGF) et l'epidermal growth factor (EGF). L'ensemble de ces facteurs amplifient la réponse inflammatoire et stimulent la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et plus généralement la formation du tissu de granulation. Le TNF- α et l'IL-1 produisent du monoxyde d'azote (NO) qui participe à l'activité anti-infectieuse dans la plaie, joue un rôle immunomodulateur et stimule la production ainsi que la migration des kératinocytes (Meaume *et al.*, 2005 ; Senet, 2007).

Les lymphocytes interviennent tardivement lors de la phase inflammatoire. Ils jouent un rôle antibactérien spécifique avec l'aide des macrophages qui leur présentent les antigènes et libèrent des cytokines qui activent les cellules inflammatoires (Meaume *et al.*, 2005).

A la fin de la phase inflammatoire, les bactéries ainsi que tous les débris cellulaires sont éliminés, laissant une plaie propre, permettant ainsi une réparation tissulaire convenable. Les fibroblastes deviennent les cellules prédominantes, devant les cellules inflammatoires dont seulement quelques unes persistent.

3.2. La phase de réparation tissulaire

Cette phase constitue l'étape de prolifération cellulaire aboutissant à la formation d'un nouveau tissu cicatriciel.

3.2.1. Formation du tissu de granulation

Le tissu de granulation est un tissu nouvellement formé qui vient progressivement remplacer la matrice provisoire. Sa formation nécessite la prolifération des fibroblastes, l'angiogenèse et la synthèse de matrice extracellulaire. Cette étape de réparation tissulaire est largement dépendante des cytokines et des facteurs de croissance libérés dans la plaie tout au long de la cicatrisation. La formation d'un tissu de granulation de bonne qualité est essentielle pour obtenir une cicatrisation satisfaisante.

La migration et la prolifération des fibroblastes dépendent des cytokines suivantes, l'IGF 1, l'EGF, le TNF- α , le TGF- β , le PDGF sécrétées par les cellules inflammatoires mais également par les fibroblastes eux-mêmes (stimulation autocrine). Les fibroblastes synthétisent le tissu conjonctif du bourgeon de granulation. Il s'agit d'une nouvelle matrice extracellulaire composée essentiellement de collagène de type III, non mature et de consistance gélatineuse et fluide, de fibronectine et de protéoglycannes (Senet, 2007). Par la suite, le collagène de type III est progressivement remplacé par le collagène de type I. Il faut noter que la matrice synthétisée va agir de manière autocrine et/ou paracrine sur les fibroblastes. Elle sert également de support pour la prolifération et la migration des cellules, participe à l'induction de la différenciation myofibroblastique et influence l'évolution du tissu de granulation (Schmitt, 1997).

Lors de l'angiogenèse, des cellules endothéliales migrent à partir des vaisseaux sains les plus proches, pour donner naissance à un réseau vasculaire indifférencié présent dans le bourgeon charnu. La néo-vascularisation est stimulée par l'hypoxie et l'hypercapnie tissulaire de la plaie, mais aussi par des facteurs angiogéniques tel que : le bFGF, le VEGF, l'EGF et le TGF- β . Les néo-vaisseaux primitifs sont progressivement remplacés par des vaisseaux mieux différenciés, organisés et moins fragiles (Senet, 2007).

Un phénomène important qui entre en jeu lors de l'évolution du tissu de granulation est la contraction. En effet, des fibroblastes se transforment en myofibroblastes. Ces derniers présentent des faisceaux de microfilaments d'actine contenant l'isoforme α -musculaire lisse

qui confère à ces myofibroblastes des propriétés contractiles, permettant ainsi la diminution de la taille de la plaie (Gerbault, 1999 ; Schmitt, 1997). La différenciation myofibroblastique est induite par des composants de la matrice extracellulaire associés à des facteurs de croissance, tels que : le TGF- β 1, le PDGF, et le GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) par l'intermédiaire des macrophages. Cette transformation est temporaire dans des conditions physiologiques (Schmitt, 1997).

3.2.2. L'épithélialisation

Il s'agit de l'étape finale de recouvrement de la plaie. L'épithélialisation, également appelée épidermisation, comprend :

- la migration des cellules épithéliales à partir des berges de la plaie (migration centripète dans les plaies profondes) ou à partir d'îlots épidermiques au sein du bourgeon de granulation (migration centrifuge dans les plaies superficielles) ou encore des annexes ;
- leur multiplication ;
- puis leur différenciation (Gerbault, 1999 ; Senet, 2007).

Les principaux facteurs de croissance qui interviennent lors de l'épithélialisation, c'est-à-dire lors de l'adhésion et de la migration des kératinocytes, ainsi que lors de la reconstitution de la jonction dermo-épidermique sont : les TGF- α et - β , le bFGF, l'EGF et le keratinocyte growth factor (KGF). Ces facteurs sont synthétisés entre autre par les fibroblastes ou les kératinocytes eux-mêmes.

Au fur et à mesure que les kératinocytes recouvrent la plaie par migration et prolifération, l'épiderme s'épaissit grâce à la différenciation des kératinocytes et à la mise en place des différents feuillets épidermiques. Les kératinocytes synthétisent les kératines, la filaggrine, l'involucrine et d'autres molécules caractéristiques de la kératinisation (Senet, 2007). La différenciation épidermique aboutit peu à peu à la formation d'un néo-épithélium stratifié (Meaume *et al.*, 2005).

Ce n'est qu'ensuite, que les cellules de Langerhans et les mélanocytes colonisent l'épiderme pour aboutir à sa structure caractéristique (Taeron, 2003).

3.3. La maturation et le remodelage

La phase de remodelage constitue l'étape terminale de la cicatrisation. C'est une restructuration importante des tissus nouvellement formés. Elle est caractérisée par la disparition progressive du tissu de granulation, le remodelage du collagène, la réorganisation du réseau vasculaire et la mort par apoptose d'une partie des fibroblastes, des myofibroblastes et des cellules endothéliales (Meaume *et al.*, 2005). L'apoptose est un processus physiologique de suicide cellulaire, régulé par des facteurs encore peu connus, et qui permet de contrôler le bon déroulement de la cicatrisation (Schmitt, 1997). Au sein de la matrice extracellulaire, le collagène de type III est remplacé par du collagène de type I, plus stable et plus solide, et l'élastine ne réapparaît que très tardivement ce qui explique le manque de souplesse du tissu cicatriciel. Progressivement, il y a réapparition des fibres nerveuses et des corpuscules sensitifs, réorganisation de la membrane basale et apparition de la couche cornée suite à la différenciation épidermique. La réapparition des annexes, follicules pilo-sébacés et glandes sudoripares, n'est pas systématique et dépend de la taille et de la profondeur de la lésion initiale (Meaume *et al.*, 2005).

Au terme de la cicatrisation, on doit obtenir un tissu aussi proche que possible du tissu initial. Cependant, celui-ci ne lui est jamais totalement identique : il est en effet moins résistant du fait d'une matrice extracellulaire moins bien organisée et moins élastique à cause d'un certain déficit en élastine (Jurk *et al.*, 2003 ; Taeron, 2003).

Pour conclure, il faut insister tout particulièrement sur la mise en évidence du rôle capital des facteurs de croissance qui jouent en fait le rôle de messagers entre les différents types cellulaires impliqués. Ces messagers sont probablement en grande partie à l'origine de l'enchaînement des différentes étapes de la cicatrisation qui se succèdent tout en se chevauchant. Au cours des différentes phases de la réparation tissulaire, des équilibres subtils doivent être maintenus pour obtenir une cicatrisation de bonne qualité, sans complications. En effet, certains facteurs sont capables d'induire la migration, la prolifération et la différenciation cellulaires, alors que d'autres peuvent inhiber la prolifération et activer la disparition de populations cellulaires par apoptose (Schmitt, 1997). La matrice extracellulaire joue également un rôle très important en modulant l'activité de ces facteurs de croissance.

CHAPITRE II :
MIEL ET GELEE ROYALE, DEUX
TRESORS DE LA RUCHE

Le miel et la gelée royale sont des produits rares et authentiques, synthétisés par un insecte fascinant, l'abeille. Symbole d'une activité laborieuse et d'une organisation sociale remarquable, véritable alchimiste, elle consacre toute son existence à la fabrication et au stockage de ces produits. Leur composition complexe est à l'origine de nombreuses propriétés que nous détaillerons dans cette partie, très intéressantes pour les utilisations en thérapeutique cutanée et en cosmétologie.

1. Le miel

1.1. Définition

D'après l'annexe I de la directive européenne 2001/110/CE et du Décret n°2003-587 du 30 juin 2003, le miel est défini ainsi :

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

Selon la législation, il est interdit d'accoler au mot « miel » l'adjectif « pur », puisque son origine est à 100 % naturelle.

1.2. Elaboration du miel

Le miel est fabriqué à partir des récoltes végétales de l'abeille, principalement à partir du nectar, mais aussi à partir du miellat, qu'elle butine sur les fleurs et les plantes.

Le nectar est une exsudation sucrée produite par les glandes de la fleur, les nectaires, qui acheminent la sève dans les fleurs pour attirer les insectes pollinisateurs et assurer ainsi la survie de l'espèce. Il est composé d'une majorité de sucres, d'eau et de substances diverses.

Le miellat, substance sucrée constituée par les excréments liquides des Homoptères (psylles, cochenilles et pucerons), peut également être récolté par les abeilles en complément ou en remplacement du nectar pour produire un miel de composition différente. Cette récolte reste cependant aléatoire et dépend de facteurs divers, notamment climatiques.

L'élaboration du miel (de nectar) commence dans le jabot de la butineuse. Dès son passage dans le tube digestif, le nectar subit ses premières transformations sous l'action d'enzymes, dont l'invertase qui hydrolyse les polysaccharides du nectar en sucres simples (transformation du saccharose en glucose et fructose). De retour à la ruche, l'abeille butineuse transfère sa récolte à l'abeille ouvrière, qui l'absorbe puis la régurgite à son tour pour la transmettre à une autre ouvrière, et ainsi de suite. La circulation du nectar d'une abeille à une autre, par régurgitations successives, s'appelle la trophallaxie. Progressivement, le nectar se déshydrate, s'enrichit en sucres gastriques et en substances salivaires, et sa concentration en sucre augmente. C'est au terme de ces différentes étapes que le miel, nourriture principale des abeilles, est synthétisé (Bruneau, 2009 ; Rossant, 2011).

Il s'agit donc d'un composé complexe qui relève de l'interaction entre les fleurs, le sol, et les systèmes métaboliques liés à la spécificité génétique des abeilles (Bonté *et al.*, 2011).

1.3. Composition chimique du miel

La composition chimique du miel est très complexe. En effet, elle est influencée par les nombreuses étapes de transformation de celui-ci et par des facteurs très variables, comme la température et la ventilation de la ruche, la nature de la flore visitée et celle du sol sur lequel pousse ces plantes, les conditions météorologiques lors de la miellée, la race des abeilles ou encore l'état physiologique de la colonie (www.01sante.com).

La composition moyenne d'un miel est décrite dans le tableau ci-dessous (Tableau 2) :

Tableau 2 : Composition moyenne des miels européens (Lobreau-Callen et Clément, 2000).

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

Certains miels peuvent contenir, en plus des éléments décrits ci-dessus : des pollens, des spores, des algues unicellulaires, des levures osmotolérantes (responsables de la fermentation) et des champignons microscopiques. Les miels vieillissants contiennent de l'hydroxyméthylfurfural (HMF) provenant de la dégradation des monosaccharides, et tout particulièrement du fructose, en milieu acide ou après chauffage. Des polluants comme des métaux lourds sont parfois présents en faible quantité et reflètent la pollution de l'environnement. De la même manière, des résidus de pesticides et d'antibiotiques sont parfois détectés.

L'analyse de ces éléments, que nous étudierons par la suite, permet de mettre en évidence la qualité du miel.

Il est important de noter que chaque miel possède une composition qui lui est propre, lui conférant ses caractéristiques et ses propriétés thérapeutiques. Ainsi, le tableau ci-dessus n'est pas exhaustif, et décrit simplement la composition moyenne générale d'un miel européen et pourrait être ajusté à chaque type de miel.

De part sa composition très complexe et sa grande diversité, le miel ne peut donc être reproduit artificiellement.

1.4. Les différents types de miels

Il existe une innombrable variété de miels, correspondant aux fleurs et plantes visitées par les abeilles, ainsi qu'à la source récoltée (nectar ou miellat) (Figure 6).

On peut ainsi séparer les miels en deux catégories :

- Les miels monofloraux ou unifloraux aussi appelés « miels de cru » qui proviennent de façon prédominante d'une seule espèce florale ;
- Les miels polyfloraux ou « miels toutes fleurs » ou « miels mille fleurs » qui résultent de la récolte des abeilles sur plusieurs espèces florales (Clément, 2009).

Les miels les plus employés pour une utilisation cutanée sont le miel de thym, le miel de lavande, le miel de châtaigner et le miel de manuka (*Leptospermum scoparium*).



Figure 6 : Palette des couleurs de différents miels (www.paulstarosta.com).

2. La gelée royale

2.1. Définition

La gelée royale est sécrétée par les glandes pharyngiennes et mandibulaires de jeunes ouvrières nommées nourricières. Elle est en partie dérivée des protéines et des nutriments présents dans le pollen ingéré par les abeilles (www.beekeeping.com/anagercea/secretions.pdf). En quelque sorte, elle constitue du pollen prédigéré. C'est la substance centrale de la ruche : elle assure son existence et son fonctionnement. En effet, elle est la nourriture unique et exclusive de toutes les larves pendant leurs trois premiers jours de vie puis de la reine pendant toute son existence (Figure 7) (Rossant, 2011). La reine vit 50 fois plus longtemps qu'une ouvrière et seule l'alimentation due à la gelée royale fait la différence, puisqu'au départ la reine et l'ouvrière sont génétiquement et anatomiquement identiques. Il s'agit là de la notion d'épigénétisme.



Figure 7 : Cellule royale contenant une larve de reine baignant dans la gelée royale
(www.thehoneygatherers.com).

2.2. Elaboration de la gelée royale

Les abeilles produisent exclusivement la quantité nécessaire à leurs besoins et ne font pas de réserve comme avec le miel. Il s'agit donc d'un produit noble de production très limitée et de très haute valeur ajoutée.

La technique de production consiste à rendre la ruche orpheline en lui enlevant sa reine pour que les ouvrières élèvent alors une nouvelle reine. On insère dans la ruche des cadres comportant des ébauches de cellules royales artificielles dans lesquelles on dépose de jeunes larves, âgées de 12 à 36 heures, sur une goutte de gelée royale. La plupart d'entre elles sont adoptées et alimentées en gelée royale par les abeilles nourricières. Trois jours plus tard, le cadre est retiré, les larves sont délicatement prélevées, et la gelée royale est récoltée à l'aide d'une spatule de verre, ou avec un petit aspirateur (Cherbuliez et Domerego, 2003). Dès son extraction, elle est conditionnée dans des pots en verre et conservée entre 1 et 5°C. La gelée royale est donc une substance fragile et produite en faible quantité qui demande, de la part de l'apiculteur, un grand savoir-faire, justifiant ainsi un prix élevé.

En France, une ruche fournit en moyenne 300 à 800 g de gelée royale par an. Grâce à des techniques plus sophistiquées et à une sélection génétique d'abeilles particulièrement adaptées, des pays comme la Chine sont capables de produire 5 à 7 kg par an et par ruche. On peut alors parler de production industrielle mais il n'est pas certain que toutes les propriétés de ce produit incomparable survivent à de telles manipulations (Bruneau, 2009 ; Cherbuliez et Domerego, 2003).

2.3. Composition chimique de la gelée royale

La composition de la gelée royale est différente suivant qu'elle est destinée aux larves d'abeilles ouvrières ou aux larves de reines et dépend également de la race des abeilles la produisant.

La composition moyenne générale de la gelée royale est décrite dans le tableau ci-dessous (Tableau 3) :

Tableau 3 : Composition moyenne de la gelée royale (Martini et Seiller, 2006)
(www.beekeeping.com/anagercea/secretions.pdf).

Composition	Pourcentage total	Type de composés	Principaux composants
Eau	57 à 70 % (moyenne 70 %)		
Hydrates de carbone	14 %	Monosaccharides	Glucose et fructose
		Disaccharides	Saccharose, maltose...
		Polysaccharides	Mélibiose, erlose, ribose...
Protides	13 %	Acides aminés (dont les 8 essentiels)	Proline, lysine, leucine, arginine, valine, phénylalanine...
		Peptides	Défensine (la royalisine), apisimine, jelleines I, II, III, IV...
		Protéines	MRJP1, MRJP2, MRJP 3, MRJP4
Lipides	4,5 %	Acides gras	<i>Trans</i> -10-hydroxy-2-décénoïque...
		Stérols	Cholestérol et stigmastérol
		Cires	
		Phospholipides	
Substances diverses	2 à 8 %	Minéraux	K, Na, Mg, Ca, Fe, Zn, Cu, S, P, N, C...
		Vitamines	B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8 ou H, inositol, B9, (B12, C A, D, E, K)
		Enzymes	Glucose-oxydase, ...
		Acétylcholine 1mg/g	
		Hormones (gelée fraîche)	(Estradiol, testostérone, progestérone)
		Acides nucléiques (gelée fraîche)	(ADN et ARN)

MRJP : Major Royal Jelly Protein (MRJP1 ou Apalbumine-1...)

Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces ; les pourcentages sont donnés par rapport au poids total de la gelée royale.

Il faut noter que le taux d'acide 10-hydroxy-2-décénoïque (10 HDA) est un des facteurs permettant de déterminer la qualité de la gelée royale et que la teneur en acide pantothénique (vitamine B5) est l'une des plus fortes que l'on connaisse pour une substance naturelle.

2.4. Origine de la gelée royale

La production de gelée royale française couvre 2 % à peine de la consommation nationale. En effet, plus de 95 % de la gelée royale consommée en France est importée, principalement de Chine, mais aussi des pays de l'Asie du Sud-est (Thaïlande, Taiwan, Vietnam...) (www.geleeroyale-gpgr.fr).

3. Propriétés du miel et de la gelée royale pertinentes pour une utilisation au niveau cutané

3.1. Propriétés cicatrisantes

3.1.1. Le miel

3.1.1.1. Propriété hygroscopique

Le miel a tendance à absorber l'humidité de l'air. En effet, grâce à ses propriétés hygroscopiques, en partie dues au fructose, le miel génère un milieu humide permettant l'hydratation de la peau qui peut être favorable au processus de cicatrisation.

En application sur une plaie, le miel contribue à la première étape de la cicatrisation. En effet, la détersion en milieu humide permet de solliciter la flore bactérienne normalement présente sur la peau ainsi que les enzymes protéolytiques qui sont capables d'éliminer les débris nécrotiques et/ou fibrineux (Hoyet, 2005). Sur une plaie, le milieu humide a également d'autres avantages : il réduit la douleur, protège la plaie, favorise la formation du tissu de granulation et l'épithélialisation (Lusby *et al.*, 2002).

3.1.1.2. Le pH acide

Le pH du miel, variant entre 3 et 6, permet de maintenir des conditions optimales pour l'activité fibroblastique. En effet, la migration et la prolifération des fibroblastes, ainsi que la synthèse de collagène sont optimales dans un environnement légèrement acide (Lusby *et al.*, 2002).

3.1.1.3. L'osmolarité

Le miel est une solution saturée ou sursaturée de sucres, les principaux étant le glucose et le fructose (Olaitan *et al.*, 2007). Il possède donc une osmolarité élevée, liée à sa forte concentration en sucres, qui lui confère une partie de ses propriétés thérapeutiques. L'effet osmotique permet de drainer le plasma et la lymphe (qui peuvent contenir des éléments favorisant la reconstitution cutanée) à partir des tissus sous-jacents. De plus, l'osmolarité du miel favorise l'exsudation et donc la diminution de l'œdème au sein de la plaie (Descottes, 2009 ; Rossant, 2011). Enfin, l'effet osmotique du miel favorise un milieu humide qui facilite les différentes étapes de la cicatrisation (Figure 8).

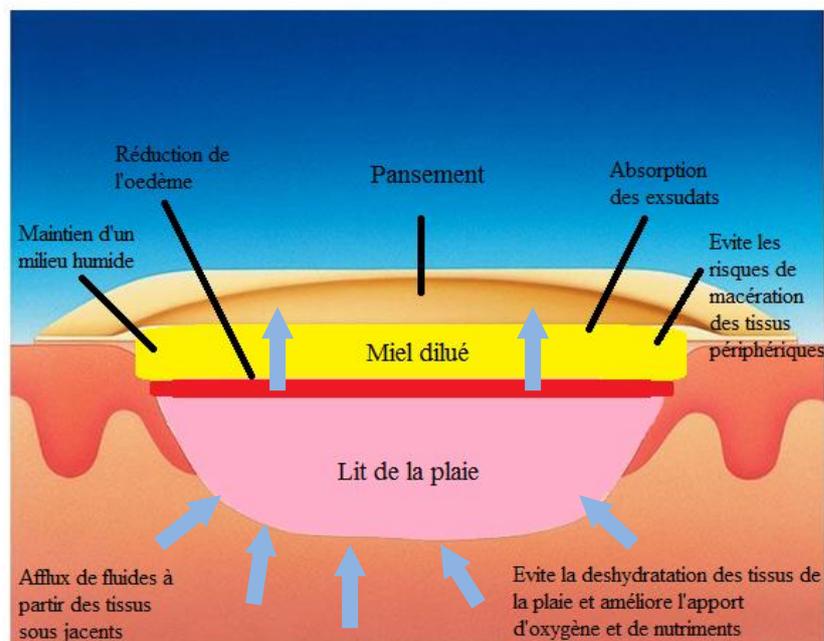


Figure 8 : Schéma représentant les effets de l'osmolarité du miel (Tomczak, 2010).

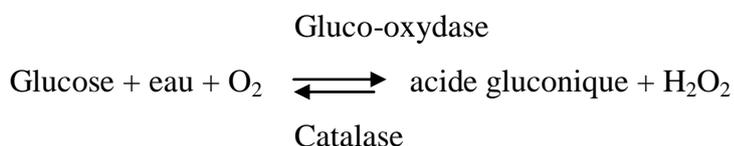
Le traitement des plaies par pression négative, très employé de nos jours, est à mettre en parallèle avec l'action osmotique du miel. Cette technique consiste à placer la surface d'une plaie sous pression inférieure à la pression atmosphérique ambiante. Pour cela, un pansement spécialement réalisé est raccordé à une source de dépression et à un système de recueil des exsudats. Les effets obtenus sont le drainage de la plaie, une réduction de l'œdème, et la formation du tissu de bourgeonnement (b. www.has-sante.fr).

3.1.1.4. Les sucres

Les sucres et notamment le lévulose et le fructose présents dans le miel améliorent localement la nutrition de la plaie et donc accélèrent le processus d'épithélialisation. Les cellules (macrophages, fibroblastes ...) impliquées dans le processus de cicatrisation trouvent grâce à ces sucres une source d'énergie supplémentaire qui contribue à leur bon fonctionnement (Lusby *et al.*, 2002).

3.1.1.5. Le peroxyde d'hydrogène

Le peroxyde d'hydrogène est produit par réaction enzymatique. En effet, la glucose-oxydase, sécrétée par les glandes hypopharyngiennes de l'abeille, transforme le glucose en présence, d'eau et d'oxygène, en peroxyde d'hydrogène et acide gluconique, selon la réaction suivante :



Encore appelé eau oxygénée, le peroxyde d'hydrogène joue un rôle dans la détersion des plaies. Lorsqu'il est en contact avec des tissus et du sang, il se décompose en eau et oxygène ce qui crée une « microeffervescence » et un nettoyage mécanique de la plaie (Rossant, 2011).

Il apparaît également que le peroxyde d'hydrogène stimule la multiplication cellulaire et favorise une évolution normale de l'inflammation au cours de la cicatrisation. Il stimule

notamment la croissance des fibroblastes et des cellules épithéliales qui vont participer à la réparation tissulaire. Dans le même temps, il stimule également le développement d'une néovascularisation dans le tissu cicatriciel (Descottes, 2009).

3.1.1.6. Vitamines et oligoéléments

Les vitamines du groupe B stimulent la régénération cellulaire et contribuent à l'hydratation de la peau. L'acide pantothénique ou vitamine B5 stimule la croissance cellulaire, et de ce fait réduit le temps de cicatrisation des plaies et favorise la granulation au niveau des lésions. L'acide ascorbique ou vitamine C stimule la synthèse de collagène et ainsi améliore le micro relief cutané (Nusgens *et al.*, 2001).

Les oligoéléments jouent aussi un rôle important à différents stades de la cicatrisation. Le zinc, le cuivre et le manganèse agissent lors de l'épidermisation sur la phase de migration active des kératinocytes en modulant l'expression des protéines d'ancrage, les intégrines (Martini et Seiller, 2006). Le calcium intervient dans la différenciation de l'épiderme. Le magnésium joue un rôle dans l'adhésion et la migration cellulaire, phénomènes importants pour générer le tissu de granulation (futur derme), ainsi que dans l'adhésion des cellules de l'épiderme à la jonction dermo-épidermique via les intégrines. Le silicium est indispensable pour la synthèse des fibres de collagène et d'élastine de la peau¹. La présence des vitamines et des oligoéléments augmente donc les propriétés cicatrisantes du miel.

3.1.1.7. Propriétés liées à la cicatrisation

Le miel appliqué sur une plaie a un effet désodorisant. Cela peut s'expliquer par son action antibactérienne, mais aussi par le fait que les glucides qu'il contient sont utilisés par les bactéries à la place des acides aminés provenant du sérum ou des cellules mortes. Ce processus aboutit à la formation d'acide lactique inodore, à la place d'amines, d'ammoniac et de composés soufrés qui ont une odeur nauséabonde (Hoyet, 2005 ; Rossant, 2011).

De plus pour traiter une plaie, le miel permet de réaliser des pansements qui n'adhèrent pas à la lésion. Ceci est lié à son osmolarité élevée qui entraîne la présence d'une quantité de

¹ [Abeille Royale 31p. : documentation interne et dossier de presse Guerlain].

fluides suffisamment importante évitant toute adhésion à la plaie. De ce fait, les changements de pansements se font sans douleur et le tissu nouvellement formé n'est pas altéré (Lusby *et al.*, 2002).

3.1.1.8. Autres données scientifiques

Au cours de la cicatrisation, le miel stimule la formation du tissu de granulation et facilite l'épithélialisation (Salcido, 2008).

Il a été démontré que le miel stimule les monocytes pour produire des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β et IL-6), ayant un rôle important et favorable dans la phase inflammatoire du processus de cicatrisation (Tonks *et al.*, 2003).

Une autre étude a montré que le miel est capable d'activer la prolifération des kératinocytes (notamment lors du processus d'épithélialisation), en régulant de façon positive l'expression de certaines cytokines (TNF- α , IL-1 β et TGF- β) et MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) (Majtan *et al.*, 2010).

Cependant, des études complémentaires seraient nécessaires pour révéler les mécanismes exacts par lesquels le miel agit sur la modulation de l'inflammation et sur la libération de facteurs de croissance, et pour préciser les mécanismes moléculaires qui participent à l'activation des kératinocytes.

3.1.2. La gelée royale

3.1.2.1. Acides aminés et protéines

Grâce à sa forte teneur en acides aminés, notamment la proline et l'hydroxyproline connues comme étant des précurseurs de l'élastine et du collagène, la gelée royale est utile dans les phénomènes de réparation tissulaire (Blanc, 2010). En effet, l'élastine et le collagène sont des constituants majeurs de la peau qui lui confèrent sa résistance, sa fermeté et sa souplesse.

De plus, les protéines majeures de la gelée royale ou MRJP (major royal jelly proteins) qui constituent un groupe de cinq protéines seraient capables, notamment la MRJP1, d'induire la prolifération des kératinocytes (Majtan *et al.*, 2010).

3.1.2.2. L'acide 10-hydroxy-2-décanoïque

L'acide 10-hydroxy-2-décanoïque est un facteur qui favorise la production de collagène. Une étude *in vitro* a démontré qu'il pourrait agir de façon dose-dépendante en incitant les fibroblastes à produire le facteur de croissance TGF- β 1 dont le rôle est majeur dans la production de collagène. Ainsi, la gelée royale et l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque pourraient stimuler la production de collagène et améliorer son dépôt dans le derme (Koya-Miyata *et al.*, 2004). Ces propriétés sont particulièrement importantes pour favoriser les processus de cicatrisation.

3.1.2.3. Vitamines et oligoéléments

Tout comme le miel, la gelée royale est riche en oligoéléments et en vitamines, substances impliquées dans les processus de cicatrisation. Les vitamines du groupe B contribuent au processus de renouvellement cellulaire. La teneur en vitamine B5 y est plus importante que dans le miel. En effet, comme mentionné plus haut, la gelée royale est le composé qui en contient le plus à l'état naturel.

La gelée royale contient aussi les vitamines A, D et C à l'état de trace. Le rétinol ou vitamine A intervient dans la division des cellules basales de l'épiderme et intervient dans la régularisation du processus de kératinisation.

Les vitamines et oligoéléments contribuent au pouvoir cicatrisant et régénérateur de la gelée royale qui de ce fait est utilisée particulièrement dans les soins anti-âge.

3.1.2.4. Autres données scientifiques

Une étude réalisée en 1990 a démontré que l'administration de gelée royale par voie orale favorise la cicatrisation chez des souris diabétiques en présentant un effet anti-inflammatoire et en favorisant la formation du tissu de granulation (Fujii *et al.*, 1990).

Une autre étude, réalisée *in vitro*, a montré que la gelée royale améliore la migration des fibroblastes et augmente le niveau des sphingolipides, lipides complexes présents entre autres dans les membranes plasmiques et impliqués dans les processus de cicatrisation (Kim *et al.*, 2010).

3.2. Propriétés antibactériennes

3.2.1. Le miel

Dans un contexte où un nombre croissant de souches bactériennes sont résistantes aux antibiotiques, le miel est de plus en plus apprécié pour son activité antibactérienne. De nombreuses publications ont permis la mise en évidence de ses pouvoirs bactéricides et bactériostatiques (www.worldwidewounds.com ; www.biologiq.nl) (Cooper, 2007 ; Kwakman *et al.*, 2010)... Tous les miels n'ont pas la même activité antibactérienne. Cette dernière dépend de la présence combinée de plusieurs facteurs qui peuvent avoir une activité redondante, être mutuellement dépendants, ou avoir une activité additive ou synergique selon l'espèce bactérienne ciblée (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Echerichia coli*...) (Rossant, 2011).

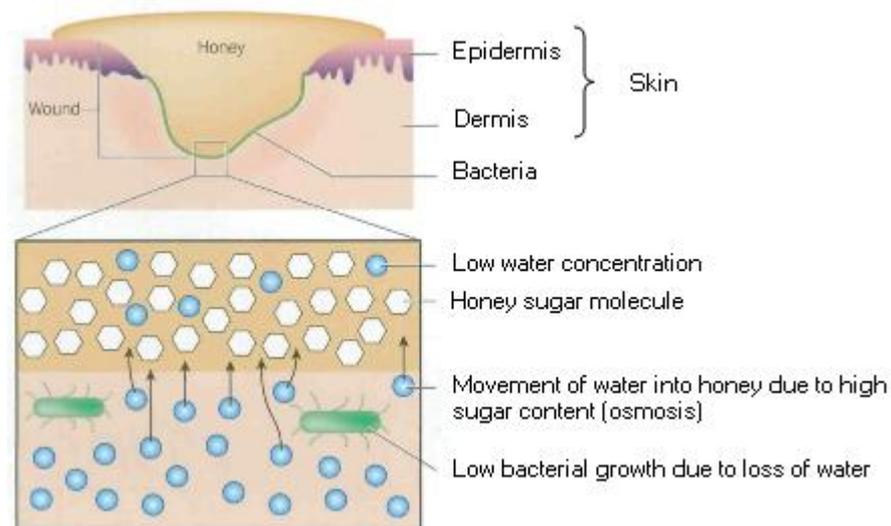
3.2.1.1. L'effet osmotique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'effet osmotique du miel est lié à sa forte concentration en sucres. En effet, ces derniers ont une activité antibactérienne par leur pouvoir d'abaissement de l'activité de l'eau. La quantité d'eau libre ou activité de l'eau exprime le degré de disponibilité de l'eau dans un milieu ou un produit donné. On a donc défini un

coefficient hydrique « aw » (water activity) pour mesurer l'eau libre. Dans le miel, elle est comprise entre 0,562 et 0,62.

Entre les sucres du miel et les molécules d'eau, il se produit une forte interaction, et par conséquent, il y a très peu d'eau libre disponible pour le développement des microorganismes. Le miel agit donc de manière osmotique, en provoquant une forte déshydratation des germes qui n'ont plus alors suffisamment d'eau pour survivre (Olaitan *et al.*, 2007) (www.worldwidewounds.com ; www.biologiq.nl) (Figure 9).

Figure 9 : Effet osmotique et action des molécules de sucres sur la croissance microbienne (Lay-Flurrie, 2008).



3.2.1.2. Le pH acide

Le pH du miel est compris entre 3 et 6 ; il est donc suffisamment acide pour ralentir ou inhiber le développement de nombreux microorganismes pathogènes. De ce fait, il renforce les propriétés antibactériennes du miel (www.biologiq.nl).

3.2.1.3. La viscosité

La viscosité du miel permet de créer une barrière protectrice autour de la zone à traiter (plaie), empêchant ainsi toute surinfection. C'est une propriété purement mécanique (Hoyet, 2005).

3.2.1.4. Le peroxyde d'hydrogène

Comme nous l'avons vu précédemment, le peroxyde d'hydrogène est formé au cours de la réaction enzymatique entre le glucose et la gluco-oxydase, en présence d'eau et d'oxygène. Avant son identification en 1962 par White, le peroxyde d'hydrogène était appelé inhibine. Il s'agit d'un très bon antiseptique. Sa concentration dépend directement de l'activité de la gluco-oxydase par laquelle il est synthétisé, et de la catalase qui est à l'origine de la réaction inverse. Cette dernière peut être retrouvée sur la peau, par l'intermédiaire de certaines bactéries et au niveau du plasma. Cependant, pour que la catalase soit active, il faut une forte concentration en peroxyde d'hydrogène ; or, lors de l'application du miel, la libération d'eau oxygénée se fait de façon lente et prolongée. De ce fait, la catalase n'est que faiblement activée, et ne peut donc pas détruire l'activité antibactérienne du miel liée au peroxyde d'hydrogène. Ce dernier a donc un meilleur potentiel antibactérien quand il est libéré par le miel que lorsqu'il est utilisé seul dans une préparation antiseptique (www.worldwidewounds.com) (Rossant, 2011).

3.2.1.5. Les facteurs phytochimiques

Les huiles essentielles des nectars de fleurs, comme le thymol du thym ou la pinocembrine qui est un flavonoïde identifié récemment dans une douzaine de miels, ont un pouvoir antibactérien connu. L'activité antimicrobienne de la pinocembrine est caractérisée vis-à-vis notamment de *Staphylococcus aureus* (Rossant, 2011). La thèse de Nadine Guillon (1996) montre que le miel de thym présente l'une des activités antibactériennes les plus fortes, en partie dues aux phénols (thymol, carvacrol) qu'il contient.

Des études ont également montré la présence de composés phénoliques dans des miels à l'état naturel (Dimitrova *et al.*, 2007), et mis en évidence leur activité antibactérienne, due notamment à la pinobanksine et à l'acide ferrulique (Hamouda and Marzouk, 2011).

3.2.1.6. La défensine-1

La défensine-1, également connue sous le nom de royalisine, est un peptide antibactérien synthétisé par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des abeilles. Les défensines sont aussi présentes chez l'homme. Elles sont divisées en deux groupes : les α -défensines, qui se situent au sein de certains granules sécrétoires dans les leucocytes ou au niveau des cellules immunitaires spécialisées, et les β -défensines, qui se trouvent dans l'ensemble des épithéliums et au sein de nombreux organes. Elles jouent un rôle prépondérant dans les pathologies infectieuses, et modulent la réponse immunitaire (Rossant, 2011). Une étude publiée en 2010 (Kwakman *et al.*, 2010) a permis de mettre en évidence l'activité antibactérienne de la défensine-1, après neutralisations successives des facteurs bactéricides déjà connus dans le miel. Elle a une action puissante sur les bactéries gram positif (Kwakman et Zaat, 2012).

3.2.1.7. Le méthylglyoxal (MGO)

Certains miels sont doués d'une activité qualifiée de "non peroxydasique", c'est-à-dire qu'ils conservent un fort pouvoir antibactérien même quand leur activité peroxydasique est neutralisée par la catalase ou par chauffage. C'est le cas notamment du miel de manuka, miel néo-zélandais et australien, issu de l'arbuste *Leptospermum scoparium* (famille des myrtacées) et connu sous le nom « d'arbre à thé ».

Le Professeur Henle a identifié en 2008 le MGO comme étant le composé actif du miel de manuka. Sa concentration y est jusqu'à cent fois supérieure à celle des autres miels. Une étude a clairement démontré la corrélation entre la présence du MGO dans le miel de manuka et ses propriétés antibactériennes (Atrott et Henle, 2009).

3.2.2. La gelée royale

3.2.2.1. L'acide trans-10-hydroxy-2-décénoïque

Des études ont montré que la gelée royale possède une activité antibactérienne. En effet, elle inhibe certaines bactéries gram positif et gram négatif. Cette activité est due en majorité à la présence d'un acide gras, l'acide trans-10-hydroxy-2-décénoïque, qui est actif sur différentes bactéries : *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* (Barnuti et al., 2011).

3.2.2.2. Les protides

Des protéines et des peptides jouent également un rôle important dans le pouvoir antibactérien de la gelée royale. Il s'agit des protéines majeures de la gelée royale ou MRJP (www.bee-hexagon.net), ainsi que de trois types de peptides : une défensine (la royalisine), les jelleines (jelleine I, II, III, IV), et l'apisimine. Ce dernier peptide ne possède pas d'activité antimicrobienne mais forme un complexe avec l'apalbumine (MRJP1) et serait impliqué dans l'activation de mécanismes cellulaires (Fontana et al., 2004). La royalisine inhibe les bactéries à gram positif tel que *Bacillus subtilis*. Elle est aussi active sur *Escherichia coli*, comme l'apalbumine (Barnuti et al., 2011).

3.3. Propriétés antioxydantes

3.3.1. Le miel

Le stress oxydant, défini comme un déséquilibre entre la production de radicaux libres et le système de défense antioxydant, joue un rôle significatif dans l'apparition de nombreuses maladies. En effet, l'agression de l'ADN cellulaire par les radicaux libres peut accélérer le vieillissement tissulaire. Les antioxydants sont des substances qui, présentes à faible concentration, sont capables de supprimer, retarder ou empêcher les processus d'oxydation et leurs conséquences.

Le miel est une source importante d'antioxydants naturels. Une étude tchèque réalisée en 2006 a permis de déterminer l'activité antioxydante et la teneur en polyphénols du miel. Les composés phénoliques font partie des principaux composants responsables de cette activité. Ce sont des antioxydants primaires ou antiradicalaires qui inhibent la propagation des réactions radicalaires en fournissant des hydrogènes aux radicaux libres présents. Il a été démontré que la composition du miel, et donc sa capacité antioxydante, dépend à la fois de la source florale utilisée par les abeilles pour collecter le nectar, de la saison, et des facteurs environnementaux (Lachman *et al.*, 2010). Les flavonoïdes comme la quercétine, la lutéoline et le kaempférol, qui sont des pigments présents dans de nombreux végétaux, jouent un rôle majeur dans la neutralisation des radicaux libres.

Certaines vitamines et oligoéléments sont également impliqués dans l'activité antioxydante du miel. La vitamine C est piègeur de radicaux libres. Elle se transforme en radical ascorbyle au contact des radicaux libres, stoppant ainsi la réaction radicalaire en chaîne. En application topique, elle diminue considérablement les dommages causés par les rayons UV. Les oligoéléments tels que le sélénium (Se) et le zinc (Zn) jouent eux aussi un rôle important dans l'équilibre prooxydant-antioxydant. Ils ont un fort pouvoir anti-radicalaire et interviennent au niveau du fonctionnement des enzymes qui préviennent le photo-vieillessement.

Il existe une majoration des processus oxydants dans de nombreux événements cutanés comme l'affaiblissement de la fonction barrière ou le vieillissement photo-induit, qui sont notamment responsables de modifications inesthétiques de l'aspect de la peau. Les propriétés antioxydantes du miel sont donc largement utilisées en cosmétologie dans les soins anti-âge, en complément des propriétés régénératrices (Martini et Seiller, 2006).

3.3.2. La gelée royale

Grâce à sa richesse en produits antioxydants, la gelée royale aiderait à retarder les effets du vieillissement cutané. Elle contient des oligoéléments et des vitamines qui, comme nous l'avons vu pour le miel, jouent un rôle protecteur vis-à-vis des radicaux libres. En plus de la vitamine C, la gelée royale contient de la vitamine E à l'état de trace qui possède des propriétés anti-radicalaires et anti-inflammatoires, expliquant son action protectrice contre les effets nocifs du soleil (Martini et Seiller, 2006).

3.4. Propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices

3.4.1. Le miel

Des recherches ont mis en évidence l'action du miel sur les cellules responsables du phénomène inflammatoire. Le miel, à une concentration de 1%, stimule *in vitro* la libération par les monocytes de cytokines (TNF- α , IL-1 β et IL-6) qui sont les acteurs de la réponse immunitaire en cas d'infection (Tonks *et al.*, 2001).

De plus, le miel contient des flavonoïdes ayant des propriétés anti-inflammatoires, notamment la chrysin ou 5,7-dihydroxyflavone, également présente dans la propolis. Une étude publiée en 2011 a démontré que la Chrysin présente un effet bénéfique sur la protection des kératinocytes, contre les lésions causées par les UVA et UVB. Elle peut également atténuer l'apoptose, les radicaux libres et la cyclooxygénase-2 induites par les UVA et UVB (Wu *et al.*, 2011).

3.4.2. La gelée royale

D'après une étude japonaise publiée en 2004, la gelée royale semblerait inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages activés (Kohno *et al.*, 2004).

3.5. Autres Propriétés

Depuis des milliers d'années, le miel est utilisé au niveau cutané pour de nombreuses autres propriétés : adoucissantes, détoxifiantes, hydratantes (dues au pouvoir hygroscopique du miel), émoullientes, humectantes, rafraichissantes, anti-irritantes, nourrissantes, tonifiantes, énergisantes, légèrement astringentes et éclaircissantes.

La gelée royale serait susceptible, par ailleurs, de supprimer les pigmentations des peaux séniles. Elle aurait en outre une action sur la séborrhée et sur l'acné, grâce à sa richesse en vitamines du groupe B, notamment la riboflavine ou vitamine B2, la pyridoxine ou vitamine B6, et la biotine ou vitamine B8, mais aussi grâce à la présence de zinc et de soufre (Martini et Seiller, 2006).

Pour finir, il est important de noter que les propriétés du miel et de la gelée royale sont le résultat d'une grande cohésion entre les différentes substances qui les composent. Il existe une véritable synergie d'action entre les différents composants, c'est-à-dire que l'activité thérapeutique des constituants actifs, lorsqu'ils sont associés, est supérieure à la somme des activités thérapeutiques des constituants pris individuellement. En cela, il est impossible d'entreprendre une synthèse artificielle des produits naturels comme le miel et la gelée royale (Cherbuliez et Domerego, 2003).

4. Réglementation des produits de la ruche

Les normes internationales concernant le miel sont spécifiées dans une directive européenne relative au miel (2001/110/CE) et dans la norme pour le miel du Codex Alimentarius (CODEX STAN 12-1981, révisé en 2001).

Concernant la gelée royale, un Groupement de Producteurs de Gelée Royale (GPGR) s'est formé en 1995. Il joue un rôle important dans la réglementation de la gelée royale française, notamment avec la charte de qualité que ces producteurs ont élaborée.

4.1. L'étiquetage

Les règles d'étiquetage et de présentation des produits de la ruche sont celles applicables aux denrées alimentaires et celles concernant les denrées préemballées, prévues par le code de la consommation et par le Codex Alimentarius (CODEX STAN 12-1981 et CODEX STAN 1-1985).

L'étiquetage du miel et de la gelée royale doit comporter obligatoirement les mentions suivantes :

- La dénomination de vente (les mentions « fraîche », « pure » ou « naturelle » ne sont pas autorisées, ni pour la gelée royale, ni pour le miel) ;
- La date limite d'utilisation optimale (DLUO) au jour près, ou au mois près en précisant le numéro du lot ;
- Le poids ou le volume net ;

- Le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant, du conditionneur ou du vendeur ;
- Les préconisations de conservation, notamment pour la gelée royale ;
- La liste des ingrédients, qui précise la nature du miel appelé par la dénomination de vente. Elle est surtout utilisée pour spécifier la composition des miels polyfloraux (miel de lavande et miel de thym par exemple) ;
- L'indication du ou des pays d'origine. Toutefois, si le miel est originaire de plus d'un Etat membre de la Communauté européenne ou de plus d'un pays tiers, le conditionneur peut inscrire sur le pot : « Mélange de miels originaires de la Communauté européenne (CE) » ou « Mélange de miels non originaires de la CE » ou « Mélange de miels originaires et non originaires de la CE » (www.codexalimentarius.net) (www.economie.gouv.fr) (www.geleeroyale-gpgr.fr).

Pour le consommateur, il est souvent difficile de s'y retrouver, quant à l'origine du produit et surtout à sa qualité, et cela d'autant plus que les fraudes à l'étiquetage restent nombreuses malgré la réglementation existante.

Des méthodes d'analyse permettant d'identifier l'origine florale des produits, et de vérifier le respect des paramètres physico-chimiques sont utiles pour l'évaluation de la qualité et de l'adultération des produits de la ruche. Elles permettent ainsi de conclure sur la véracité ou non de l'étiquetage.

4.2. Analyse des particules végétales, typification et origine

Les algues, les levures, les lichens, les spores et les pollens sont des éléments naturels que l'on retrouve dans le miel. Ces particules sont les seules qui permettent de typifier les miels et de cerner leur origine géographique, ce qui est impossible avec les seules analyses physico-chimiques.

L'analyse pollinique ou mélikso-palynologie est l'étude des pollens présents dans le miel. Elle permet d'identifier et de quantifier les origines, les mélanges, et aussi de détecter les fraudes de nature botanique et géographique (Lobreau-Callen et Clément, 2000). Ainsi, elle constitue un élément déterminant dans la différenciation d'un miel monofloral d'un miel polyfloral.

De la même façon, la gelée royale peut faire l'objet d'analyses polliniques permettant de certifier son origine florale et géographique. C'est une des méthodes que l'on peut aussi

utiliser pour discerner la gelée royale française de la gelée royale d'origine asiatique (www.cari.be).

4.3. Évaluation de la qualité et de l'adultération des produits de la ruche

4.3.1. Le miel

Les miels de l'abeille domestique, *Apis mellifera*, font l'objet d'un important commerce international et il est évidemment essentiel d'être capable de sélectionner des produits de qualité. Les analyser consiste ainsi à préciser leur qualité et à connaître leurs origines botaniques et géographiques comme décrit ci-dessus (Lobreau-Callen et Clément, 2000).

Selon la directive européenne 2001/110/CE et le Codex Alimentarius CODEX STAN 12-1981, le miel doit respecter certains paramètres physico-chimiques. Parmi eux, les critères qui traduisent plus particulièrement la qualité du miel sont :

- **La teneur en eau** qui en général doit être inférieure ou égale à 20%. Un miel qui contient une teneur en eau élevée fermente plus facilement.
- **La teneur en hydroxyméthylfurfural** qui en général doit être inférieure ou égale à 40 mg/kg. L'apparition de ce composé est le résultat de la transformation des sucres simples et plus particulièrement du fructose en hydroxyméthylfurfural : 5-(hydroxyméthyl)-2-furaldéhyde. L'acidité et une teneur en eau élevée, favorisent cette transformation, mais l'excès de chaleur et un entreposage prolongé sont des facteurs encore plus déterminants dans ce processus.
- **L'indice diastasique** qui en général doit être supérieur ou égal à 8 Unités de « Schade ». Cet indice représente l'activité enzymatique de l'amylase et sa valeur traduit la dégradation des enzymes naturelles du miel.
- **La valeur de l'acidité libre** qui ne doit pas dépasser 50 milliéquivalents d'acides par kg. Cette valeur est susceptible de traduire une altération du miel, en particulier lors de son augmentation au cours de la fermentation (a. www.eur-lex.europa.eu) (www.beekeeping.com/articles/fr/requam.htm).

D'autres critères peuvent cependant être étudiés pour donner des indications supplémentaires sur la qualité du miel et mettre en évidence d'éventuelles adultérations.

La conductivité électrique est une mesure indirecte de la teneur en minéraux des miels.

La mesure des substances insolubles dans l'eau met en évidence les impuretés contenues dans le miel (argile, terre...).

Plus récemment, le dosage du glycérol est apparu comme un indicateur pertinent de la fermentation des miels en raison de la corrélation observée entre sa teneur et le nombre de levures présentes dans le miel.

L'activité de l'invertase peut aussi être dosée pour évaluer la fraîcheur d'un miel car cette enzyme se dégrade plus rapidement que l'amylase (www.beekeeping.com/articles/fr/qualite_miel.htm).

La teneur en sucres spécifiques (teneur en fructose, en glucose et en saccharose) est analysée pour obtenir des renseignements sur l'authenticité du miel et la falsification des sucres. L'adultération des miels par ajout de sirops de sucre (sirop de canne à sucre, de betterave...) est de plus en plus courante. Elle est la conséquence de la commercialisation de sirops de sucre bons marché et de compositions chimiques voisines de celles des miels. La fraude peut se manifester de deux manières avec ces sirops de sucre : soit par ajout direct au miel après la récolte, soit par nourrissage des abeilles pendant la miellée pour augmenter la quantité de miel produit (Cotte, 2003). Le Service Central d'Analyse (SCA) du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) a développé de nouvelles méthodes d'analyse afin de contrer ces adultérations (www.sca.cnrs.fr).

D'autres fraudes consistent à ajouter dans des miels de moindre qualité, des essences et parfums de *Citrus*, *Coffea*, *Lavandula*, *Mentha*...détectables par de simples analyses chimiques (Lobreau-Callen et Clément, 2000). Les miels fermentés peuvent subir une déshumidification industrielle et l'action des levures peut être stoppée par des inhibiteurs chimiques. De tels procédés sont interdits, pourtant ils sont employés par certains pays exportateurs et quelques producteurs peu scrupuleux.

4.3.2. La gelée royale

D'après les différentes études et analyses pratiquées par le laboratoire de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), ainsi que par le laboratoire de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des

Aliments (AFSSA) de Sophia Antipolis, la gelée royale française doit satisfaire à certains critères physico-chimiques : le taux d'humidité, la teneur en protéines et en lipides, la teneur en sucre et le taux de 10 HDA (marqueur spécifique de la gelée royale), doivent rester proches de valeurs fixées, comme le montre le tableau ci-dessous (Tableau 4).

Tableau 4 : Critères physico-chimiques de la gelée royale française (valeurs de la DGCCRF) (www.cari.be).

Sources	DGCCRF (Marseille)
Humidité	64 à 68 %
Protéines	12 à 15 %
Lipides	3,5 à 5,5 %
Fructose	4,5 à 7,5 %
Glucose	5 à 8 %
Saccharose	1 à 3 %
Maltose	0 à 1 %
10 HDA	2 à 3,5 %

La falsification la plus fréquente sur la gelée royale est l'ajout de miel (10 à 20 %). Différentes techniques permettent de la mettre en évidence : on peut faire un dosage des sucres pour voir si des sucres spécifiques du miel sont présents, ou si au contraire leur profil est conforme avec celui d'une gelée royale.

La gelée royale d'importation peut subir un autre type de fraudes, notamment lorsque la nature n'est pas assez généreuse : le nectar et le pollen sont remplacés par des succédanés. Par exemple, le pollen peut être remplacé par de la levure de bière, de la farine de soja ou du blanc d'œuf lyophilisé (Chabas, 2011).

Malgré tous les efforts faits tant par les apiculteurs soucieux de produire du miel et de la gelée royale de qualité, que par les légistes dans le but de protéger les consommateurs, les contrefaçons restent encore trop nombreuses. C'est pourquoi les laboratoires spécialisés dans la détection des fraudes (la DGCCRF, l'AFSSA de Sofia Antipolis, le SCA du CNRS)

doivent développer régulièrement de nouveaux programmes de recherche et de nouvelles méthodes d'analyse dans tous les domaines : physico-chimiques et palynologiques (Lobreau-Callen et Clément, 2000).

4.4. Présence d'éventuelles contaminations toxiques

Le miel et la gelée royale sont des produits issus de la nature. Ils n'échappent donc pas à la pollution de l'environnement. En effet, ils peuvent contenir des résidus de métaux lourds, de pesticides utilisés dans l'agriculture et d'antibiotiques issus de la pratique apicole (Chairopoulos et Bequet, 2011).

Parmi les insecticides, deux sont aujourd'hui pointés du doigt pour leurs effets négatifs sur le développement et l'orientation des abeilles. Il s'agit de l'imidaclopride, matière active de l'insecticide Gaucho, et du thiamethoxam, matière active de l'insecticide Cruiser (Mennessier, 2012).

Certains antibiotiques peuvent être légalement utilisés pour traiter les ruches mais de façon restreinte dans l'Union Européenne et plus encore en France. Cependant, de nombreux pays tiers les utilisent couramment et sans limite. En 2003, les autorités européennes de Bruxelles avaient dû fermer provisoirement les frontières de l'Europe au miel chinois après plusieurs cas de contamination par le chloramphénicol, un antibiotique hautement toxique, interdit depuis 1995.

Une enquête menée début 2011 par le magazine « 60 Millions de consommateurs » sur 76 miels d'origines différentes, a révélé que tous les miels testés étaient de bonne qualité et en accord avec les valeurs réglementaires, mais presque tous contenaient des polluants : pesticides, insecticides et antibiotiques. Leurs teneurs étaient certes inférieures aux limites réglementaires, mais à ce jour, on connaît peu les effets à long terme de leurs combinaisons sur la santé (Chairopoulos et Bequet, 2011).

4.5. Charte de qualité

Certains producteurs choisissent d'adhérer à une charte de qualité pour valoriser leurs produits. Cela permet de certifier le respect de pratiques apicoles raisonnées et de garantir la conformité des produits à certains critères de qualité.

Il existe différentes chartes de qualité pour les miels en fonction de la région de production. En revanche, pour la gelée royale, il existe une charte de qualité nationale établie par le GPGR, permettant une reconnaissance officielle de la gelée royale française (www.geleeroyale-gpgr.fr).

En ce qui concerne les miels utilisés dans les domaines médical et paramédical, ils devront être produits en respectant les critères de la charte du label «Produits préservés» pour le miel, établie par l'Association Européenne d'Apithérapie. Cette charte impose des protocoles de production stricts, pour obtenir un produit de très haute qualité (Cherbuliez et Domerego, 2003).

CHAPITRE III :
REGLEMENTATION DES PRODUITS
COSMETIQUES ET DES DISPOSITIFS
MEDICAUX

Compte tenu de leurs propriétés très intéressantes au niveau cutané, le miel et la gelée royale entrent dans la composition de certains produits cosmétiques et dispositifs médicaux. C'est pourquoi dans ce chapitre, nous ferons un rappel succinct sur les différentes réglementations concernant la fabrication et la mise sur le marché des produits cosmétiques et des dispositifs médicaux.

1. Les produits cosmétiques

1.1. Définition

Les produits cosmétiques, rattachés au monde de la beauté, ont longtemps été considérés comme des produits anodins et sans risques n'étant ainsi soumis à aucune réglementation. En 1975, suite à l'affaire du talc Morhange (décès de nourrissons dus à une grave intoxication, causée par la présence d'hexachlorophène à une concentration très élevée dans le talc Morhange en 1972), la France fut l'un des premiers pays à se doter d'une législation concernant les produits cosmétiques, suivie par les pays membres de la communauté européenne en 1976 (Dubois, 2007). La définition communautaire européenne du produit cosmétique a été transposée dans notre droit interne à l'article L. 5131-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (Audouard et Aulois-Griot, 2004) :

« On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » (b. www.legifrance.gouv.fr).

Cette définition peut impliquer de nombreuses interprétations. La phrase « destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain » était censée permettre une distinction entre produit cosmétique, qui ne doit pas pénétrer en profondeur dans la peau, et un médicament à application cutanée, qui peut avoir une action systémique en parvenant jusqu'au derme, bien vascularisé. Cependant, avec le développement de la

« cosmétique traitante », les formulations peuvent permettre une pénétration au moins jusqu'au derme (Martini, 2006).

Aujourd'hui certaines firmes dermocosmétologiques développent des produits cosmétiques de soin ou d'hygiène revendiquant un rôle cosmétique complémentaire ou traitant des maladies cutanées (Villette et Baran, 2000). On parle alors de cosmétiques « actifs » ou « cosméceutiques ». Or, définitivement, en France, la cosmétologie s'adresse normalement à des peaux saines. Le statut de ces produits n'est donc pas légalement reconnu en France et en Europe (Audouard et Aulois-Griot, 2004).

1.2. Réglementation européenne

Le produit cosmétique n'est pas soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM), l'évaluation du rapport bénéfice-risque étant spécifique au médicament. Il peut donc être commercialisé dès lors qu'il satisfait aux exigences réglementaires de la directive européenne sur les cosmétiques 76/768/CEE. Cette dernière a été modifiée sept fois depuis son adoption en 1976, le septième amendement datant du 27 février 2003 (Martini et Seiller, 2006).

Cependant, depuis le 22 décembre 2009, un nouveau règlement « Cosmétiques » est venu compléter la directive 76/768/CEE. Il s'agit du règlement européen n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, paru au journal officiel de l'Union européenne le 22 décembre 2009. Il est destiné à remplacer la directive européenne 76/768/CEE et ses 7 amendements. La totalité de ce règlement sera applicable à partir du 11 juillet 2013 à l'exception de quelques articles applicables plus précocement. Il constitue un texte unique sans aucune possibilité de transposition nationale afin d'éviter toute divergence entre les états. Les dispositions du règlement visent à assurer la protection de la santé et l'information des consommateurs en veillant à la composition et à l'étiquetage des produits. Le règlement prévoit également l'évaluation de la sécurité des produits et l'interdiction progressive des expérimentations animales (Lacharme, 2011) (c. www.eur-lex.europa.eu).

La Directive 76/768/CEE impose :

- La déclaration de tous les établissements fabricant, conditionnant ou contrôlant des produits cosmétiques à l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). La déclaration indique les personnes qualifiées responsables ;
- L'obligation pour le fabricant de s'assurer de la sécurité du produit ;
- La réalisation du produit en conformité aux bonnes pratiques de fabrication ;
- La conformité du produit aux règles d'étiquetage existantes ;
- La déclaration de la formule aux centres anti-poison pour traiter les éventuels cas d'intoxications ;
- La constitution d'un dossier cosmétique, mis à la disposition des autorités de contrôle à l'adresse mentionnée sur l'étiquetage du produit (Martini et Seiller, 2006 ; Martini, 2006 ; Vigan, 2004).

La directive cosmétique se préoccupe de la nature des matières premières et du produit fini, principalement en ce qui concerne la sécurité du consommateur. En effet, elle définit dans ses annexes les cinq listes de substances réglementées :

- Une liste négative pour les substances interdites ne pouvant entrer dans la composition d'un produit cosmétique ;
- Une liste de substances soumises à restrictions ;
- Une liste positive pour les colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques ;
- Une liste positive pour les agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques ;
- Une liste positive pour les filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques (Martini et Seiller, 2006).

Le dossier cosmétique :

Le dossier cosmétique est beaucoup plus léger et peut être constitué dans des délais beaucoup plus courts que le dossier d'AMM exigé pour les médicaments. Il doit contenir :

- La formule qualitative et quantitative du produit ;
- Les noms des responsables de fabrication, contrôle et conditionnement qui doivent être qualifiés dans le domaine ;
- Le lieu des différentes opérations ;

- Les spécifications physico-chimiques et microbiologiques des matières premières et du produit fini ;
- La description des conditions de fabrication et de contrôle ;
- L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini (tests de toxicité transcutanée et de tolérance cutanée et muqueuse, laissés au libre-arbitre du fabricant et réalisés en conformité avec les « bonnes pratiques de laboratoire ») ;
- Les données existantes en matière d'effets indésirables du produit cosmétique ;
- Les preuves des effets revendiqués du produit (tests d'hydratation, tests d'élasticité...) (Villette et Baran, 2000) (b. www.legifrance.gouv.fr).

En France plusieurs structures sont en charge du secteur des produits cosmétiques :

- L'AFSSAPS ;
- Les services du ministère de la santé : la direction générale de la santé (DGS) ;
- Les services du ministère des finances : la direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes (DGCCRF) et la direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services (DGCIS) (Martini et Seiller, 2006).

1.3. Un point sur les réglementations cosmétiques dans les principaux pays tiers

Contrairement à l'unicité du produit cosmétique en Europe, d'autres pays ont choisi de faire coexister plusieurs catégories de produits cosmétiques (Laissus-Leclerc, 2008).

Réglementation aux Etats-Unis :

L'autorité compétente en charge des produits cosmétiques est la Food and Drug Administration (FDA). Elle définit et régleme les produits cosmétiques à travers le Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C ACT).

L'utilisation de certains ingrédients, comme ceux ayant des propriétés thérapeutiques ou l'utilisation de certaines revendications fait qu'un produit disposant d'un statut cosmétique en Europe, tombe dans le statut dit « Over the Counter » (OTC) américain. Il existe donc deux

catégories de cosmétiques aux Etats-Unis : les cosmétiques ordinaires et les OTC (produits de protection solaire, dentifrice contenant du fluor, antiperspirant...).

La Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA) qui est devenue le Personal Care Products Council (PCPC) est le dictionnaire des ingrédients cosmétiques. L'évaluation de la sécurité des ingrédients est réalisée par le Cosmetic Ingredient Review (CIR), comité scientifique indépendant de statut non réglementaire, reconnu par la FDA (Martini et Seiller, 2006).

Réglementation japonaise :

L'autorité compétente est le Koseirodoshō (en japonais) ou Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). C'est la loi concernant les affaires pharmaceutiques, « Pharmaceutical Affairs Law of Japan » (PAL), qui régit la réglementation des cosmétiques.

La législation japonaise a créé, comme aux Etats-Unis, une catégorie particulière de produits cosmétiques : les « Quasi-drugs ». Ces produits sont à mi-chemin entre les produits cosmétiques et les médicaments. Ils peuvent revendiquer une efficacité non autorisée pour les produits cosmétiques en raison de la présence d'un ingrédient actif. C'est le cas par exemple des antiperspirants, de certains dentifrices, et des shampooings antipelliculaires (Martini et Seiller, 2006).

Réglementation chinoise :

La Chine représente un marché essentiel pour l'exportation des produits cosmétiques, c'est pourquoi nous détaillerons davantage la réglementation de ce pays qui s'est complexifiée depuis avril 2010. Le contexte chinois a beaucoup évolué récemment, notamment à cause des scandales sanitaires (lait contaminé par de la mélanine). Les exigences du législateur vis-à-vis des importateurs sur le marché chinois semblent particulièrement contraignantes (www.congres-parfumscosmetiques.com).

Les trois administrations chinoises en charge des produits cosmétiques sont:

- Le Ministère de la Santé, Ministry of Health (MoH) qui est le « gardien » de la sécurité des produits cosmétiques ;

- L'Agence Centrale de l'Alimentation et des Médicaments, State Food and Drug Administration (SFDA), rattachée au MoH, qui est en charge de la coordination réglementaire ;
- L'Agence générale de supervision de la qualité, de l'inspection et de la quarantaine, Administration for Quality Supervision, Inspection & Quarantine of the People's Republic of China (AQSIQ) qui réglemente et contrôle la sécurité, l'hygiène et la qualité des cosmétiques importés et exportés.

La définition des produits cosmétiques chinois s'inspire de la définition de l'article 1^{er} de la Directive cosmétique européenne 76/768/CEE.

Il existe deux catégories de produits cosmétiques :

- Les produits cosmétiques ordinaires qui incluent les produits de maquillages, les parfums et les produits d'hygiène ;
- Les produits cosmétiques à but spécifique, en raison de leur revendication, comme par exemple les produits de protection solaire, les produits amincissants (Santoni, 2007)...

Les réglementations applicables aux ingrédients sont régies par les « Hygiene standards ». Il s'agit d'un document qui dresse les listes de substances réglementées en Chine, de la même façon que les annexes de la directive européenne (www.congres-parfumscosmetiques.com).

La mise sur le marché d'un produit cosmétique comprend deux procédures d'enregistrement :

- L'obtention des « Hygiene Permit » correspondant aux licences de commercialisation, délivrées par le MoH ;
- Une homologation des étiquettes des produits cosmétiques auprès de l'AQSIQ (Santoni, 2007).

Depuis 2010, les « nouveaux ingrédients » utilisés pour la première fois dans la fabrication d'un produit cosmétique placé sur le marché chinois doivent être enregistrés dans le dictionnaire américain du PCPC (anciennement CTFA) qui sert de référence en attendant l'élaboration de listes d'ingrédients par la SFDA (prévues pour l'année 2012). Cette dernière n'est cependant pas claire sur la notion d'ingrédient, sur les exigences les concernant et il

n'existe pas de comité d'experts dédié à l'enregistrement des nouveaux ingrédients. La Chine fait ici preuve d'un véritable protectionnisme (www.congres-parfumscosmetiques.com).

1.4. Publicité et produit cosmétique

Les produits cosmétiques sont soumis au droit commun de la publicité, défini dans le Code de la consommation aux articles L121-8 à L121-15-4. Ces articles précisent qu'une publicité n'est licite que si :

- Elle n'est pas trompeuse ou de nature à induire en erreur ;
- Elle porte sur des biens ou des services répondant aux mêmes besoins ou ayant le même objectif ;
- Elle compare objectivement une ou plusieurs caractéristiques essentielles (Lacharme, 2011).

En 2009, l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité (ARPP) a établi des nouvelles recommandations concernant les allégations et les revendications publicitaires des produits cosmétiques. Applicable depuis le premier mars 2010, elles précisent que toute allégation doit être véridique, claire, loyale, objective et ne doit pas être de nature à induire en erreur. De plus, la publicité doit proscrire toutes les déclarations ou les représentations visuelles susceptibles de générer des craintes irrationnelles ou infondées.

Deux démarches sont autorisées afin de promouvoir un produit cosmétique dans une publicité. Il s'agit d'un message scientifique, où un professionnel lié à l'entreprise recommande le produit, et d'un message commercial. Ces deux types de messages peuvent être associés au sein d'une même publicité à condition qu'ils soient équilibrés et séparés explicitement.

Il est important d'être attentif au vocabulaire employé pour quantifier les allégations. Par exemple, concernant les allégations « anti-âge/anti-rides », seule une action sur l'apparence, et donc sur les signes du vieillissement, peut être revendiquée. Il est cependant possible de faire référence aux mécanismes d'action à condition que cette démarche soit justifiée et que les revendications du produit portent uniquement sur l'apparence (Joseph, 2010) (www.arpp-pub.org).

1.5. Règlement communautaire sur la gestion des substances chimiques : REACH

L'Union européenne a modernisé la législation européenne en matière de substances chimiques et mis en place le système REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), appliqué depuis le 1^{er} juin 2007 (Règlement (CE) n° 1907/2006). C'est un système intégré d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restriction des substances chimiques. Son objectif est d'améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement tout en maintenant la compétitivité de l'industrie chimique européenne et en renforçant notamment l'esprit d'innovation de cette industrie, et en limitant également le recours à l'expérimentation animale. L'agence européenne des produits chimiques (ECHA, European Chemical Agency), siégeant à Helsinki en Finlande, a pour mission de gérer au jour le jour les exigences relatives au système REACH. Ce dernier remplace plus de 40 directives et règlements et crée un système unique applicable à tous les produits chimiques.

Le système REACH oblige les entreprises qui fabriquent et importent des substances chimiques à évaluer les risques résultants de leur utilisation, à prendre les mesures nécessaires pour gérer tout risque identifié et à enregistrer les substances fabriquées ou importées au-delà d'une tonne dans une base de données centrale gérée par l'ECHA. Le champ d'application du règlement couvre toutes les substances, qu'elles soient fabriquées, importées, mises sur le marché ou utilisées, telles quelles ou dans des mélanges.

Les données de sécurité seront transmises tout au long de la chaîne d'approvisionnement, de sorte que ceux qui utilisent des substances chimiques dans leur procédé de production pour fabriquer d'autres préparations ou articles pourront le faire de manière sûre et responsable, sans mettre en danger la santé des travailleurs et des consommateurs, et sans risque pour l'environnement. Cela implique que l'information soit transmise en amont et en aval de la chaîne d'approvisionnement et entre tous les acteurs qui interviennent dans cette chaîne (Lacharme, 2011) (b. www.eur-lex.europa.eu).

1.6. La cosmétovigilance

Selon la réglementation en vigueur pour les produits cosmétiques, les industriels sont responsables de l'innocuité de leurs produits et de ce fait de la gestion des effets indésirables pouvant en découler.

L'AFSSAPS est en charge de la mise en place et de l'organisation des systèmes de vigilance des produits entrants dans son champ de compétence, ce qui est le cas des produits cosmétiques.

La cosmétovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables attribués à l'utilisation d'un produit cosmétique mis sur le marché. C'est l'équivalent de la pharmacovigilance pour le médicament. Bien que les produits cosmétiques « ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation », certains peuvent néanmoins provoquer des effets indésirables, souvent liés à la variabilité des tolérances individuelles. Ils ne sont donc pas anodins et font l'objet d'une surveillance après leur commercialisation.

Tout professionnel de santé constatant un effet indésirable grave lié à l'utilisation d'un produit cosmétique doit en faire aussitôt la déclaration auprès du directeur général de l'AFSSAPS. Ainsi, le pharmacien d'officine est directement visé et joue un rôle important dans le recueil et la transmission des éventuels effets indésirables (Martini et Seiller, 2006).

En 2010 un groupe de travail SUE (serious underisable effects) a été mis en place par la France et l'Autriche en collaboration avec la Commission européenne dans le cadre de la mise en œuvre du système de cosmétovigilance européen (Expression cosmétique, 2011).

2. Les dispositifs médicaux

2.1. Définition

Les Dispositifs Médicaux (DM) sont des produits de santé qui sont définis par l'article L. 5211-1 du CSP, correspondant à la directive européenne 93/42/CEE :

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs » (c. www.legifrance.gouv.fr).

A la différence des médicaments, le dispositif médical exerce généralement une action physique. Il peut intervenir en tant que barrière mécanique ou comme support (ou remplacement) de différentes fonctions de l'organisme ou d'un organe (Poyet, 2003).

2.2. Classification des dispositifs médicaux

D'après l'article R 5211-7 du CSP, les dispositifs médicaux sont répartis en quatre classes : classe I, classe IIa, classe IIb et classe III. Ces classes correspondent à des niveaux de risque croissants comme le montre le tableau ci-dessous (Tableau 5) :

Tableau 5 : Classification des différents types de dispositifs médicaux (Poyet, 2003 ; Poli, 2010).

Classe	Risque	Caractérisation
Classe I	Faible	<ul style="list-style-type: none"> - DM non invasif, - DM invasif utilisé en continu moins d'une heure, - DM stérile, - DM de mesure.
Classe IIa	Moyen	<ul style="list-style-type: none"> - DM non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou des tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps, - DM invasif utilisé entre 1heure et 30 jours.
Classe IIb	Potentiel élevé	<ul style="list-style-type: none"> - DM non invasif en contact avec la peau lésée, - DM implantable (> 30 jours), - DM pour la contraception.
Classe III	Potentiel très sérieux	<ul style="list-style-type: none"> - DM fabriqué à partir de tissu d'origine animale ou avec un médicament, - DM implantable (> 30 jours) en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central.

La plupart des pansements relève des DM de classe IIb puisqu'ils sont en contact avec la peau lésée et qu'ils sont destinés à être utilisés pour des plaies comportant une destruction plus ou moins importante du derme et ne pouvant se cicatriser qu'en deuxième intention (plaies dont les bords sont éloignés l'un de l'autre nécessitant l'utilisation de pansements qui renferment un procédé pour augmenter la production de tissu et fournir un substitut de la peau temporaire). Dans le cas où ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats, ils relèvent de la classe I.

2.3. Réglementation des dispositifs médicaux

La directive 93/42/CEE constitue le texte central de la réglementation des DM en Europe. Elle a été adoptée en 1993 et son application est obligatoire depuis le 14 juin 1998. Elle a été amendée à plusieurs reprises, la dernière fois par la directive 2007/47/CE. Sa transposition en droit national s'est faite par le biais de lois, décrets, et ordonnances. Elle se compose de 23 articles et de 12 annexes.

Tous les dispositifs doivent être conformes aux exigences essentielles de la Directive ce qui leur permet d'obtenir le marquage Communauté Européenne (CE).

La directive 93/42/CEE a pour objectifs :

- d'assurer la libre circulation des produits au sein du marché intérieur ;
- de garantir la sécurité des consommateurs et utilisateurs de ces produits industriels avec obligation de respecter des exigences essentielles de sécurité identiques pour toute l'Union Européenne (Poyet, 2003 ; Tarabah, 2008).

2.4. Marquage Communauté Européenne (CE)

Pour pouvoir circuler librement dans l'espace économique européen, les DM doivent obligatoirement porter le marquage CE, véritable « passeport européen » pour ces produits. Il correspond à un certificat qui atteste de la performance, de la conformité à des exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers. Par son caractère obligatoire, ce marquage n'est donc pas une marque, ni un label de qualité mais une garantie de sécurité (Poyet, 2003).

C'est au fabricant de monter le dossier pour obtenir le marquage et c'est sous sa responsabilité qu'est faite la déclaration à l'un des états membres auprès d'un organisme notifié. En France cet organisme est le groupement d'évaluation des dispositifs médicaux (Gemed) qui est habilité et contrôlé par l'AFSSAPS (Poli, 2010).

2.5. La matériovigilance

De même que les produits cosmétiques ou les médicaments, les DM possèdent un système de surveillance après leur mise sur le marché, il s'agit de la matériovigilance. Elle a pour objectif d'éviter que ne se produisent ou reproduisent des incidents et risques d'incidents graves (définis à l'article L.5242-2) mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées.

L'autorité compétente en charge de la matériovigilance est l'AFSSAPS.

CHAPITRE IV :

UTILISATIONS DU MIEL ET DE LA

GELEE ROYALE DANS LE DOMAINE

CUTANE

Après avoir présenté la peau et les mécanismes de réparation tissulaire, puis les propriétés thérapeutiques dans le domaine cutané du miel et de la gelée royale, nous allons voir comment ces derniers peuvent être utilisés en thérapeutique cutanée et en cosmétologie.

1. Utilisations thérapeutiques du miel et de la gelée royale

Aujourd'hui, pour définir l'utilisation des produits de la ruche en thérapeutique, on emploie le terme d'apithérapie. Cette discipline remontant à l'Antiquité pourrait être définie comme « la médecine par les abeilles ». Le terme d'apithérapie regroupe tous les effets médicaux des produits de l'abeille. Nous allons voir comment cette discipline est capable de compléter voire de rivaliser avec la médecine classique (Cherbuliez et Domerego, 2003).

1.1. Utilisation du miel comme agent cicatrisant : l'expérience du CHU de Limoges

Depuis plusieurs années, le CHU de Limoges utilise le miel comme cicatrisant des plaies. En effet, de 1984 à 2009, l'équipe du Professeur Bernard Descottes, chef du service de chirurgie générale B au CHU et fondateur de l'Association Européenne d'Apithérapie, a utilisé le miel de thym sur 3012 patients pour traiter des lésions diverses (ulcères, escarres, brûlures...), des kystes sacro-coccygiens, des fermetures pariétales après ablation de stomies (iléostomie ou colostomie) et des désunions chirurgicales.

Durant la période de l'étude expérimentale, la surface et le volume des plaies prises en charge ont été enregistrés, permettant ainsi une étude randomisée, réalisée en 1988. Elle comparait la vitesse de cicatrisation du miel à celle de la BIOGAZE® et du DEBRISAN® pour des plaies de taille égale en moyenne à 8,5 cm² (Descottes, 2009). La BIOGAZE® est un pansement gras protecteur composé d'une compresse imprégnée d'huile essentielle de niaouli et de thym, et de lanoline. Le DEBRISAN® dextranomère est un pansement osmotique utilisé pour la détersion des plaies chroniques existant sous forme de poudre ou de pâte (Rossant, 2011). Cette étude a permis de mettre en évidence une vitesse de cicatrisation beaucoup plus importante avec le miel (0,78 cm² par jour) qu'avec les autres traitements (0,39 cm² par jour pour la BIOGAZE® et 0,47 cm² par jour pour le DEBRISAN®). La durée moyenne de

cicatrisation était de 21 jours pour des plaies non infectées et de surface inférieure ou égale à 10 cm², contre 75 jours pour des plaies supérieures ou égales à 30 cm².

La figure ci-dessous (Figure 10) correspond au suivi de la cicatrisation d'une plaie chirurgicale (ablation d'une colostomie latérale gauche) traitée par le miel. On assiste progressivement à une détersion de la plaie, suivie du développement rapide d'une néovascularisation, et d'une prolifération fibroblastique aboutissant à la constitution de bourgeons cicatriciels qui viendront combler l'ensemble de la perte de substance. Enfin, l'épithélialisation se fait de la périphérie vers le centre de la plaie (Descottes, 2009).

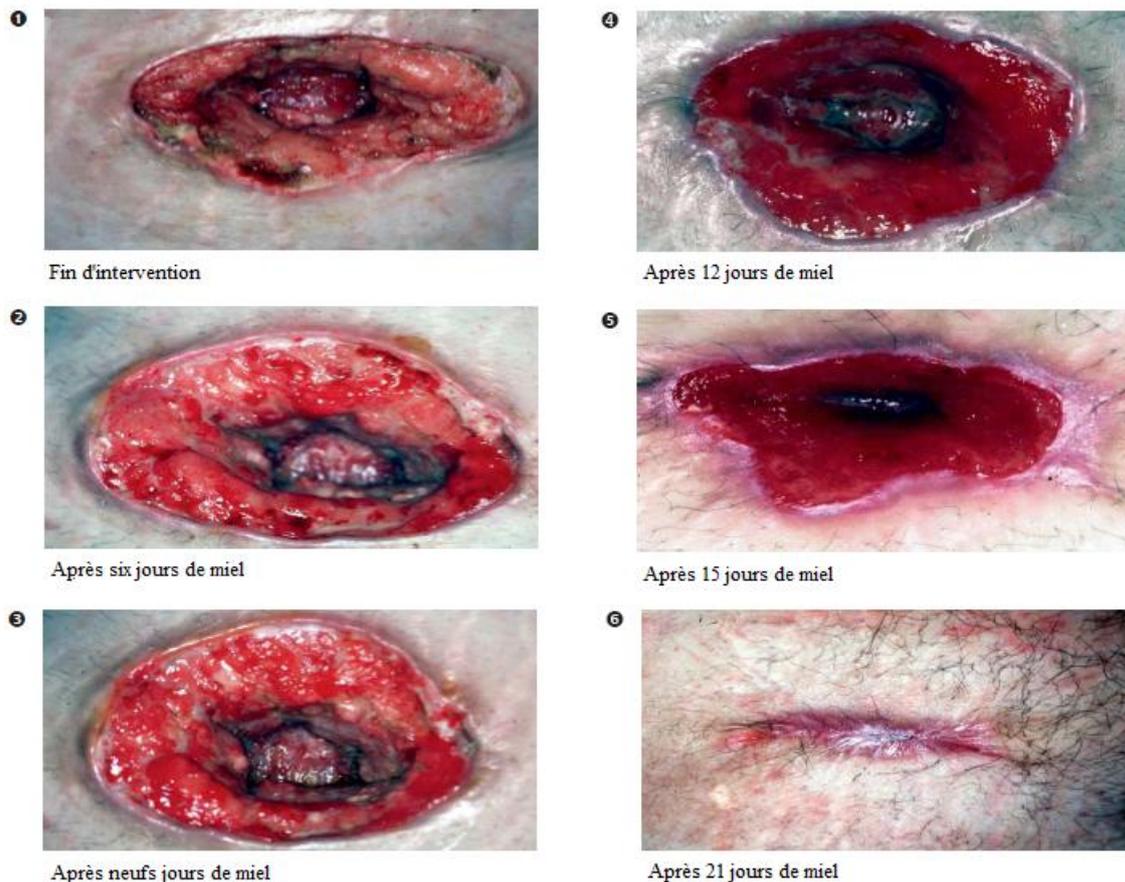


Figure 10 : Evolution d'une plaie traitée par du miel de thym, après ablation d'une colostomie latérale gauche réalisée au CHU de Limoges (Descottes, 2009).

Durant 25 ans d'expérience, le miel a permis une cicatrisation complète, satisfaisante et esthétique dans 98 % des cas pris en charge. Les seuls échecs rencontrés sont survenus chez des patients dont la cicatrice avait subi de la radiothérapie. De plus, le miel a montré que son application dans les plaies n'était pas douloureuse, voire entraînait une réduction partielle de

la douleur. Seuls de brefs picotements disparaissant quelques minutes après l'application du miel et ne nécessitant jamais l'utilisation d'antalgiques ont été signalés par certains patients (Descottes, 2009).

Ces résultats, très satisfaisants, ont encouragé la poursuite de l'utilisation du miel qui, à ce jour, est employé de façon courante comme agent cicatrisant dans divers services du CHU de Limoges.

1.2. Autres utilisations du miel

De nombreuses autres études rapportent et confirment l'intérêt du miel, pour son excellent pouvoir cicatrisant, dans le traitement des plaies : brûlures, ulcères, plaies post-chirurgicales...

De plus, une publication de 2011 (Al-Waili *et al.*, 2011) souligne l'importance des propriétés antibactériennes du miel dans le traitement des plaies infectées. Le développement d'une infection dans une plaie peut en effet ralentir voire interrompre le processus de cicatrisation d'où l'importance des propriétés antibactériennes du miel utilisé comme agent cicatrisant.

Utilisation du miel dans la prévention des infections associées aux cathéters

Un essai clinique de 2005 a comparé l'efficacité de l'application de miel de qualité médicale (MEDIHONEY®) et de mupirocine au niveau du point de sortie de cathéters veineux centraux chez des patients sous hémodialyse concernant la prévention des infections. Cette étude est intéressante compte tenu de l'augmentation des bactéries résistantes aux antibiotiques et notamment à la mupirocine. 101 patients ont été inclus dans cet essai. Ils ont été répartis en deux groupes, l'un traité par du miel (51 patients) et l'autre par la mupirocine (50 patients). Les résultats obtenus ont permis de conclure que l'application de miel est sûre, efficace et permet d'obtenir des taux d'infection comparables à ceux obtenus avec la mupirocine (Johnson *et al.*, 2005). De part ses propriétés antibactériennes efficaces sur des germes antibiorésistants et son faible risque de développement de résistances, le miel pourrait donc constituer une alternative satisfaisante dans l'approche prophylactique des infections associées aux cathéters veineux centraux (Tomczak, 2010).

Utilisation du miel comme agent de fixation des greffes de peau

Une étude, publiée en 2007, a évalué l'utilisation d'un miel de qualité médicale (HONEYSOFT®) pour fixer des greffes de peau chez 11 patients. Le miel a été utilisé seul pour fixer les greffons, de la même façon qu'une colle. Grâce aux propriétés adhésives du miel, toutes les greffes ont pris avec succès et aucun effet indésirable n'a été noté (Emsen, 2007).

Utilisation du miel dans le traitement de la dermatite atopique et du psoriasis

Des travaux publiés en 2003 et réalisés par Al-Waili, ont permis d'évaluer l'effet thérapeutique d'un mélange à base de miel sur les lésions de patients atteints de dermatite atopique et de psoriasis. Le mélange est composé à parts égales de miel, de cire d'abeille et d'huile d'olive.

Chez les patients n'ayant aucun traitement avant l'étude, on constate une amélioration de leur dermatite atopique dans 80 % des cas. Pour ceux bénéficiant d'un traitement par corticoïdes avant l'étude, le mélange à base de miel permet une diminution des posologies de corticoïdes sans aggravation de leurs lésions. Chez les patients souffrant de psoriasis, on constate une amélioration des symptômes de 50 % et pour ceux ayant un traitement par corticoïdes avant l'étude, ils ont pu réduire leurs posologies.

Ce sont les propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cicatrisantes du miel, associées aux propriétés de la cire d'abeille et de l'huile d'olive qui sont mises à profit dans le traitement de la dermatite atopique et du psoriasis (Al-Waili, 2003).

1.3. « Cahier des charges » du miel à usage thérapeutique

Le miel destiné à l'utilisation médicale doit être d'une qualité irréprochable. C'est ainsi que l'Association Européenne d'Apithérapie et certains services du CHU de Limoges ont élaboré une charte « produits préservés » pour le miel à destination médicale.

1.3.1. Charte du label « produits préservés » pour le miel

La charte, détaillée en annexe 1, est l'équivalent du code de bonne pratique que l'industrie pharmaceutique a mis au point depuis quelques années pour la fabrication des médicaments.

Chaque producteur de miel à destination thérapeutique s'engage à respecter la charte qui définit une méthode de production précise. Le miel obtenu sera reconnu par les scientifiques et pourra ainsi entrer dans le monde médical et paramédical. Durant toutes les étapes de l'élevage, de la production et du conditionnement, l'apiculteur doit accepter la présence d'un vérificateur chargé de contrôler les différents points définis par la charte.

Cette charte énumère les conditions d'implantation et d'entretien des ruchers, les conditions de récolte du miel et les critères d'hygiène (hygiène des mains, des cheveux, des vêtements, des véhicules de transport, de la miellerie, des pots...) à respecter pour obtenir un miel répondant aux exigences de qualité nécessaires pour une utilisation thérapeutique (Cherbuliez et Domerego, 2003).

Le miel médical doit évidemment répondre aux normes de qualité que nous avons développées au chapitre II mais aussi à des normes de qualités bactériologiques. Le miel médical ne doit contenir aucun résidu, quel qu'il soit (pesticides, traces d'antibiotiques...), et ne doit quasiment pas contenir de germes. On mesure alors le nombre d'unités formant colonie (UFC) par gramme qui doit être inférieur à 30 (Cherbuliez et Domerego, 2003). Cette analyse permet d'évaluer la qualité bactériologique du miel. Il faut noter que pour un miel classique, récolté sans critères d'hygiène spécifiques, on mesure entre 300 et 600 UFC par gramme. Les germes les plus souvent rencontrés dans le miel sont : *Paenibacillus alvei*, *Bacillus cereus*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus liniformis*, *Bacillus subtilis* (Rossant, 2011).

1.3.2. Critères des miels utilisés au CHU de Limoges

Aujourd'hui, le miel utilisé au CHU de Limoges subit toujours une analyse bactériologique afin de vérifier qu'il répond bien au cahier des charges. Il doit être inférieur à 30 UFC par gramme. Ce miel est ensuite reconditionné en pot de 40 à 50 g, pour répondre au besoin du service de chirurgie viscérale dans le traitement des kystes sacro-coccygiens uniquement. Il s'agit d'un miel de lavande. Le miel de thym a longtemps été utilisé, mais des problèmes bactériologiques ont récemment été rencontrés engendrant l'arrêt de son utilisation.

Les autres services du CHU (dermatologie, orthopédie, réanimation,...) utilisent désormais un DM, commercialisé par le laboratoire Méli pharm que nous présenterons plus loin dans ce chapitre.²

1.4. Protocole de soin utilisant le miel au CHU de Limoges

Dans un premier temps, la plaie est nettoyée au sérum physiologique, puis un brossage superficiel à l'aide d'une brosse stérile à poils souples conservée dans une solution de Bétadine® est réalisé. Ensuite, le miel est soit déversé directement dans la plaie, soit mis en place par l'intermédiaire d'une compresse imbibée préalablement du miel sélectionné. Pour finir, la plaie est recouverte d'une compresse sèche, elle-même couverte par un pansement occlusif. Le pansement est changé de façon quotidienne, voire biquotidienne lorsque la lésion à traiter est très exsudative (Descottes, 2009). Une fois le tissu de granulation bien développé, le pansement est changé toutes les 48 heures.

Les conférences de consensus correspondent à ce que l'on nomme « les méthodes de bonne pratique professionnelle » élaborées par l'ensemble ou une grande majorité (plus de 50 %) des professionnels spécialisés dans un domaine particulier, par exemple en dermatologie. Elle donne une crédibilité et une légitimité à un produit ou à son utilisation.

Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de conférence de consensus en ce qui concerne l'utilisation thérapeutique du miel sur les plaies que ce soit comme DM, ou comme produit brut (Mazet-Abran, 2011).

Le pansement au miel peut être considéré comme un pansement quasi-universel puisqu'il peut être utilisé sur une grande variété de plaies quel que soit leur degré de contamination et leur stade de cicatrisation. De plus, il donne des résultats tout aussi satisfaisants voire supérieurs aux pansements modernes (alginate, hydrocolloïde, charbon, hydrocellulaire...) (Mazet-Abran, 2011).

² [Informations recueillies auprès de Monsieur Yves Fauchet, cadre de santé à la pharmacie centrale du CHU de Limoges].

Une plaie chronique est une plaie dont le délai de cicatrisation est allongé pour une ou plusieurs causes. Selon l'étiologie, une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution défavorable malgré des traitements adéquats. Parmi les plaies chroniques, on trouve notamment les ulcères de jambe, les escarres, les plaies du diabétique et les moignons d'amputation. La plaie aiguë survient sur un terrain de trophicité normale à un temps précis avec un mécanisme connu (brûlures, les gelures, les greffes...). Elle est d'une profondeur variable selon le type de traumatisme et donne lieu à une perte de substance cutanée d'emblée (a. www.has-sante.fr).

1.5. Action du miel sur les différentes phases de la cicatrisation

Les principaux effets observés du miel sur la cicatrisation d'une plaie, découlant des propriétés décrites au chapitre II sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 6).

Tableau 6 : Mode d'action du miel et effets observés sur la cicatrisation (Tomczak, 2010).

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

1.6.Effets indésirables et contre-indications de l'utilisation du miel

Effets indésirables :

Le miel a l'avantage de ne procurer aucun effet indésirable grave.

L'osmolarité élevée et l'acidité du miel pourraient être à l'origine de sensations désagréables telles que des picotements et des brûlures localisées. Dans la majorité des cas, ces sensations sont d'intensité modérée et disparaissent rapidement après l'application du miel (Tomczak, 2010 ; Werner et Laccourreye, 2011).

Deux cas de réactions atopiques locales chez des patients présentant une prédisposition ont été rapportés suite à l'application de miel sur une plaie (Simon *et al.*, 2009).

Il existe un risque très théorique d'une augmentation de la glycémie chez les patients diabétiques après application topique de miel par passage de glucose au niveau de la microcirculation et de la lymphe. Certains auteurs recommandent donc la surveillance de la glycémie chez ces patients bien qu'aucune publication n'ait rapporté ce type de problème (Tomczak, 2010).

Contre-indications :

Les pansements au miel sont contre-indiqués ou à utiliser avec précaution chez les patients présentant des antécédents de réaction allergique aux produits de la ruche ou au venin d'abeille (Lay-flurrie, 2008).

1.7.Dispositifs médicaux à base de miel commercialisés en France

Depuis quelques années, des DM à base de miel, du miel médical et des crèmes à base de miel ont fait leur apparition. Ces produits répondent à des besoins et des exigences de sécurité sanitaire, de cadre législatif et de fiabilité pour le patient et le soignant (Mazet-Abran, 2011). En effet, les DM contiennent un miel médical ayant subi une stérilisation par irradiation aux rayons gamma à 10 kGy pour éliminer d'éventuels micro-organismes néfastes pouvant être éventuellement à l'origine de certaines complications. Plusieurs études ont

montré que les miels irradiés ne subissaient pas de diminution de leur activité antibactérienne (Migdal *et al.*, 2000 ; Bera *et al.*, 2009).

De plus en plus de médecins sont convaincus du bien-fondé d'une utilisation thérapeutique du miel dans le soin des plaies ; cependant, ils sont encore peu nombreux à l'utiliser. Il faut espérer que l'émergence de nombreux DM, apportant notamment une sécurité d'emploi favorisera son utilisation.

1.7.1. REVAMIL® Wound Care : laboratoire Bfactory Health Products B.V.

Les produits REVAMIL® Wound Care sont des DM de classe IIa, conformes au marquage CE, produits au Pays-Bas par Bfactory Health Products B.V. En France, le distributeur de ces produits est le laboratoire du Solvirex (pas encore de distribution dans les officines, seulement dans les hôpitaux).

Présentations :

Il existe quatre présentations (Figure 11) :

- REVAMIL wound dressing® : gaze imprégnée de miel médicinal pur à 100 %, de taille 8×8 cm ou 10×20 cm ;
- REVAMIL single dose® : seringue unidose de miel pur à 100 % permettant une application dans les plaies profondes et cavitaires ;
- REVAMIL balm® : baume en tube de 15 g d'un onguent dermoprotecteur classique combiné à du miel médicinal pur ;
- REVAMIL wound gel® : gel hydrophile en tube de 18 g composé de miel médicinal pur à 100 % (www.solvirex.fr).



Figure 11 : Photo représentant les quatre présentations de la gamme REVAMIL® Wound Care (www.solvirex.fr).

Composition :

Le miel utilisé est élaboré à partir de ruches saines, dans des serres permettant de contrôler et de choisir les plantes butinées par les abeilles. Elles ne se nourrissent que sur des sources de nectar sélectionnées. Le contrôle de la production assure un miel médical de qualité constante (absence de résidus et de polluants tels que les pesticides) et présentant une efficacité reproductible (teneur élevée en enzymes et pH acide). Le miel est stérilisé au rayon gamma.

Caractéristiques du produit :

- protection antibactérienne élevée et de longue durée ;
- stimulation de la régénération des tissus ;

- lutte contre les mauvaises odeurs des plaies ;
- agréable pour le patient, hygiénique et sûr (www.solvirex.fr).

Indications :

Les indications des différentes présentations REVAMIL® suivant le type de plaie sont représentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 7 : Tableau représentant les quatre produits REVAMIL® et leurs indications (www.solvirex.fr).

	REVAMIL Wound Dressing®	REVAMIL Single Dose®	REVAMIL Wound Gel®	REVAMIL Balm®
Plaies chroniques	• • •	• • •	• • •	•
Plaies infectées	• • •	• • •	• • •	•
Plaies profondes	•	• • •	•	•
Plaies superficielles	• • •	•	•	• •
Peau abîmée	—	—	—	• • •
Pourquoi tel produit ?	Action de longue durée par un dégagement lent du miel	La seringue de dosage permet une application dans des plaies profondes	Possibilité de plusieurs traitements avec un seul tube	Protège la peau et l'adoucit

Application :

- nettoyage de la plaie au sérum physiologique ;
- appliquer la gaze ou le gel en petite quantité (un tube pour plusieurs soins) sur la plaie et s'il s'agit d'une plaie cavitaire, vider la seringue unidose en totalité ;
- recouvrir d'un pansement simple ;
- pendant la première semaine traiter la plaie une fois par jour, puis une fois tous les deux à trois jours (Mazet-Abran, 2011).

Contre-indications :

L'utilisation des produits REVAMIL® est déconseillée chez les personnes allergiques ou hypersensibles au miel. Dans certains cas, ces produits peuvent entraîner une irritation de courte durée.

Recherches cliniques :

Des recherches menées à l'hôpital de Bronovo, au Pays-Bas, sur 80 patients atteints d'ulcères chroniques dans le bas des jambes et traités avec du gel hydrophile REVAMIL®, ont donné des résultats très satisfaisants. En effet, elles ont conduit dans la plupart des cas à des plaies rapidement propres et ont montré une guérison de 57 % des plaies après trois mois d'utilisation (www.solvirex.fr).

1.7.2. Miel médical : laboratoire Méli pharm

Il s'agit d'un DM de classe IIb, conforme au marquage CE, produit par le laboratoire français Méli pharm et élaboré en collaboration avec le Professeur Bernard Descottes. Ce produit est disponible en officine et utilisé par de nombreux services du CHU de Limoges, ainsi que dans d'autres hôpitaux du sud-ouest et des maisons de retraite.

Présentation :

Le miel médical Méli pharm se présente sous forme de tube de 30 g (Figure 12).



Figure 12 : Photo représentant un tube de 30 g de miel médical Méli pharm
(www.melipharm.com).

Composition :

Le miel médical Méli pharm est un assemblage de miels mono-floraux sélectionnés selon des critères antimicrobiens et cicatrisants. Il correspond à une association de miel de manuka, de miel de sapin, de miel de thym et de miellat (Mazet-Abran, 2011). Ce mélange pourrait favoriser la synergie des vertus et des propriétés spécifiques de chaque miel, bien que ce point puisse être discuté.

Il est stérilisé aux rayons gamma, tout en préservant ses propriétés biologiques (www.melipharm.com).

Propriétés :

- procure une barrière protectrice antibactérienne à large spectre : efficacité contre les bactéries Gram positif et Gram négatif et contre certaines souches résistantes aux antibiotiques tels que les S.A.R.M (staphylocoques résistants à la méthicilline) et les E.R.V. (entérocoques résistants à la vancomycine) ;
- élimine les mauvaises odeurs ;
- favorise le débridement autolytique des tissus nécrosés ou desquamés ;
- génère un environnement humide favorable à la réparation tissulaire ;
- stimule la phase de prolifération cellulaire et de granulation ;

- n'adhère pas à la plaie ce qui permet le remplacement atraumatique des pansements.

Indications :

Le miel médical Mélipharm peut être utilisé pour traiter différents types de plaies, aiguës et chroniques :

- les brûlures du premier et second degré ;
- les plaies opératoires désunies ;
- les cavités résiduelles des sinus pilonidaux (kystes sacro-coccygiens), en traitement post-opératoire ;
- les cicatrices chirurgicales infectées après une mise à plat ;
- les ulcères et les escarres en phase de bourgeonnement ;
- les plaies traumatiques (www.melipharm.com).

Application :

- nettoyer au sérum physiologique et sécher doucement le bord de la plaie ;
- recouvrir la surface de la plaie d'une pellicule de miel ;
- recouvrir de compresses et d'un pansement occlusif durant les premières applications pour les plaies très exsudatives.

En phase de détersion, il est conseillé de refaire le pansement une à deux fois par jour et en phase de bourgeonnement toutes les 48 heures.

Effets secondaires :

L'application de miel peut générer des exsudats importants. Il est donc recommandé d'utiliser des pansements absorbants et un pansement occlusif.

Chez moins de 5 % des patients, l'application de miel médical Mélipharm peut provoquer des irritations et des sensations de picotement ou de brûlure.

Contre-indications :

L'utilisation de miel médical Méli pharm est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au miel.

Précautions ³:

Il est recommandé :

- d'utiliser le tube dans les 30 jours suivant son ouverture ;
- de ne pas utiliser simultanément avec un médicament en application locale ou un pansement contenant une substance médicamenteuse pour éviter les risques d'interactions.

1.7.3. **ACTIVON®**, **ALGIVON®**, **ACTILITE®** **ACTIBALM®** : laboratoire Advancis Médical

Le laboratoire anglais Advancis Médical commercialise une gamme de produits, conformes au marquage CE. En France, certains de ces produits sont disponibles en officine.

Présentation :

Il existe cinq produits (Figure 13) :

- **ACTIVON tube®** : tube de 25 g de miel médical ;
- **ACTIVON tulle®** : pansement de gaze (viscose) imprégné de miel médical de taille 5×5 cm ou 10×10 cm ;
- **ALGIVON®** : pansement d'alginate imprégné de miel médical de taille 5×5 cm ou 10×10 cm ;
- **ACTILITE®** : pansement antibactérien imprégné à 90 % de miel médical et 10 % d'huile de Manuka ;
- **ACTIBALM®** : pommade composée de vaseline et de miel médical en tube de 10 g.

³ [MELIPHARM. Miel médical Méli pharm. Notice d'utilisation, 2010, 2 p.].



Figure 13 : Photo représentant la gamme de produits à base de miel du laboratoire Advancis Médical (www.advancis.co.uk).

Composition :

Tous les produits contiennent du miel de manuka provenant de Nouvelle-Zélande. Ce miel est fabriqué en respectant des directives strictes de production par des fournisseurs agréés qui font partie du programme de miel médical de manuka en Nouvelle-Zélande. D'après le site www.advancis.co.uk, il est mentionné que le miel est filtré et stérile pour obtenir une sécurité maximale.

Propriétés :

- antibactérien puissant ;
- débridement autolytique des plaies ;
- conditions favorables à la granulation et à l'épithélialisation ;
- réduction et élimination des odeurs ;
- non adhérent aux plaies.

Indications :

Les indications d'ACTIVON tube®, d'ACTIVON tulle®, d'ALGIVON® et d'ACTILITE® sont :

- les ulcères de jambes ;
- les escarres ;
- les plaies chirurgicales ;
- les plaies d'origine diabétique ;
- les brûlures ;
- les sites de greffes ;
- les plaies infectées ;
- les abrasions.

Le baume est particulièrement indiqué pour l'humidification des lèvres sèches et gercées, en complément du traitement de l'herpès labial et pour les piqûres d'insectes.

Applications :

- nettoyer la plaie au sérum physiologique ;
- appliquer sur la plaie ;
- recouvrir d'un pansement secondaire (compresse ou film semi-perméable), adapté au type de plaie et à la quantité d'exsudat.

Caractéristiques :

Tableau 8 : Caractéristiques des cinq produits à base de miel du laboratoire Advancis Médical (www.advancis.co.uk).

	Caractéristiques
ACTIVON tube®	<ul style="list-style-type: none">• Peut être utilisé en combinaison avec ACTIVON tulle® ou ALGIVON®• Pratique pour les plaies profondes et cavitaires
ACTIVON tulle®	<ul style="list-style-type: none">• Non adhérent : tricot de viscose + miel de manuka
ALGIVON®	<ul style="list-style-type: none">• Non adhérent : fibres d'alginate → absorption des fluides + maintien d'un milieu humide• Conformabilité : fibres d'alginate → application facile sur les plaies irrégulières
ACTILITE®	<ul style="list-style-type: none">• Non adhérent : tricot de viscose + huile de manuka• Structure à matrice ouverte permettant le passage de l'exsudat vers le pansement secondaire• Peut être associé aux traitements par pression négative ou sous un autre pansement primaire
ACTIBALM®	<ul style="list-style-type: none">• Protection, prévention et apaisement de la peau et des muqueuses

Contre-indications :

L'utilisation des produits cités précédemment est contre-indiquée en cas d'allergie au venin d'abeille (www.advancis.co.uk).

1.7.4. ACTRYS® : laboratoire Aguetant

ACTRYS® est un DM de classe IIb, conforme au marquage CE, mis au point par le laboratoire français Aguetant. Ce produit n'est plus disponible depuis le 27 octobre 2011, après arrêt de la production par le laboratoire pour des raisons économiques. Nous présenterons toutefois ce DM.

Présentation :

ACTRYS® se présente sous forme de tube de 30 ml en boîte de six unités (Figure 14).



Figure 14 : Photo représentant six tubes de 30 ml d'ACTRYS® (www.vdb-medical.be).

Composition :

ACTRYS® est un pansement sous forme de pâte composé de quatre éléments majeurs :

- argile ;
- miel ;
- cire d'abeille ;
- huiles végétales riches en acides gras essentiels (www.vdb-medical.be).

Mécanismes d'action :

Chaque composant a un rôle bien défini. L'argile possède une forte capacité d'échange et d'absorption qui permet la neutralisation des toxines et des bactéries présentes dans la plaie. La cire d'abeille apporte une protection mécanique stable et semi-occlusive. Elle limite l'adhésion du pansement aux parois de la plaie permettant un changement atraumatique du pansement. Le miel favorise la réponse immunitaire physiologique, il maîtrise la prolifération

bactérienne et représente un apport énergétique nécessaire au processus de cicatrisation. Les acides gras essentiels sont indispensables à la réparation tissulaire (Mazet-Abram, 2011).

Indications :

ACTRYS® peut être utilisé dans les plaies chroniques (escarres stade II, III, IV ; mal perforant plantaire ; plaies atones) et les plaies aiguës (plaies traumatiques, cicatrices post-chirurgicales). Il couvre tous les stades de la cicatrisation : la détersion, le bourgeonnement et l'épidermisation.

Protocole d'utilisation :

- nettoyer la plaie avec du sérum physiologique ;
- sécher la plaie sans frotter à l'aide d'un tampon stérile ;
- appliquer ACTRYS® sur toute la plaie en couche d'un cm d'épaisseur ;
- recouvrir avec un pansement sec ou une compresse stérile.

L'application est à renouveler toutes les 24 à 48 heures.

Contre-indications :

L'utilisation d'ACTRYS® est contre-indiquée dans les plaies surinfectées (www.vdb-medical.be).

1.8. Autres produits contenant du miel commercialisés en France

D'autres produits n'ayant pas le statut de DM sont commercialisés en France pour le traitement des petites lésions telles que les écorchures, les coupures et les brûlures légères...

Le laboratoire Arkopharma a mis au point la crème cicatrisante Cicamiel, composée de miel, de propolis et de calendula. Elle apaise, purifie et régénère l'épiderme (www.arkopharma.fr).

Les laboratoires Dermatherm commercialisent le produit Purcare Gel SOS indiqué dans les agressions de la peau. Ce gel, réparateur et anti-irritant, contient des oligosaccharides régénérants, 50 % d'eau thermale, 28 % de miel et de la glycérine (www.dermatherm.fr).

1.9. Autres dispositifs médicaux à base de miel disponibles en Europe

Le laboratoire Derma Sciences a mis au point la gamme de produits MEDIHONEY®, destinés au soin des plaies, à base de miel de manuka stérilisé aux rayons gamma. Le miel médical MEDIHONEY® est le leader mondial qui a su s'imposer grâce aux nombreuses études scientifiques qui lui ont été consacrées. MEDIHONEY® est le premier produit à base de miel ayant obtenu un statut réglementaire. A ce jour, il existe quatre formes de pansements MEDIHONEY® :

- MEDIHONEY Gel Dressing®, gel constitué de 80 % de miel de manuka et de 20 % d'agent gélifiant naturel ;
- MEDIHONEY Paste Dressing®, pâte constituée à 100 % de miel de manuka ;
- MEDIHONEY Calcium Alginate Dressing®, pansement constitué à 95 % de miel de manuka et de fibres d'alginate de calcium ;
- MEDIHONEY Honeycolloid Dressing®, pansement hydrocolloïde constitué à 80 % de miel, existant sous deux formes (adhésive et non adhésive).

Ces DM peuvent être utilisés pour des plaies chroniques, aiguës et à tous les stades de la cicatrisation (www.dermasciences.com).

Le laboratoire Dermagenics propose le produit MELMAX®. Il s'agit d'un pansement, constitué de gaze imprégnée à 70 % de miel de sarrasin stérilisé aux rayons gamma et d'ionogènes polyhydratés (IPH-5, préparation d'un mélange synthétique de divers ions métalliques). Ce pansement peut être utilisé dans le traitement des plaies aiguës ou chroniques (www.principelle.com).

Le laboratoire Triticum distribue la gamme de produits MESITRAN®, à base de miel (d'origine non précisée). Il existe cinq formes de pansements :

- MESITRAN Ointment®, pommade constituée de 47 % de miel médical, de lanoline, d'huile de tournesol, d'huile de foie de morue, de *Calendula officinalis*, d'*Aloe vera*, de vitamines C et E et d'oxyde de zinc ;
- MESITRAN Ointment S®, pommade constituée de 40 % de miel médical, de lanoline, de vitamines C et E et de polyéthylène glycol ;
- MESITRAN®, pansement semi-perméable d'hydrogel imprégné à 30 % de miel médical ;

- MESITRAN Border®, même composition que ci-dessus avec des bords adhésifs ;
- MESITRAN Mesh®, pansement non adhérent imprégné à 20 % de miel médical.

Les produits MESITRAN® sont indiqués dans le traitement des plaies chroniques et aiguës.

Le laboratoire Taureon distribue HONEYSOFT®, un pansement d'acétate de cellulose imprégné de miel polyfloral stérilisé aux rayons gamma. Ce pansement peut être appliqué sur des plaies chroniques et aiguës (www.taureon.com).

Tous ces DM ont obtenu la certification CE, permettant ainsi leur libre circulation dans les pays de l'Union Européenne. Ils ne sont cependant pas encore disponibles en France.

1.10. Intérêts et inconvénients des dispositifs médicaux à base de miel

Intérêts :

Les DM dépendent d'un cadre réglementaire strict et répondent à des exigences de sécurité sanitaire. Les miels de qualité médicale utilisés pour la fabrication des DM sont stérilisés aux rayons gamma pour respecter des normes de qualité microbiologique. Les DM respectent également des normes de qualité toxicologique puisque les miels de qualité médicale utilisés sont dépourvus de pesticides, de métaux lourds et de traces d'antibiotiques. Les DM apportent donc une sécurité d'emploi du miel pour le traitement des plaies.

La praticité d'emploi des DM permet une utilisation aisée pour le personnel soignant. Les différentes formes de DM (tubes, seringues pré-remplies, pansements imprégnés), permettent une adaptation à chaque type de plaies et un gain de temps lors du changement des pansements.

La mise au point d'un DM peut permettre l'association de plusieurs miels au sein du même produit. Ces mélanges pourraient favoriser la synergie des vertus et des propriétés spécifiques de chaque miel et sont donc intéressants pour l'utilisation thérapeutique cicatrisante. De plus, des substances supplémentaires peuvent être ajoutées au miel afin de favoriser la cicatrisation.

L'utilisation du miel en thérapeutique cutanée présente peu d'effets indésirables. L'innocuité des DM est également d'un intérêt majeur pour valoriser la thérapeutique mellifère (Tomczak, 2010).

Inconvénients :

Bien que le prix des DM à base de miel reste inférieur en moyenne aux autres familles de pansements modernes, il peut constituer un obstacle à leur utilisation puisqu'il n'existe à ce jour, en France, aucun remboursement pour les DM à base de miel (Mazet-Abran, 2011).

La mise au point des DM, n'est pas toujours facile. En effet, le miel est un produit « vivant », une entité active, à la composition très complexe qu'il ne faut pas altérer, au risque de diminuer ses propriétés thérapeutiques.

1.11. Utilisation de la gelée royale dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique

Bien que la gelée royale possède de nombreuses propriétés thérapeutiques intéressantes pour une utilisation cutanée, elle reste peu employée dans le traitement des plaies. Cela peut s'expliquer par sa faible production et par son prix élevé. En effet, la gelée royale est une substance précieuse et rare.

Cependant, des travaux récents ont montré que l'usage de la gelée royale dans le soin des ulcères du pied, chez des patients diabétiques, favorise la cicatrisation.

Une première étude publiée en 2008 (Abdelatif *et al.*, 2008) avait pour objectif d'étudier l'efficacité et l'innocuité du produit PEDYPHAR® dans le traitement des infections du pied diabétique. Le produit PEDYPHAR® est une pommade à base de gelée royale et de panthénol, mis au point par un laboratoire égyptien (www.europeanpharco.com). Cette étude comprend 60 patients, répartis en trois groupes, en fonction de la gravité des lésions. Tous les patients ont été traités avec la pommade PEDYPHAR®, après un nettoyage de la plaie avec une solution saline et un débridement chirurgical quand cela était nécessaire. Dans la majorité des cas, une guérison complète a été obtenue.

Une seconde étude menée en 2010, en Iran (Siavash *et al.*, 2011), a expérimenté l'utilisation d'une préparation stérile, constituée à 5 % de gelée royale et à 95 % d'une base neutre pour traiter huit patients diabétiques atteints d'un ulcère du pied. Sept ulcères ont totalement cicatrisé en moyenne au bout de 41 jours. Cette étude a montré que l'utilisation des pansements à base de gelée royale, dans le traitement des ulcères du pied diabétique, est une méthode sûre et efficace favorisant la cicatrisation des plaies.

Par voie topique, la gelée royale peut cependant engendrer des réactions allergiques. En effet, elle présente une forte concentration en protéines qui peut donner lieu à des éruptions cutanées (Martini et Seiller, 2006).

2. Applications du miel et de la gelée royale en cosmétologie

Dans notre société actuelle qui voue un culte à l'apparence physique et qui cultive le goût de l'éternelle jeunesse et de la beauté, les cosmétiques sont devenus des produits de grande consommation. L'emploi du miel et de la gelée royale dans les produits cosmétiques est d'autant plus apprécié que ce sont des substances naturellement produites par l'abeille. Face à cet engouement, de nombreuses entreprises ont mis au point des produits cosmétiques à base de miel et de gelée royale.

L'utilisation des produits de la ruche dans les produits cosmétiques ne date pas d'aujourd'hui. En effet, en 1953, le laboratoire Orlane, pionnier dans le domaine des soins anti-âge donne naissance à la première crème à base de gelée royale. Actuellement, la gamme Crème Royale compte trois produits : la crème pour le visage, la crème pour le contour des yeux et la crème pour le cou et le décolleté (www.orlane.fr).

Plus récemment, les laboratoires Sérobiologiques ont mis au point le MELHYDRAN® LS 4420, un complexe hydratant, extrait à partir du miel. Sa composition riche en sucres, acides aminés et éléments minéraux lui confère des propriétés émoullientes, hydratantes et adoucissantes. Ce complexe est utilisé dans la formulation de certains produits cosmétiques en tant qu'ingrédient actif cosmétique (www.bsibusiness.com). Il est cependant préférable d'incorporer le miel en entier dans la formulation du produit cosmétique puisque tous ces composants agissent certainement de façon synergique.

2.1. Intérêts du miel et de la gelée royale dans les produits cosmétiques

Dans la liste des ingrédients d'un produit cosmétique, la dénomination chimique internationale (INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) du miel est MEL

ou HONEY. Il peut être utilisé de façon générique ou comme ingrédient cosmétique actif véritable (Bonté *et al.*, 2011).

A l'heure actuelle, le miel est toujours utilisé en cosmétologie pour les mêmes raisons qu'autrefois, c'est-à-dire pour ses propriétés émoullientes, hydratantes, humectantes, rafraichissantes, anti-irritantes, éclaircissantes, légèrement astringentes et stimulantes de la régénération des cellules cutanées. Il semble en effet augmenter la tonicité de la peau et lui apporter des éléments nutritifs et hydratants (Martini et Seiller, 2006). Le mélibiose est un des sucres du miel utilisé pour ses propriétés hydrophiles dans les crèmes hydratantes. Les propriétés cicatrisantes et antiseptiques du miel sont également mises à profit pour traiter l'acné (Bonté *et al.*, 2011).

L'INCI de la gelée royale dans la liste des ingrédients d'un produit cosmétique est ROYAL JELLY. En cosmétologie, elle est utilisée pour ses propriétés stimulantes et revitalisantes cellulaires, qui seraient imputables à sa richesse en éléments nutritifs et vitaminiques. Son utilisation dans des lotions, crèmes ou masques, à des concentrations de 1 à 3 ‰, en provoquant une stimulation de l'épiderme et en le nourrissant, contribuerait à le rajeunir et à lui redonner son éclat tout en atténuant les rides. La gelée royale permettrait aussi de supprimer les pigmentations des peaux âgées et aurait également une action sur la séborrhée et sur l'acné. En plus de son action sur la peau, sa grande richesse en vitamine B5 ou acide pantothénique favoriserait la pousse des ongles et des cheveux et permettrait d'en prévenir la chute prématurée (Martini et Seiller, 2006).

2.2. Action du miel et de la gelée royale sur les effets du vieillissement cutané

2.2.1. Le vieillissement cutané

Le vieillissement cutané se définit comme l'ensemble des altérations du revêtement cutané résultant de l'accumulation au fil des années des modifications progressives de ses différents constituants (Martini et Seiller, 2006). Le vieillissement cutané est très variable selon les individus et ses causes sont multiples. Il dépend de facteurs intrinsèques inéluctables, tels que l'âge, les modifications hormonales de la ménopause et de l'andropause,

et de facteurs extrinsèques dominés par l'exposition aux rayons UV et l'addiction tabagique (Beylot, 2009).

Au cours du vieillissement toutes les structures cutanées se modifient mais les altérations fondamentales prédominent dans le derme.

Au niveau de l'épiderme, le vieillissement cutané se manifeste par un amincissement général des différentes couches cellulaires, excepté la couche cornée dont les propriétés de barrière sont altérées. Cette réduction d'épaisseur est due à la diminution de capacité de prolifération des kératinocytes. On observe de plus, une diminution du nombre des mélanocytes entraînant une réduction de la protection vis-à-vis des rayons UV, ainsi qu'une diminution des cellules de Langerhans, ce qui modifie la réponse immunitaire. La diminution de la fonction excrétrice des glandes sudorales et sébacées est responsable de la disparition du film hydrolipidique à la surface de la peau et donc de la sécheresse cutanée. La microcirculation du derme se raréfie ce qui altère la nutrition de l'épiderme et donc son bon fonctionnement.

Au cours du vieillissement cutané, la jonction dermo-épidermique se détériore provoquant ainsi la distension de la peau. On observe une moindre cohésion au niveau de l'interface épiderme-derme, à l'origine des ridules (Levarlet *et al.*, 1998).

Au niveau du derme, c'est l'atteinte fonctionnelle du fibroblaste qui joue un rôle essentiel. Les fibroblastes diminuent en taille et en nombre entraînant une diminution de tous les éléments de la matrice extracellulaire dont le remodelage n'est plus assuré correctement : fibres de collagène, fibres élastiques et glycosaminoglycannes de la substance fondamentale notamment l'acide hyaluronique (Martini et Seiller, 2006).

Par conséquent, le microrelief de la peau se modifie et les sillons primaires se creusent, favorisant la formation des rides. Le tissu cutané perd de son élasticité, et de sa tonicité et n'a plus les capacités à récupérer son état initial après avoir subi une déformation.

Nous allons voir comment le miel et la gelée royale sont utilisés pour lutter contre les effets du vieillissement cutané. Pour cela, nous présenterons le sérum jeunesse Abeille Royale de la marque Guerlain.

2.2.2. Sérum jeunesse Abeille Royale : Guerlain⁴

Guerlain est l'une des prestigieuses marques du groupe LVMH (Moët Hennessy-Louis Vuitton). Les produits Guerlain à base de miel et de gelée royale ont été élaborés dans le centre de recherche LVMH fondé à partir de 1980, second plus grand centre de recherche en France dédié à la cosmétique et au parfum.

L'abeille, emblème de la marque Guerlain depuis 1828, a inspiré les recherches réalisées sur les produits de la ruche. Après de longues années d'études, la recherche Guerlain a utilisé le pouvoir cicatrisant des produits de l'abeille pour créer la gamme Abeille Royale qui compte à ce jour six produits (deux crèmes de jour adaptées aux différents types de peaux, une crème de nuit, un soin lifteur pour les yeux, une lotion et le sérum jeunesse). En septembre 2010, Guerlain a lancé le sérum jeunesse Abeille Royale, un soin contre les rides et la perte de fermeté.

Le sérum jeunesse Abeille Royale est composé d'un assemblage exclusif de quatre produits de la ruche : le miel d'Ouessant, le miel de thym, le miel de trèfle de Nouvelle-Zélande et de la gelée royale française. Ces produits sont capables de stimuler les processus de réparation tissulaire pour cicatriser les micro-déchirures au sein de la peau et permettent ainsi de lutter contre les effets du vieillissement cutané.

Les micro-déchirures du tissu cutané sont des micro-traumatismes moléculaires à l'origine des rides et de la perte de fermeté. Le processus de cicatrisation et les mécanismes de réparation des micro-déchirures sont deux mécanismes voisins, ayant des cibles communes. La peau est capable de réparer ces micro-traumatismes mais lorsqu'elle perd ses capacités d'autoréparation, les dommages s'accumulent et elle vieillit plus vite. Les composants du sérum jeunesse Abeille Royale agissent sur trois étapes de la réparation tissulaire (Figure 15) :

- La phase vasculaire et inflammatoire : migration des cellules vers les zones endommagées, ce qui permet aux fibroblastes de recoloniser les micro-déchirures (des tests in-vitro réalisés par la recherche Guerlain ont démontrés en 16 heures une efficacité de plus 63 % dans la recolonisation cellulaire).
- La phase de prolifération : reconstruction des tissus avec prolifération de fibroblastes, production de matrice extracellulaire par ces derniers et donc dépôt de collagène fondamental au niveau des micro-déchirures.

⁴ [Abeille Royale 31p. : documentation interne et dossier de presse Guerlain].

- La phase de maturation : remodelage des tissus en activant les forces de tension au sein de la peau.

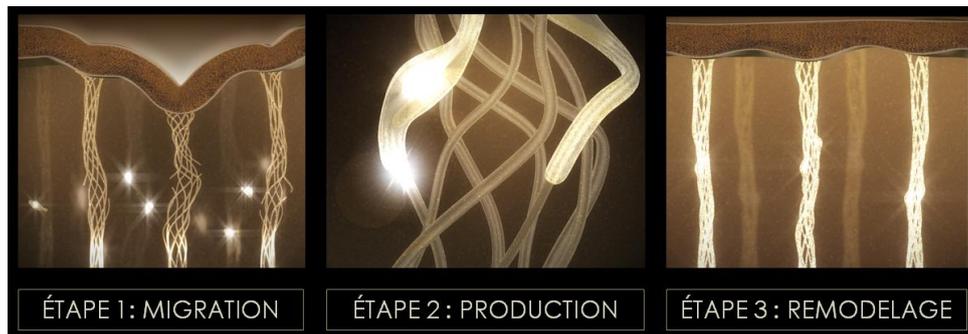


Figure 15 : Les trois étapes de la réparation tissulaire⁵

Dans certaines situations, les fibroblastes se différencient en myofibroblastes ayant des propriétés contractiles nécessaires pour réduire la taille des lésions cutanées et produire une tension mécanique tissulaire. La matrice extracellulaire est constamment renouvelée, mais avec l'âge, les fibroblastes sont moins actifs et leur capacité de sécrétion de la matrice extracellulaire diminue. De plus, cette matrice extracellulaire est un réservoir de facteurs de croissance, très impliqués dans les processus de réparation tissulaire.

Par ailleurs, après trois semaines d'application topique du sérum Abeille royale, sur des peaux âgées, la micro-circulation cutanée augmente de manière significative.

Guerlain sélectionne les matières premières d'origine naturelle les plus performantes, à la qualité et à la traçabilité irréprochables. Des criblages de miel et de gelée royale provenant du monde entier ont été réalisés afin d'isoler les produits les plus efficaces. Ils doivent répondre à une charte de qualité spécifique et unique. Pour cela, des contrôles organoleptiques et chimiques, des dosages de pesticides, d'autres polluants et d'allergènes sont réalisés.

L'efficacité des produits de l'abeille dépend de la spécificité génétique de l'abeille, de la biodiversité et de la pureté de l'environnement.

Le miel d'Ouessant est un miel d'une grande qualité produit par l'abeille noire. L'île d'Ouessant, en France, située au large des côtes bretonnes, est un lieu unique et préservé de toute pollution. L'absence de pesticides et de parasites confère un environnement pur et sauvage permettant la protection et la sauvegarde de l'abeille noire et de son patrimoine génétique. La richesse de la biodiversité ainsi que la spécificité génétique de l'abeille noire

⁵ [Documentation interne et dossier de presse Guerlain]

confèrent au miel d'Ouessant toutes ses particularités. Il est riche en acides aminés totaux (nécessaires à la composition des kératines et des collagènes) et en oligoéléments. Il s'agit d'un « véritable étalon de pureté ».

La gelée royale utilisée est d'origine française. Elle est produite en Sologne spécifiquement pour la célèbre marque et doit répondre aux normes de qualité établies par la charte de qualité des ruchers Guerlain.

Outre ses propriétés réparatrices, le sérum jeunesse possède une texture onctueuse, un parfum agréable et un design raffiné faisant de lui un produit cosmétique de luxe (www.guerlain.com) (Bonté, 2008).

2.3. Autres exemples de produits cosmétiques à base de miel et de gelée royale

Le miel et la gelée royale sont utilisés dans différentes catégories de produits cosmétiques : soins anti-âge comme vu précédemment mais aussi, crèmes hydratantes, baumes à lèvres, lotions, gommages, masques et savons.

Laboratoire Nuxe :

Le laboratoire Nuxe, créé en 1957, commercialise la gamme Rêve de Miel qui comprend neuf produits : crèmes pour le visage, crème pour le corps, crème pour les mains et les ongles, crème pour les pieds, baume et stick à lèvres, et gels lavants et nettoyants. Le miel utilisé pour ses propriétés réparatrices et régénérantes, est un miel d'acacia (www.fr.nuxe.com).

Laboratoire Sanoflore :

Créé en 1986, Sanoflore a été repris par le groupe l'Oréal en 2006. Les produits sont certifiés Cosmébio par l'organisme Ecocert (le label Cosmébio offre des garanties aux consommateurs quant à la nature et à la qualité biologique des produits cosmétiques labellisés). Sanoflore distribue la gamme de produits Miel Nourricier, à base de miel de tilleul, connu pour ses vertus apaisantes, cicatrisantes et antioxydantes. Cette gamme

comprend le baume pour peaux sèches et sensibles, la crème nutritive pour peaux sensibles, la crème moelleuse mains & ongles et la crème pour le corps (www.sanoflore.net).

La marque Apivita :

La marque Grecque Apivita, fondée en 1979, tire son nom des mots latin *apis* (abeille) et *vita* (la vie). Elle commercialise des cosmétiques formulés à partir des produits de l'abeille, notamment un masque régénérant à base de gelée royale et d'huile essentielle de néroli (extrait des fleurs de *Citrus aurantium*). Il favorise la régénération cutanée et améliore l'élasticité de la peau pour la rajeunir et la rendre rayonnante (www.gnpd.com).

Laboratoires Dermatherm :

Les laboratoires Dermatherm ont obtenu le label Cosmébio en 2007. Ils commercialisent un masque hydratant et réparateur à base de miel : Purmasque.

De nombreuses autres marques telles que l'Oréal, Vichy, Lancôme... utilisent du miel ou de la gelée royale dans la formulation de leurs produits cosmétiques.

2.4. Autres produits de la ruche utilisés en cosmétologie

Outre le miel et la gelée royale, d'autres produits de la ruche possèdent des propriétés intéressantes en cosmétologie. En effet, la cire, la propolis, et le pollen sont aussi utilisés dans de nombreux produits cosmétiques.

La cire est produite par les glandes cirières de l'abeille. C'est une substance grasse, composée en majorité par des acides gras, qui se solidifie sous forme de fines lamelles. Chaque lamelle est prélevée par les pattes postérieures et amenée jusqu'aux mandibules, où elle est malaxée et mélangée aux sécrétions salivaires de l'abeille (Cherbuliez et Domerego, 2003). La cire sert à construire les alvéoles constituant les rayons de la ruche.

En cosmétologie, la cire (INCI : CERA ALBA) est utilisée comme facteur de consistance des phases grasses auxquelles elle apporte un caractère occlusif réduisant ainsi la

perte en eau de la peau. En effet, elle est utilisée en tant qu'excipient dans de nombreuses formules, notamment dans celles des rouges à lèvres, mais aussi des mascaras, des baumes, des crèmes... La cire n'est jamais utilisée seule, elle vient renforcer la consistance de certaines préparations. A faible concentration, elle augmente la consistance des émulsions et à forte concentration, elle stabilise certaines crèmes en leur conférant une grande viscosité (cérats) et permet même d'obtenir des préparations de consistance solide comme les fards à joues. Elle entre également dans la composition des cires dépilatoires (Martini et Seiller, 2006).

La cire est composée de lipides capables de fixer la plupart des polluants, notamment les pesticides. La qualité de cette substance est donc primordiale pour une utilisation en cosmétologie.

La propolis est fabriquée par les abeilles à partir de substances résineuses recueillies sur les bourgeons et les écorces des arbres. Une fois rapportée à la ruche, la résine est transformée par l'abeille qui la mélange avec de la cire, des sécrétions salivaires, du pollen et diverses impuretés animales et végétales pour donner la propolis. Cette dernière est utilisée par les abeilles pour le colmatage de la ruche, mais aussi pour ses propriétés desséchantes et antimicrobiennes, préservant ainsi la ruche des maladies extérieures.

La propolis possède des propriétés antibactériennes à large spectre, antifongiques, antivirales, antiprotozoaires, une activité régénératrice tissulaire, et une activité anesthésique marquée. En cosmétologie, la propolis (INCI : PROPOLIS CERA) peut être utilisée dans :

- les produits de rasage et d'après-rasage pour ses propriétés antiseptiques et anesthésiques locales ;
- les produits de soin du cuir chevelu et les shampoings pour ses propriétés antiseptiques et antipelliculaires ;
- les crèmes de soin, les laits démaquillants, les laits corporels et les préparations anti-rides pour ses propriétés antiseptiques, antioxydantes et réparatrices tissulaires.

Il faut cependant noter son caractère allergisant mais ce sont essentiellement des cas de sensibilisation qui ont été décrits. Un apiculteur sur 2000 présenterait une allergie de contact de type eczémateux, appelée « dermatose des apiculteurs ». Cette allergie de type IV ou hypersensibilité retardée atteint essentiellement le dos des mains, les avant-bras et le visage dans les jours qui suivent le contact et disparaît en une dizaine de jours (Martini et Seiller, 2006).

Le pollen est récolté par les abeilles sur les fleurs. Il constitue l'unique source de protéines pour ces dernières et sa composition dépend de son origine botanique. Lors de sa visite dans la fleur, l'abeille s'agite et secoue les étamines pour faire tomber le pollen sur son corps. Il adhère aux poils et aux antennes de l'abeille qui le récupère grâce à ses pattes antérieures, et l'agglomère sous forme de pelotes qu'elle rapporte à la ruche, fixées à ses pattes postérieures dans les corbeilles. Pour récolter le pollen, l'apiculteur utilise des grilles, appelées peignes à pollen que l'abeille doit traverser pour rentrer à la ruche, perdant ainsi une partie de sa récolte.

Les propriétés du pollen intéressantes en cosmétologie sont les suivantes : antioxydantes, antiseptiques, anti-inflammatoires et nutritives cutanées dues à sa composition riche en acides aminés essentiels, lipides, vitamines et oligoéléments. Le pollen (INCI : POLLEN) est recommandé dans les cas de fragilité de la peau et des phanères (ongles et cheveux). Il peut être utilisé dans des lotions capillaires ou shampoings pour cheveux secs, en raison de sa forte teneur en protéines et en lipides, mais aussi dans des crèmes de soin pour ses propriétés anti-rides, nutritives, revitalisantes et pour son action calmante et décongestionnante (Martini et Seiller, 2006).

Les produits de la ruche suscitent un intérêt croissant, en raison de la multiplicité de leurs propriétés biologiques qui peuvent donner lieu à des applications extrêmement nombreuses et variées (Martini et Seiller, 2006).

La cosmétique « orale » ou nutricosmétique n'a pas véritablement de statut réglementaire en France et en Europe. De plus, ce terme est impropre, puisque par définition, le produit cosmétique ne peut être appliqué que sur les diverses parties superficielles du corps. La nutricosmétique est qualifiée de complément alimentaire ou de complément nutritionnel. Elle obéit actuellement à la législation alimentaire. Elle permet les soins de la peau (hydratation, anti-rides), les soins des cheveux et des ongles, la protection solaire... par voie orale.

A ce jour, aucune publication n'a souligné l'intérêt du miel et de la gelée royale en cosmétique « orale ». Cependant, un travail réalisé en administrant de la gelée royale par voie orale à des souris diabétiques a pourtant démontré l'action bénéfique de la gelée royale sur les tissus cutanés et notamment sur la guérison des plaies (Fujii *et al.*, 1990). Cette information laisse penser que la gelée royale, prise par voie orale, pourrait avoir des effets

bénéfiques sur la peau, du fait de sa richesse en vitamines du groupe B (notamment la vitamine B5), en acides aminés, intéressants pour la croissance des phanères et en oligoéléments (Martini et Seiller, 2006).

CONCLUSION

Grâce à leur composition, particulière et d'une grande complexité, le miel et la gelée royale possèdent des propriétés intéressantes pour une utilisation au niveau cutané. De nombreuses publications scientifiques, en France et au niveau international, ont décrit leurs propriétés cicatrisantes, antibactériennes, antioxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Le miel est principalement utilisé en tant qu'agent cicatrisant dans le traitement des plaies post-opératoires, des brûlures, des ulcères, des escarres et autres types de plaies. Il est aussi employé pour ses propriétés antibactériennes, par exemple dans la prévention des infections associées aux cathéters, mais aussi dans le traitement de la dermatite atopique et du psoriasis. Il a également été montré qu'il favorisait la fixation des greffes de peau. Bien que son intérêt et son efficacité soient largement démontrés en thérapeutique cutanée, son utilisation par le personnel soignant reste faible. Récemment, du miel médical et des dispositifs médicaux à base de miel se sont développés. Ils répondent à des exigences de sécurité sanitaire strictes, à la nécessité d'un cadre législatif bien défini et à des besoins de fiabilité non négligeables. Cependant, leur essor permettra-t-il d'augmenter l'usage de la thérapeutique mellifère ?

La gelée royale a également montré son efficacité notamment dans le traitement de l'ulcère du pied chez le diabétique, mais n'est pas utilisée de façon courante, certainement parce qu'il s'agit d'un produit rare, coûteux et de faible production.

A ce jour, il n'existe pas de recommandation de la haute autorité de santé (HAS) concernant la prise en charge des plaies par le miel et la gelée royale. Ceci ne permettrait-il pas pourtant d'officialiser leur utilisation, et d'offrir ainsi des perspectives thérapeutiques nouvelles grâce à ces produits chez lesquels aucun effet indésirable grave n'a été décrit ?

L'emploi du miel et de la gelée royale en cosmétologie connaît aujourd'hui un véritable succès, amplifié par leur provenance d'origine naturelle. Le miel entre en effet dans la composition de nombreux produits cosmétiques, en particulier pour ses vertus hydratantes, anti-irritantes, antiseptiques et cicatrisantes. La gelée royale est quant à elle employée pour son action stimulante et revitalisante. De plus, tout comme le miel, elle est utilisée pour son action sur les effets du vieillissement cutané. Cependant, miel et gelée royale ne sont pas, ou

très peu utilisés en cosmétique « orale ». Des applications ne pourraient-elles pas être envisagées dans ce domaine ?

Outre leurs actions bénéfiques sur la peau, les produits de la ruche présentent également une utilité dans de nombreux autres domaines de la santé ; on peut citer notamment le traitement des affections oto-rhino-laryngologiques et broncho-pulmonaires ou encore cardiovasculaires. L'apithérapie est donc en pleine expansion : elle est dorénavant capable de compléter et de rivaliser dans certains domaines avec les traitements classiquement utilisés.

Cependant, même si le miel et la gelée royale ont déjà fait l'objet de diverses études ayant mis en évidence leurs propriétés, de nombreuses interrogations persistent encore concernant leur composition et l'action de certains composants. Quand nous dévoileront-ils enfin tous leurs secrets ?

Enfin, n'oublions pas que ces produits, si précieux, ne peuvent être synthétisés artificiellement par l'Homme. Seule l'abeille, véritable alchimiste de la nature, est capable de les produire. C'est pourquoi, il est impératif de préserver la survie de cet insecte. Comment, sans notre aide, pourrait-il en effet survivre face à la menace des pesticides, des parasites, virus et prédateurs, ou du changement climatique ?



Figure 16 : Les six produits de la ruche (www.beehealthyfarms.blogspot.fr).

ANNEXE 1

CHARTRE DU LABEL « PRODUITS PRESERVES » POUR LE MIEL

Charte établie par l'Association européenne d'apithérapie.

Les apiculteurs signataires de la Charte produiront un miel qui sera réalisé en vertu d'une méthode de production définie. Ce miel, reconnu par les scientifiques, aura pour vocation d'entrer dans le monde médical et paramédical.

Chaque producteur de miel à vocation thérapeutique s'engagera à respecter la Charte. Il acceptera durant toutes les étapes de l'élevage, de la production et du conditionnement, la présence possible d'un vérificateur chargé de contrôler les différents points définis par celle-ci. Le non-respect des présentes dispositions entraînera, pour l'apiculteur récoltant, l'interdiction définitive de produire du miel à vocation thérapeutique.

L'apiculture définie pour accéder au label est une apiculture sédentaire, c'est-à-dire que les ruches, tout au long de l'année, devront être et rester à la même place, au sein du même rucher.

Tout signataire de la charte du label « produits préservés » devra obligatoirement être membre de l'Association Européenne d'Apithérapie.

Celle-ci s'engagera, chaque année, à définir le prix de vente du miel.

1. Zones de butinage – Nourriture des abeilles – élevage

Zones de butinage

Absence de pollution et de culture intensive dans un rayon efficace de trois kilomètres autour du rucher. La végétation mellifère dominante devra être sauvage ou de culture non traitée aux insecticides, fongicides, pesticides, ...

Seront interdits : les zones de pollution urbaine, industrielle et routière.

Le nourrissage

Le cycle biologique des abeilles impose que la conduite apicole permette l'accumulation de réserves suffisantes pour la survie en hivernage.

Le nourrissage au miel sera la règle. Le nourrissage se fera avec des cadres de miel et de pollen, du miel, du sirop de miel, ou du candi de miel de l'exploitation en nourrisseur.

L'élevage

Il se fera à partir de l'abeille noire locale. Le renouvellement des reines s'effectuera tous les deux ans avec le changement périodique des cires.

Les manipulations des abeilles se feront dans les règles d'hygiène les plus strictes. Pour chaque ruche visitée, il sera impératif d'utiliser une combinaison blanche et propre. Le lavage de mains, indispensable, sera soigneux. Les cheveux seront couverts d'un chapeau propre : les outils apicoles seront nettoyés à l'eau et désinfectés après la visite de chaque unité avec de l'Eau de Javel.

2. Ruchers – Identification – Entretien – Abreuvoirs

Les ruchers seront identifiés selon les règles en vigueur, par un numéro de la Direction des Services Vétérinaires du département (D.S.V. en France) dans les lieux

où se trouvera implanté le rucher.

Tout rucher ne pourra dépasser dix ruches ou essaims et devra être distant d'au moins trois kilomètres du rayon de butinage d'un autre rucher.

L'entretien du rucher se fera uniquement par débroussaillage mécanique. Sont interdits : les herbicides, débroussaillants de synthèse ou tout autre produit de synthèse.

Chaque abreuvoir du rucher ne contiendra que de l'eau qui sera changée impérativement au plus tard chaque semaine, en nettoyant préalablement le contenant ou l'élément à l'eau de Javel.

3. Ruchers – Hausses – Matériaux Constructifs – Protection des Cires – Cires

Les ruches seront constituées de bois. Les plateaux et les toits devront être en bois. Les toits pourront être recouverts d'un élément protecteur (tôle de fer zingué, inox ou plastique).

Les protections utilisées pour le bois ne pourront être appliquées qu'à l'extérieur de la ruche, du toit et du plancher. Ces protections devront être refaites au minimum tous les deux ans. Elles ne contiendront dans leur composition aucun des produits interdits par la législation sur l'alimentation.

Les hausses destinées à recevoir les récoltes ne pourront être protégées des rongeurs et des parasites (teignes) que par des moyens :

- ✧ physiques : froid, lumière, courant d'air
- ✧ chimiques : soufre

Tout produit issu de la chimie de synthèse sera interdit.

Les cadres utilisés proviendront en priorité de bâtisses construites à 100 % par les abeilles ou d'amorces faites à partir de cire d'opercules.

Les rayons des hausses seront obligatoirement exempts de traces de pollen et/ou de couvain. Ils seront changés tous les deux ans. Avant leur emploi, la cire gaufrée ou les rayons et les cadres de hausses, seront systématiquement désinfectés.

4. Prophylaxie et soins vétérinaires

Prophylaxie

Nettoyage et désinfection du matériel (grattage, décapage, flamme, eau de Javel).

Destruction par le feu du matériel contaminé.

Renouvellement régulier et fréquent des cires (tous les 2 ans).

Sélection de souches résistantes et renouvellement régulier des reines (tous les 2 ans).

Soins vétérinaires

Tout essaim traité aux antibiotiques verra sa production retirée du label pendant un an. Il en sera de même pour chaque essaim subissant un tout autre traitement médicamenteux.

L'essaim malade sera mis en quarantaine dans un lieu éloigné de plus de 3 kilomètres de tout rucher de production répondant à la charte.

Toutes les désinfections systématiques préventives aux antibiotiques seront à proscrire. Par ailleurs, le seuil de développement des mycoses devra être contrôlé méticuleusement. Il sera fixé à une quantité 0 à 5 cellules atteintes par face de cadre. Afin de vérifier son état sanitaire, tout essaim capturé ne pourra être mis en exploitation qu'à partir de sa deuxième année de production.

Pour la lutte anti – varroa

L'utilisation de produits vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) sera conforme aux notices d'utilisation préconisées et ayant reçu l'agrément des services sanitaires autorisés.

5. Récolte – Extraction – Filtration – Ensemencement – Stockage du Miel

Récolte et retrait des hausses

Les cadres seront convenablement operculés.

La récolte pourra se faire à la brosse, au chasse-abeilles mécanique, par secouage, par air pulsé. L'emploi de l'enfumeur sera réservé uniquement à la préparation de la ruche. Celui-ci ne devra contenir que des végétaux naturels, non toxiques et secs.

Pendant le transport du miel en hausses, il ne devra pas y avoir de contamination.

Il sera impératif de protéger celles-ci par un linge propre pendant le transport.

Extraction – Transfert

Pour extraire le miel, un extracteur en acier inoxydable à moins de 60 tours de

rotation par minute devra être utilisé.

Le miel pourra également être obtenu par égouttage.

Pour désoperculer les cadres de miel, seuls les couteaux à froid en inox seront utilisés.

La totalité du matériel de miellerie sera constituée de matériaux reconnus aptes au contact des denrées alimentaires.

La maturation du miel se fera dans des maturateurs exclusivement en acier inoxydable non chauffés. Les filtres utilisés à tous les maillons de la chaîne devront être des filtres manuels en inox. Il n'existera aucune filtration mécanique. Les filtres rotatifs seront proscrits.

Les pompes de transfert et la mise en pots ne pourront être assistées que par une chauffe de l'appareil ne pouvant dépasser les 35°C même pendant un court instant.

Si l'extraction du miel ne peut s'effectuer en une seule fois, il faudra, préalablement à la reprise de cette opération, laver et désinfecter tous les appareils qui auront été en contact avec le miel.

La cristallisation pourra être dirigée, mais l'ensemencement ne pourra se faire qu'avec un miel de même provenance, de même nature et de même label.

Afin de prolonger la phase liquide du miel, il sera possible de le congeler à une température comprise entre -18°C et -30°C, et ce pendant une année maximum.

Stockage

Le stockage de la récolte de miel se fera dans un endroit sec, tempéré et propre ou en congélation.

6. Caractéristiques et Hygiène des Locaux d'extraction, de Conditionnement et de Stockage du Miel

Implantation des locaux

Les locaux d'extraction et/ou de conditionnement du miel ne devront être implantés qu'en un lieu situé à l'abri d'odeurs fortes et nauséabondes, et de toute cause de pollution susceptible de nuire à l'hygiène des produits traités.

Usage des locaux

Lorsque l'extraction ou le conditionnement du miel sera en cours, aucune autre

opération relative à l'activité apicole ne pourra avoir lieu (exemple : travail portant sur le pollen, la cire, la gelée royale, la réparation des cadres,...).

Les locaux d'extraction et/ou de conditionnement du miel ne pourront communiquer avec d'autres lieux que par des portes assurant une bonne séparation, maintenues fermées.

Nature des sols, murs plafonds

Le sol, les murs et les cloisons devront être revêtus de matériaux imperméables, imputrescibles et permettant un lavage efficace. Les plafonds devront être maintenus en bon état. Ces structures seront en conformité avec la législation en vigueur et nettoyés avant et après chaque utilisation.

Matériel d'extraction et de conditionnement

Le matériel destiné à se trouver en contact du miel (extracteurs, bacs, collecteurs, tuyaux, maturateurs) devra être facile à nettoyer et conforme aux dispositions en vigueur en ce qui concerne les matériaux placés en contact des denrées alimentaires. Il sera nettoyé et désinfecté avant et après chaque utilisation.

Eaux, lavages, évacuation de l'eau

Le sol devra être maintenu dans un état de propreté rigoureux en évitant un excès d'humidité qui pourrait être préjudiciable à la qualité du miel. Les opérations de nettoyage et lavage seront effectuées à l'aide des produits suivants :

- ✧ hypochlorite de soude
- ✧ lessive de soude
- ✧ lessive de potasse

Il sera prise toute disposition nécessaire pour qu'avant la mise en service du matériel d'extraction et de conditionnement, toute trace de produits nettoyeurs soit éliminée. L'écoulement des eaux de lavage des locaux et du matériel devra être assurée.

Aération – ventilation

Les conditions d'ambiance (température, hygrométrie) devront être maintenues compatibles avec le respect de la qualité du miel, éventuellement par des moyens appropriés (isolation du local, ventilation). Les ouvertures d'aération devront permettre d'éviter l'intrusion d'abeilles, des autres insectes et des rongeurs durant le

travail du miel grâce à des systèmes type "moustiquaire".

Stockage

Les pots neufs en verre et leurs couvercles seront lavés dans un lave-vaisselle, programmé à une température minimum de 50°C.

Le stockage des pots de miel et du miel en pot se fera dans un endroit sec, frais (moins de 14°C), à l'abri de la lumière et propre. L'utilisation des chambres chauffées à plus de 35°C est prohibée.

Le miel sera empoté avant toute cristallisation.

Les pots à utiliser seront toujours définis en début d'année. Ils permettront la mise en valeur du produits et de sa vocation : l'usage médical et paramédical. Ils devront donc obligatoirement préserver la qualité des produits.

L'hygiène du personnel

Les personnes appelées à manipuler le miel, tant au cours de son extraction que de son conditionnement, seront astreintes à la plus grande propreté corporelle et vestimentaire.

Le lavage des mains est indispensable avant chaque manipulation

L'usage d'une combinaison propre de protection sera obligatoire. Le port de bottes et de gants jetables sera très vivement recommandé.

Il faudra également penser à désinfecter les véhicules (de la brouette au camion) avec un produit de type désinfectant vétérinaire ou à l'eau de Javel.

Il sera interdit de fumer dans les locaux d'extraction et/ou de conditionnement.

La présence d'animaux dans ces lieux sera interdite.

La manipulation du miel sera prohibée aux personnes susceptibles de le contaminer, notamment celles atteintes d'infections cutanées ou muqueuses, respiratoires ou intestinales. Tout sujet présentant une telle affection, constatée ou non par examen clinique ou bactériologique, devra être écarté des opérations d'extraction et de conditionnement ainsi que des locaux destinés à cet effet jusqu'à guérison complète confirmée par attestation médicale.

Les cabinets d'aisance ne devront pas communiquer avec les lieux précités. Le lavage soigneux des mains en sortant des lieux d'aisance sera obligatoire.

Vivement recommandés pour les opérations du travail du miel : l'usage de gants stériles et le port d'une coiffe recouvrant l'ensemble de la chevelure.

7. L'étiquetage du miel

Il sera conforme à la législation en vigueur.

Il comportera :

- ✧ l'origine florale pour les miels mono floraux
- ✧ l'appellation de formation végétale pour les miels multi floraux (landes, garrigues, maquis, forêts, bocages, prairies, montagne, haute montagne, cultures, ...) afin de bien qualifier le produit.
- ✧ le poids
- ✧ le nom et l'adresse de l'apiculteur
- ✧ la date de la récolte
- ✧ la date de conditionnement
- ✧ le numéro du lot de conditionnement
- ✧ la date limite d'utilisation ou de consommation (2 ans après le conditionnement du miel)
- ✧ l'inscription "produits préservés" attestant l'adhésion à la charte.

8. Normes de qualité relatives au miel

Le taux de HMF

En pots, le taux maximum admissible est de 60 mg/ kg. L'H.M.F. provient de la décomposition du fructose en présence d'acide lorsque le miel est conservé longtemps à température ambiante élevée.

Teneur en eau

Elle ne devra pas dépasser 18,5 %, à l'exception du miel de châtaignier (19 %) et du miel de callune (22 %). Le taux d'humidité le plus bas sera un gage de bonne qualité du miel.

Qualité bactériologique

Les germes mésophiles seront inférieurs à 30 UFC/g. Il n'y aura pas de germes coliformes fécaux, ni de micro-organismes pathogènes pour l'homme (germes, levures, champignons).

Résidus exogènes

Aucune Limite Maximale de Résidus n'est fixée officiellement pour le miel alimentaire. Toutefois, les experts s'accordent sur une valeur de 3 mg/kg.

Pour le miel à vocation thérapeutique, on ne devra trouver aucun résidu quel qu'il soit.

Un miel non conforme aux dispositions ci-dessus énumérées sera retourné au producteur, et à ses frais.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDELATIF M., YAKOOT M., ETMAAN M. Safety and efficacy of a new honey ointment on diabetic foot ulcers: a prospective pilot study. *Journal of Wound Care*, 2008, vol. 17, n° 3, p. 108-110.
- AGACHE P. [et al.]. *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées*. Cachan : Editions médicales internationales, 2000. XXIII-706 p.
- AL-WAILI N.S. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Complementary Therapies in Medicine*, 2003, vol. 11, n° 4, p. 226-234.
- AL-WAILI N.S., SALOM K., AL-GHAMDI A.A. Honey for wound healing, ulcers, and burns ; data supporting its use in clinical practice. *The Scientific World Journal*, 2011, vol. 11, p. 766-787.
- ATROTT J., HENLE T. Methylglyoxal in manuka honey – correlation with antibacterial properties. *Czech Journal of Food Sciences*, 2009, vol. 27, n° special, p. S163-S165.
- BARNUTIU L.I., MARGHITAS L. Al., DEZMIREAN D.S. [et al.]. Antimicrobial compounds of royal jelly. *Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies*, 2011, vol. 68, n° 1-2, p. 85-90.
- BERA A., ALMEIDA-MURADIAN L.B., SABATO S.F. Effect of gamma radiation on honey quality control. *Radiation Physics and Chemistry*, 2009, vol. 78, n° 7-8, p. 583-584.
- BEYLOT C. Vieillissement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009, vol. 136, n° S6, p. S263-S269.
- BLANC M., CHULIA A. (dir.). *Propriétés et usage médical des produits de la ruche*. Thèse de doctorat : Pharmacie. Limoges : Université de Limoges : 2010.
- BONTÉ F. Skin lipids: their origin and function. *Recent. Res. Devel. Lipids Res*, 1999, n° 3, p. 43-62.
- BONTÉ F. Les produits de soin de la peau: Guerlain 180 ans d'expertise. *Actualités Chimiques*, 2008, n° 323-324, p. 52-59.
- BONTÉ F., ROSSANT A., ARCHAMBAULT J.-C. [et al.]. *Miels et plantes : de la thérapeutique à la cosmétique*. La Phytothérapie Européenne, 2011, n° 63, p. 22-28.

- BONTÉ F., SAUNOIS A., PINGUET P., [et al.]. Existence of a lipid gradient in the upper stratum corneum and its possible biological significance. *Arch Dermatol Res*, 1997, vol. 289, n° 2, p. 78-82.
- BRUNEAU E. Les produits de la ruche. In *Le traité rustica de l'apiculture*. Paris, Rustica, 2009, p. 354-387.
- CHAIROPOULOS P., BEQUET A.-L. Le miel n'échappe pas à la pollution. *60 millions de consommateurs*, 2011, n° 464, p. 30-35.
- CHERBULIEZ Th., DOMEREGO R. *L'apithérapie Médecine des abeilles*. Bruxelles : Amyris, 2003. 255p.
- CLEMENT H. Guide des miels. In *Le traité rustica de l'apiculture*. Paris, Rustica, 2009, p. 464-528.
- CONSTANS J. La circulation cutanée et son exploration. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*. Mise à jour, 2007, 50-020-E-05, 5p.
- COOPER R. Honey in wound care : antibacterial properties. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*, 2007, vol. 2, n° 2, Doc 51.
- Cosmetech : une édition riche en informations. *Expression cosmétique*, 2011, n° 07, p. 46-50.
- COTTE J.-F., GRENIER-LOUSTALOT M.-F. (dir.). *Développement de méthodes analytiques et de banques de données appliquées au contrôle de la naturalité des miels monofloraux*. Thèse de doctorat : Chimie analytique. Lyon : Lyon 1 : 2003.
- CRIBIER B., GROSSHANS E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Dermatologie*. Mise à jour 2002, 98-085-A-10, 16 p.
- DESCOTTES B. Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. *Phytothérapie*, 2009, vol. 7, n° 2, p. 112-116.
- DIMITROVA B., GEVRENOVA R., ANKLAM E. Analysis of phenolic acids in honeys of different floral origin by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Phytochemical analysis*, 2007, vol. 18, n° 1, p. 24-32.
- DOUTRE M.-S. Le système immunitaire cutané. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009, vol. 136, n° S6, p. S257-S262.
- DRENO B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009, vol. 136, n° S6, p. S247-S251.

- DUBOIS J. La peau. *In La peau, de la santé à la beauté*. Toulouse : Editions Privat, 2007, p. 17-43.
- DUBUS P., VERGIER B. Histologie cutanée. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*. Mise à jour 2000, 50-010-A-10, 9 p.
- EMSEN I. M. A different and safe method of split thickness skin graft fixation: medical honey application. *Burns*, 2007, vol. 33, n° 6, p. 782-787.
- FONTANA R., MENDES M. A., MONSON De SOUZA B. [et al.]. Jelleines : a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides*, 2004, vol. 25, n° 6, p. 919-928.
- FUJII A., KOBAYASHI S., KUBOYAMA N. [et al.]. Augmentation of wound healing by royal jelly in streptozotocin-diabetic rats. *Japanese journal of pharmacology*, 1990, vol. 53, n° 3, p. 331-337.
- GERBAULT O. Cicatrisation cutanée. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Techniques chirurgicales-Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*. Mise à jour 1999, 45-010, 19 p.
- HAFTEK M. Kératinisation épidermique. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Dermatologie*. Mise à jour 2010, 98-010-A-10, 12 p.
- HAMOUDA H. M., MARZOUK D. S. Antibacterial activity of egyptian honey from different sources. *International journal of microbiological research*, 2011, vol. 2, n° 2, p. 149-155.
- HOYET C., LAURAIN-MATTAR D. (dir.). *Le miel : de la source à la thérapeutique*. Thèse de doctorat : Pharmacie. Nancy : Nancy 1 : 2005.
- JOHNSON D.W., VAN EPS C., MUDGE D.W., [et al.]. Randomized, controlled trial of topical exit-site application of honey (Medihoney) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, vol. 16, n° 5, p. 1456-1462.
- JOSEPH J. Allégations et revendications publicitaires : la Recommandation Produits cosmétiques. *Congrès Parfums & Cosmetiques- enjeux réglementaires*. 16 et 17 novembre 2010, Chartres. Compte-Rendu de la 8^e édition. p. 6.
- JURK S., KRIEG T., EMING S. Mécanismes moléculaires de la cicatrisation. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2003, vol. 130, n°5, p. 574-580.

- KIM J., KIM Y., YUN H. [et al.]. Royal jelly enhances migration of human dermal fibroblasts and alters the levels of cholesterol and sphinganine in an *in vitro* wound healing model. *Nutrition Research and Practice*, 2010, vol. 4, n° 5, p. 362-368.
- KOHNO K., OKAMOTO I., SANO O. [et al.]. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2004, vol. 68, n° 1, p. 138-145.
- KOYA-MIYATA S., OKAMOTO I., USHIO S. [et al.]. Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of royal jelly and its possible mechanism. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2004, vol. 68, n° 4, p. 767-773.
- KWAKMAN P. H. S., Te VELDE A. A., De BOER L. [et al.]. How honey kills bacteria. *FASEB journal*, 2010, vol. 24, n° 7, p. 2576-2582.
- KWAKMAN P. H. S., ZAAT S. A. J. Antibacterial components of honey. *IUBMB Life*, 2012, vol. 64, n° 1, p. 48-55.
- LACHARME F., DELETRAZ-DELPORTE M. (dir.). *Les produits cosmétiques biologiques : labels, composition et analyse critique de quelques formules*. 145 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Grenoble : Grenoble 1 : 2011.
- LACHMAN J., ORSAK M., HEJTMANKOVA A. [et al.]. Evaluation of antioxidant activity and total phenolics of selected Czech honeys. *LWT-Food Science and Technology*, 2010, vol. 43, n° 1, p. 52-58.
- LAISSUS-LECLERC A. La réglementation des produits cosmétiques et ses évolutions. *L'actualité chimique*, 2008, n° 323-324, p. 13-17.
- LAY-FLURRIE K. Honey in wound care : effects, clinical application and patient benefit. *The British journal of nursing*, 2008, vol. 17, n° 11, p. S30, S32-S36.
- LEVARLET B., CHAUDAGNE C., SAUNOIS A., [et al.]. Age – related functional and structural changes in human dermo-epidermal junction components. *J. Invest Dermatol, Symposium Proceedings*, 1998, vol. 3, n° 2, p. 172-179.
- LOBREAU-CALLEN D., CLEMENT M.-C., MARMION V. Les miels. *Techniques de l'ingénieur, traité Agroalimentaire*, 2000, n° F 7000, p. 1-20.
- LUSBY P.-E., COOMBES A., WILKINSON J.-M. Honey : a potent agent for wound healing ? *The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*, 2002, vol. 29, n° 6, p. 295-300.

- MAJTAN J., KUMAR P., MAJTAN T. [et al.]. Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine and MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 2010, vol. 19, n° 8, p. e73-e79.
- MARTINI M.-C. *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*. 2^e édition. Paris ; Londres ; New York : Editions Tec & Doc ; Cachan : Editions Médicales internationales, 2006. XXIX-411 p.
- MARTINI M.-C., SEILLER M. *Actifs et additifs en cosmétologie*. 3e édition. Paris : Editions Tec & Doc ; Cachan : Éditions Médicales internationales, 2006. XXVIII-1051 p.
- MASSON F. Acide hyaluronique et hydratation cutanée. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2010, vol. 137, n° S1, p. S23-S25.
- MAZET-ABRAN C. *Un atout pour la cicatrisation : le miel*. 66 p. Mémoire infirmier : Diplôme Universitaire : plaies et cicatrisation. Montpellier : 2011.
- MEAUME S., DEREURE O., TEOT L. [et al.]. Physiologie de la cicatrisation normale et pathologique. *In Plaies et cicatrisations*. Paris : Masson, 2005, p. 3-65.
- MELISSOPOULOS A., LEVACHER C. *La peau : structure et physiologie*. Paris : Tec & doc Lavoisier ; Cachan : Editions médicales internationales, 1998. IX-152 p.
- MENNESSIER M. Abeilles : deux insecticides sur la sellette. *Le Figaro* 2012, n° 21 045, p. 13.
- MIGDAL W., OWCZARCZYK H. B., KEDZIA B., [et al.]. Microbiological decontamination of natural honey by irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 2000, vol. 57, n° 3-6, p. 285-288.
- MISERY L. Innervation cutanée. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*. Mise à jour, 2006, 50-020-E-10, 4 p.
- NUSGENS B.V., HUMBERT P., ROUGIER A., [et al.]. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol*, 2001, vol. 116, n° 6, p. 853-859.
- OLAITAN P.B., ADELEKE O.E., OLA L.O. Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. *Afr Health Sci*, 2007, vol. 7, n° 3, p. 159-165.
- PASSERON T., BALLOTTI R., ORTONNE J.-P. Mélanogénèse. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*. Mise à jour, 2005, 50-020-C-10, 9 p.

- POLI F. Savez-vous ce qu'est « un dispositif médical » ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2010, vol. 137, n° 11, p. 677-679.
- POYET A., HARTMANN M. (dir.). *Le dispositif médical : aspects réglementaires et économiques. Evolution sur les dix dernières années*. 106 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Lyon : Lyon I : 2003.
- PROST-SQUARCIONI C., FRAITAG S., HELLER M., [et al.]. Comprendre la peau (Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes, Les grandes fonctions de la peau). *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2005, vol. 132, n°11-C2. p. 8S5-8S65.
- RIPPON M., DAVIES P. Mesitran Product Focus. *Wounds UK*, 2005, Supplement 1, n°3, p. 43-49.
- ROSSANT A., DESMOULIERE A. (dir.). *Le miel, un composé complexe aux propriétés surprenantes*. 132 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Limoges : Université de Limoges : 2011.
- SALCIDO RS. Honey : is apitherapy an emergency ? *Advances in Skin & Wound Care*, 2008, vol. 21, n° 12, p. 552.
- SANTONI O. La réglementation cosmétique en Chine. *Conférences Beyond Beauty*. 2 octobre 2007, Chine. 7 p.
- SCHMITT D., INSERM. *Biologie de la peau humaine*. Paris : INSERM, 1997. VIII-326 p.
- SENET P. Physiologie de la cicatrisation cutanée. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Dermatologie*. Mise à jour 2007, 98-040-A-10, 9 p.
- SIMON A., TRAYNOR K., SANTOS K., [et al.]. Medical honey for wound care – 'still the latest resort'? *Evid Based Complement Altern Med*, 2009, vol. 6, n° 2, p. 165-173.
- SIAVASH M., SHOKRI S., HAGHIGHI S., [et al.]. The efficacy of topical Royal Jelly on diabetic foot ulcers healing: A case series. *Journal of research in Medical Sciences*, 2011, vol. 16, n°7, p. 904-909.
- SORRELL J.M., CAPLAN A.I. Fibroblast heterogeneity : more than skin deep. *Journal of Cell Science*, 2004, vol. 117, n° 5, p. 667-675.
- TAERON C. La cicatrisation, un phénomène complexe. *Actualités pharmaceutiques*, 2003, vol. 2003, n° 420, p. 14-16.
- TARABAH F. *La réglementation européenne des dispositifs médicaux : approche historique et technique*. La Plaine Saint-Denis : AFNOR, 2008. XXII-246 p.
- TOMCZAK C., BERLAND M. (dir.). *Utilisation du miel dans le traitement des plaies*. 185 p. Thèse de doctorat : Vétérinaire. Lyon : Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon : 2010.

- TONKS A. J., COOPER R. A., JONES K. P. [*et al.*]. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokines*, 2003, vol. 21, n° 5, p. 242-247.
- TONKS A., COOPER R. A., PRICE A. J. [*et al.*]. Stimulation of TNF- α release in monocytes by honey. *Cytokine*, 2001, vol. 14, n° 4, p. 240-242.
- VIGAN M. Réglementation européenne des cosmétiques. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*. Mise à jour 2004, 50-090-A-10, 7 p.
- VILLETTE B., BARAN R. Définition du cosmétique : frontières entre cosmétiques et médicaments. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*. Mise à jour 2000, 50-080-A-10, 3 p.
- WERNER A., LACCOURREYE O. Le miel en oto-rhino-laryngologie : quand, pourquoi et comment ? *Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale*, 2011, vol. 128, n° 3, p. 153-157.
- WU NL., FANG JY., CHEN M. [*et al.*]. Chrysin protects epidermal keratinocytes from UVA- and UVB- induced damage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, vol. 59, n° 15, p. 8391-8400.

→ Sites internet :

- ADVANCIS MEDICAL. *Our Manuka Honey Products...* [en ligne]. 2011. Disponible sur : < http://www.advancis.co.uk/our_products/manuka_honey > (consulté le 20.03.2012).
- ANTINELLI J.-F., AURIERES J.-F., CLEMENT C. [*et al.*]. *Le REQUAM réseau d'Evaluation de la Qualité et de l'Adultération des Miels* [en ligne]. 2000. Disponible sur : < <http://www.beekeeping.com/articles/fr/requam.htm> > (Consulté le 15.01.2012).
- AUDOUARD M., AULOIS-GRIOT M. *Des produits cosmétiques aux produits « frontières » A la recherche d'un cadre juridique* [en ligne]. Bulletin de l'ordre 385, 2004. Disponible sur : < <http://www.ordre.pharmacien.fr/upload/Syntheses/173.pdf> > (Consulté le 09.2011).
- AUTORITE DE REGULATION PROFESSIONNELLE DE LA PUBLICITE. *Produits cosmétiques* [en ligne]. 2009. Disponible sur : < <http://www.arpppub.org/IMG/pdf/ARPPPProdCosmetiques.pdf> > (Consulté le 15.02.2012).

- BOGDANOV S. *Royal jelly, bee brood : composition, health, medicine : a review* [en ligne]. 2011. Disponible sur :
< <http://www.beehexagon.net/files/file/fileE/Health/RJBookReview.pdf> > (Consulté le 27.11.2011).
- BOGDANOV S., LULLMANN C., MARTIN P. [et al.]. *Qualité du miel et normes internationales relatives au miel* [en ligne]. 2001. Disponible sur :
< http://www.beekeeping.com/articles/fr/qualite_miel.htm > (Consulté le 14.01.2012).
- CATALA M., ANDRE J.-M., KATSANIS G., [et al.]. *Histologie : organes, systèmes et appareils* [en ligne]. Faculté de médecine Pierre & Marie CURIE, Service d'histologie-embryologie, 2007. Disponible sur :
< <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html> > (consulté le 11.01.2011).
- CHABAS S. *Les secrets de la ruche* [en ligne]. 2011. Disponible sur :
< <http://documentaires.france5.fr/documentaires/les-secrets-de-la-ruche> > (Consulté le 27.09.2011).
- CODEX ALIMENTARIUS. *Norme pour le miel, Codex STAN 12- 1981* [en ligne]. Disponible sur : < http://www.codexalimentarius.net/web/more_info.jsp?id_sta=310 > (Consulté le 12.10.2011).
- COTTE J.-F., CASABIANCA H., ALBERT M. [et al.]. *Application de l'analyse des sucres au contrôle de l'authenticité des miels* [en ligne]. Disponible sur :
< <http://www.sca.cnrs.fr/sca/rub/recherche/posters/jfcotte.pdf> > (Consulté le 16.11.2011).
- DERMAGENICS. *Melmax®* [en ligne]. Disponible sur :
< [http://www.principelle.com/intranet/download/File/IFU% 20Melmax.pdf](http://www.principelle.com/intranet/download/File/IFU%20Melmax.pdf) > (consulté le 12.02.2012).
- DERMA SCIENCES. *MEDIHONEY®* [en ligne]. Disponible sur :
< <http://www.dermasciences.com/products/advanced-wound-care/medihoney/inside-the-u-s/> > (consulté le 26.03.2012).
- DIRECTION GENERALE DE LA CONCURRENCE, DE LA CONSOMMATION ET DE LA REPRESSION DES FRAUDES (DGCCRF). *Etiquetage du miel* [en ligne]. 2010. Disponible sur : < <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Etiquetage-du-miel> > (Consulté le 14.01.2012).
- DIRECTION GENERALE DE LA CONCURRENCE, DE LA CONSOMMATION ET DE LA REPRESSION DES FRAUDES (DGCCRF). *Qualité de la gelée royale* [en ligne]. 2005. Disponible sur :

- <http://www.bercy.gouv.fr/fonds_documentaire/dgccrf/04_dossiers/consommation/controles_alimentaires/actions/gelee_royale0605.htm?ru=04 > (Consulté le 14.01.2012).
- Directive 2001/110/CE du conseil du 20 décembre 2001 relative au miel, publié au J.O.C.E. n°L10/47 du 12/01/2002. In *EUR-Lex* [en ligne]. Disponible sur : <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:010:0047:0052:FR:PDF> > (consulté le 16.11.2011). a.
 - DONADIEU Y. *Miel* [en ligne]. 2001-2008. Disponible sur : <<http://www.01sante.com/xoops/modules/icontent/index.php?page=923> > (Consulté le 05.01.2012).
 - DUYCKAERTS C., FOURET P., HAUW J.-J. Inflammation In *Anatomie pathologique*. [en ligne]. Paris : Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE, 2003. Disponible sur : <www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/anapath.pdf > (consulté le 07.07.11).
 - EUROPEAN EGYPTIAN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES. *Pedyphar Ointment* [en ligne]. 2011. Disponible sur : <http://www.europeanpharco.com/category_pedyphar_ointment.html > (consulté le 26.03.2012).
 - GROUPEMENT DES PRODUCTEURS DE GELEE ROYALE (GPGR). *Charte de qualité du GPGR* [en ligne]. 2010. Disponible sur : <<http://www.geleeroyale-gpgr.fr/fr/documentation/func-startdown/9/> > (consulté le 14.01.2012).
 - GUERLAIN. *ABEILLE ROYALE* [en ligne]. 2010. Disponible sur : <[http://www.guerlain.com/guerlain/htmlsite/life/fr/reveal.html#/Le sérum Abeille Royale](http://www.guerlain.com/guerlain/htmlsite/life/fr/reveal.html#/Le_s%C3%A9rum_Abeille_Royale) > (consulté le 10.08.2011).
 - HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). *Les pansements : Indications et utilisations recommandées* [en ligne]. 2009. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/pansements_synthese_rapport.pdf > (consulté le 29.02.2012). a.
 - HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). *Traitement des plaies par pression négative (TPN) : des utilisations spécifiques et limitées* [en ligne]. 2011. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927010/traitement-des-plaies-par-pression-negative-tpn-des-utilisations-specifiques-et-limitees-fiche-buts > (consulté le 10.05.2012). b.

- HELLER M., PROST-SQUARCIONI C., FRAITAG S. *Les tissus conjonctifs : de l'histologie moléculaire à la pathologie* [en ligne]. Sartrouville : INTER-MEDE, 2004. Disponible sur : < <http://www.histo-moleculaire.com/accueil.htm> > (consulté le 09.01.2011).
- LABORATOIRE AGUETTANT. ACTRYS® [en ligne]. 2011. Disponible sur : < <http://www.vdb-medical.be/News/ACTRYS/tabid/78/language/en-US/Default.aspx> > (consulté le 10.08.2011).
- LABORATOIRE ARKOPHARMA. *Arko Royal Cicamiel* [en ligne]. 2012. Disponible sur : < <http://www.arkopharma.fr/produits/complements-alimentaires/arko-royal-cicamiel.html> > (consulté le 26.03.2012).
- LABORATOIRES DERMATHERM. *Purcare* [en ligne]. 2011. Disponible sur : < <http://www.dermatherm.fr/reparer/purcare.html> > (consulté le 26.03.2012).
- LABORATOIRE DU SOLVIREX. *Revamil® Wound Care* [en ligne]. 2010. Disponible sur : < http://www.solvirex.fr/Apitherapie_files/Revamil_brochure.pdf > (consulté le 26.03.2012).
- LABORATOIRE MELIPHARM. *Miel cicatrisant antimicrobien* [en ligne]. 2010. Disponible sur : < <http://www.melipharm.com/produit> > (consulté le 26.03.2012).
- LABORATOIRES SEROBIOLOGIQUES. *MELHYDRAN® LS 4420* [en ligne]. Disponible sur : < http://www.bsibusiness.com/uploads/product_ls/pdf/113_pdf.pdf > (consulté le 03.04.2012).
- LEGIFRANCE. *Décret n°2003-587 du 30 juin 2003* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000785228&dateTexte=> > (Consulté le 15.12.2011). a.
- LEGIFRANCE. Code de la Santé publique. Article L5211-1, *Le service public de la diffusion du droit. Code de la Santé Publique* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281> > (Consulté le 14.09.2011). b.
- LEGIFRANCE. Code de la Santé Publique. Article L5131-1, *Le service public de la diffusion du droit. Code de la Santé Publique* [en ligne]. Disponible sur : < http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=1F3DC140C1D8DB81FFDFFBC59560CCF4.tpdjo14v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171374&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120314 > (Consulté le 14.09.2011). c.
- L'observatoire des Cosmétiques. *Export : la Chine* [en ligne]. 2011. Disponible sur :

- < <http://www.congres-parfumscosmetiques.com/images/stories/Obs-desCosmetiques-16-12-2011-CongresCosmeto2011.pdf> > (Consulté le 15.02.2012).
- MATEESCU C. *Les produits de sécrétion et leurs rôles dans la colonie d'abeilles* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.beekeeping.com/anagercea/secretions.pdf> > (consulté le 13.11.2011).
 - MINTEL GNPD. *Firming & Regenerating Mask with Royal Jelly* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.gnpd.com> > (consulté le 18.01.2012).
 - MIRAGLIO A. M. *Honey-Health and therapeutic qualities* [en ligne]. 2003. Disponible sur : < <http://www.biologiq.nl/UserFiles/Compendium%20Honey%202002.pdf> > (Consulté le 04. 11.2011).
 - MOLAN P. C. *Honey as a topical antibacterial agent for treatment of infected wounds* [en ligne]. 2001. Disponible sur : < <http://www.worldwidewounds.com/2001/november/Molan/honey-as-topical-agent.html> > (Consulté le 04.11.2011).
 - NUXE. *REVE DE MIEL* [en ligne]. Disponible sur : < <http://fr.nuxe.com/reve-de-miel> > (consulté le 26.03.2012).
 - ORLANE. *Soins Anti-Âge d'Exception* [en ligne]. Disponible sur : < http://www.orlane.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=213&Itemid=2&lang=fr > (consulté le 03.04.2012).
 - Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restriction applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, publié au J.O.U.E. n°L396/1 du 30/12/2006. *In EUR-Lex* [en ligne]. Disponible sur : < <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:396:0001:0849:FR:PDF> > (consulté le 15.01.2012). b.
 - Règlement (CE) N° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009, relatif aux produits cosmétiques (refonte), publié au J.O.U.E. n°L342/59 du 22/12/09. *In EUR-Lex* [en ligne]. Disponible sur : < <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:FR:PDF> > (Consulté le 15.01.12). c.

- SALLIER C., WARAUDE M. *Gelée royale, la relance française* [en ligne]. 2005. Disponible sur : < http://www.cari.be/medias/abcie_articles/106_initiative1.pdf > (consulté le 07.12.2011).
- SANOFLORE LABORATOIRE BIO. *MIEL NOURRICIER* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.sanoflore.net/fr/produit-84/visage/hydratant/miel-nourricier.aspx> > (consulté le 26.03.2012).
- STAROSTA PAUL. *Abeille et apiculture* [en ligne]. Disponible sur : < http://www.paulstarosta.com/gallery.asp?gallery_id=2220&page=4 > (consulté le 15.04.2012).
- TAUREON. *HoneySoft®* [en ligne]. 2009. Disponible sur : < http://www.taureon.com/files/Gebruiksaanwijzing_HoneySoft_versie_20090112.pdf > (consulté le 19.03.2012).
- TOURNERET ERIC. *Le peuple des abeilles* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.thehoneygatherers.com/html/phototheque10.html> > (consulté le 15.04.2012).
- UNIVERSITE LAVAL. *L'épiderme* [en ligne]. Disponible sur : < <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/22793/22793001.jpg> > (consulté le 15.04.2012).
- UNIVERSITE DE LYON Dr Serge Nataf. *Structure moléculaire des jonctions serrées* [en ligne]. Disponible sur : < <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-epithelial--cours-n-1-> > (consulté le 15.04.2012).
- UNIVERSITE DU QUEBEC A MONTREAL. *La peau* [en ligne]. 2009 Disponible sur : < http://labmecas.uqam.ca/demythifications/presentDemyth3.php?id_demyth=129 > (consulté le 15.04.2012).
- WIKIPEDIA . *Apis (genre)* [en ligne]. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/wiki/Apis_\(genre\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Apis_(genre)) > (consulté le 15.04.2012).

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11

CHAPITRE I : LA PEAU	13
1. Structure et physiologie de la peau	15
1.1. L'épiderme.....	15
1.1.1. Les kératinocytes et la kératinisation épidermique	15
1.1.1.1. La couche basale	17
1.1.1.2. La couche du corps muqueux de Malpighi	18
1.1.1.3. La couche granuleuse	19
1.1.1.4. La couche claire	20
1.1.1.5. La couche cornée.....	20
1.1.1.6. Les molécules caractéristiques de la différenciation épidermique.....	21
1.1.2. Les mélanocytes et la mélanogenèse.....	23
1.1.3. Les cellules de Langerhans	24
1.1.4. Les cellules de Merkel	25
1.1.5. Le film cutané de surface	25
1.1.6. La flore cutanée.....	26
1.2. La jonction dermo-épidermique	27
1.3. Le derme	28
1.3.1. Les cellules dermiques	28
1.3.2. Les fibres de collagène.....	29
1.3.3. Les fibres élastiques	30
1.3.4. La substance fondamentale amorphe et les glycoprotéines de structures ..	30
1.4. L'hypoderme	31
1.4.1. Structure	31

1.4.2.	Rôle	32
1.5.	La vascularisation et l'innervation cutanées.....	32
1.5.1.	Le système vasculaire cutané	32
1.5.2.	L'innervation cutanée.....	33
1.6.	Les annexes cutanées.....	34
1.6.1.	Les glandes sudoripares	34
1.6.2.	Les glandes sébacées.....	35
1.6.3.	Le follicule pileux	36
2.	Les grandes fonctions de la peau	36
2.1.	Protection mécanique.....	36
2.2.	Fonction barrière.....	37
2.3.	Protection antimicrobienne et système immunitaire cutané	37
2.4.	Photoprotection.....	38
2.5.	Fonction de thermorégulation.....	39
2.6.	Fonction sensorielle	39
2.7.	Fonction d'auto-renouvellement.....	40
2.8.	Fonctions métaboliques	40
2.9.	Fonctions socioculturelles	40
3.	Les mécanismes de réparation tissulaire	41
3.1.	La phase vasculaire et inflammatoire	41
3.1.1.	Etape vasculaire	41
3.1.2.	Etape inflammatoire	42
3.2.	La phase de réparation tissulaire.....	44
3.2.1.	Formation du tissu de granulation.....	44
3.2.2.	L'épithélialisation	45
3.3.	La maturation et le remodelage	46
 CHAPITRE II : MIEL ET GELEE ROYALE, DEUX TRESORS DE LA RUCHE.....		47
1.	Le miel	48
1.1.	Définition.....	48
1.2.	Elaboration du miel	49
1.3.	Composition chimique du miel.....	49
1.4.	Les différents types de miels	51
2.	La gelée royale.....	52

2.1.	Définition.....	52
2.2.	Elaboration de la gelée royale.....	53
2.3.	Composition chimique de la gelée royale.....	54
2.4.	Origine de la gelée royale	56
3.	Propriétés du miel et de la gelée royale pertinentes pour une utilisation au niveau cutané.....	56
3.1.	Propriétés cicatrisantes	56
3.1.1.	Le miel	56
3.1.1.1.	Propriété hygroscopique.....	56
3.1.1.2.	Le pH acide	57
3.1.1.3.	L'osmolarité	57
3.1.1.4.	Les sucres	58
3.1.1.5.	Le peroxyde d'hydrogène	58
3.1.1.6.	Vitamines et oligoéléments	59
3.1.1.7.	Propriétés liées à la cicatrisation	59
3.1.1.8.	Autres données scientifiques.....	60
3.1.2.	La gelée royale	60
3.1.2.1.	Acides aminés et protéines.....	60
3.1.2.2.	L'acide 10-hydroxy-2-décanoïque	61
3.1.2.3.	Vitamines et oligoéléments	61
3.1.2.4.	Autres données scientifiques.....	62
3.2.	Propriétés antibactériennes	62
3.2.1.	Le miel	62
3.2.1.1.	L'effet osmotique	62
3.2.1.2.	Le pH acide	63
3.2.1.3.	La viscosité.....	64
3.2.1.4.	Le peroxyde d'hydrogène	64
3.2.1.5.	Les facteurs phytochimiques.....	64
3.2.1.6.	La défensine-1	65
3.2.1.7.	Le méthylglyoxal (MGO)	65
3.2.2.	La gelée royale	66
3.2.2.1.	L'acide trans-10-hydroxy-2-décénoïque.....	66
3.2.2.2.	Les protides	66
3.3.	Propriétés antioxydantes.....	66

3.3.1.	Le miel	66
3.3.2.	La gelée royale	67
3.4.	Propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.....	68
3.4.1.	Le miel	68
3.4.2.	La gelée royale	68
3.5.	Autres Propriétés	68
4.	Réglementation des produits de la ruche	69
4.1.	L'étiquetage	69
4.2.	Analyse des particules végétales, typification et origine.....	70
4.3.	Évaluation de la qualité et de l'adultération des produits de la ruche	71
4.3.1.	Le miel	71
4.3.2.	La gelée royale	72
4.4.	Présence d'éventuelles contaminations toxiques.....	74
4.5.	Charte de qualité.....	74

CHAPITRE III : REGLEMENTATION DES PRODUITS COSMETIQUES ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX..... 76

1.	Les produits cosmétiques.....	77
1.1.	Définition.....	77
1.2.	Réglementation européenne.....	78
1.3.	Un point sur les réglementations cosmétiques dans les principaux pays tiers	80
1.4.	Publicité et produit cosmétique	83
1.5.	Règlement communautaire sur la gestion des substances chimiques : REACH	84
1.6.	La cosmétovigilance	85
2.	Les dispositifs médicaux.....	86
2.1.	Définition.....	86
2.2.	Classification des dispositifs médicaux	86
2.3.	Réglementation des dispositifs médicaux.....	88
2.4.	Marquage Communauté Européenne (CE).....	88
2.5.	La matériovigilance	89

CHAPITRE IV : UTILISATIONS DU MIEL ET DE LA GELEE ROYALE DANS LE DOMAINE CUTANE	90
1. Utilisations thérapeutiques du miel et de la gelée royale.....	91
1.1. Utilisation du miel comme agent cicatrisant : l'expérience du CHU de Limoges	91
1.2. Autres utilisations du miel.....	93
1.3. « Cahier des charges » du miel à usage thérapeutique	94
1.3.1. Charte du label « produits préservés » pour le miel.....	95
1.3.2. Critères des miels utilisés au CHU de Limoges.....	95
1.4. Protocole de soin utilisant le miel au CHU de Limoges.....	96
1.5. Action du miel sur les différentes phases de la cicatrisation	97
1.6. Effets indésirables et contre-indications de l'utilisation du miel.....	99
1.7. Dispositifs médicaux à base de miel commercialisés en France	99
1.7.1. REVAMIL® Wound Care : laboratoire Bfactory Health Products B.V..	100
1.7.2. Miel médical : laboratoire Méli pharm	103
1.7.3. ACTIVON®, ALGIVON®, ACTILITE® ACTIBALM® : laboratoire Advancis Médical	106
1.7.4. ACTRYS® : laboratoire Aguettant.....	109
1.8. Autres produits contenant du miel commercialisés en France	111
1.9. Autres dispositifs médicaux à base de miel disponibles en Europe	112
1.10. Intérêts et inconvénients des dispositifs médicaux à base de miel.....	113
1.11. Utilisation de la gelée royale dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique	114
2. Applications du miel et de la gelée royale en cosmétologie	115
2.1. Intérêts du miel et de la gelée royale dans les produits cosmétiques.....	115
2.2. Action du miel et de la gelée royale sur les effets du vieillissement cutané	116
2.2.1. Le vieillissement cutané.....	116
2.2.2. Sérum jeunesse Abeille Royale : Guerlain.....	118
2.3. Autres exemples de produits cosmétiques à base de miel et de gelée royale	120
2.4. Autres produits de la ruche utilisés en cosmétologie.....	121
CONCLUSION	125
ANNEXES	127

BIBLIOGRAPHIE.....	136
TABLE DES FIGURES	154
TABLE DES TABLEAUX.....	155
SERMENT DE GALIEN	156

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Une abeille ouvrière butinant une fleur (www.fr.wikipedia.org/wiki/Apis_(genre)).....	12
Figure 2 : Structure de la peau, vue en coupe (www.labmecas.uqam.ca).	14
Figure 3 : Schéma représentant les différentes couches cellulaires de l'épiderme (www.archimede.bibl.ulaval.ca).	16
Figure 4 : Structure moléculaire des desmosomes (www.histoblog.viabloga.com).	19
Figure 5 : Schéma de la vascularisation cutanée (Dubus et Vergier, 2000).	33
Figure 6 : Palette des couleurs de différents miels (www.paulstarosta.com).	52
Figure 7 : Cellule royale contenant une larve de reine baignant dans la gelée royale (www.thehoneygatherers.com).	53
Figure 8 : Schéma représentant les effets de l'osmolarité du miel (Tomczak, 2010).	57
Figure 9 : Effet osmotique et action des molécules de sucres sur la croissance microbienne (Lay-Flurrie, 2008).	63
Figure 10 : Evolution d'une plaie traitée par du miel de thym, après ablation d'une colostomie latérale gauche réalisée au CHU de Limoges (Descottes, 2009).	92
Figure 11 : Photo représentant les quatre présentations de la gamme REVAMIL® Wound Care (www.solvirex.fr).....	101
Figure 12 : Photo représentant un tube de 30 g de miel médical Méli pharm (www.melipharm.com).	104
Figure 13 : Photo représentant la gamme de produits à base de miel du laboratoire Advancis Médical (www.advancis.co.uk).....	107
Figure 14 : Photo représentant six tubes de 30 ml d'ACTRYS® (www.vdb-medical.be).	110
Figure 15 : Les trois étapes de la réparation tissulaire.....	119
Figure 16 : Les six produits de la ruche (www.beehealthyfarms.blogspot.fr).....	126

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principales activités des facteurs de croissance au cours de la cicatrisation cutanée (Senet, 2007).	42
Tableau 2 : Composition moyenne des miels européens (Lobreau-Callen et Clément, 2000).	50
Tableau 3 : Composition moyenne de la gelée royale (Martini et Seiller, 2006) (www.beekeeping.com/anercea/secretions.pdf).	55
Tableau 4 : Critères physico-chimiques de la gelée royale française (valeurs de la DGCCRF) (www.cari.be).	73
Tableau 5 : Classification des différents types de dispositifs médicaux (Poyet, 2003 ; Poli, 2010).	87
Tableau 6 : Mode d'action du miel et effets observés sur la cicatrisation (Tomczak, 2010).	98
Tableau 7 : Tableau représentant les quatre produits REVAMIL® et leurs indications (www.solvirex.fr).	102
Tableau 8 : Caractéristiques des cinq produits à base de miel du laboratoire Advancis Médical (www.advancis.co.uk).	109

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RIGAL Marie-Laure (2012)

MIEL ET GELEE ROYALE : UTILISATIONS THERAPEUTIQUES DANS LE DOMAINE CUTANE ET APPLICATIONS EN COSMETOLOGIE

RESUME

Elaborés par l'abeille, le miel et la gelée royale sont des produits remarquables. Leur composition, particulière et d'une grande complexité, leur confère des propriétés utiles dans de nombreux domaines de la santé, notamment le domaine cutané.

La peau est un organe vital aux fonctions multiples : elle constitue le siège de l'apparence et son intégrité est nécessaire à la vie.

De nombreuses publications ont décrit les propriétés cicatrisantes, antibactériennes, antioxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices du miel et de la gelée royale. Ces dernières permettent des utilisations en thérapeutique cutanée et des applications en cosmétologie.

D'une part, en thérapeutique, le miel est principalement utilisé en tant qu'agent cicatrisant dans le traitement des plaies aiguës ou chroniques, quel que soit leur degré de contamination et leur stade de cicatrisation. La gelée royale a également prouvé son efficacité mais elle reste peu utilisée. Le développement récent du miel médical et des dispositifs médicaux à base de miel pourrait accroître l'usage de la thérapeutique mellifère.

D'autre part, le miel et la gelée royale entrent dans la composition de divers produits cosmétiques. Ils sont particulièrement utilisés pour leurs actions sur les effets du vieillissement cutané, mais aussi pour les vertus hydratantes et anti-irritantes du miel et les effets stimulants et revitalisants de la gelée royale. Leur provenance d'origine naturelle est d'autant plus appréciée pour les soins de la peau.

MOTS-CLES

Miel, gelée royale, peau, cicatrisation, propriétés antibactériennes, plaies, dispositifs médicaux, produits cosmétiques.

HONEY AND ROYAL JELLY : THERAPEUTICAL USES IN THE FIELD OF SKIN AND APPLICATIONS IN COSMETOLOGY

ABSTRACT

Bees produce honey and royal jelly which are remarkable substances. Their unusual composition and their great complexity give them properties useful in many health areas, and more particularly in the skin area.

The skin is a vital organ with multiple functions. It represents the main element of physical appearance and its integrity is necessary for life.

A large number of publications have described the healing, antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties of honey and royal jelly. All these studies and discoveries make it possible to use these products in skin therapy and cosmetology.

On the one hand, in therapeutics, honey is mainly used as a healing agent in the treatment of acute or chronic wounds, whatever their degree of contamination and their healing stage. Royal jelly has also proved its effectiveness but is rarely used. The recent development of medical honey and medical devices made from honey could increase the use of honey therapy.

On the other hand, honey and royal jelly are components of various cosmetic products. They are partly used because of their actions on the effects of skin ageing and also because of the moisturizing and anti-irritating effects of honey and stimulant and revitalizing effects of royal jelly. Their natural origin is particularly popular for skin care.

KEYWORDS

Honey, royal jelly, wound healing, antibacterial, wounds, medical devices, cosmetics.

DISCIPLINE : Pharmacie

INTITULE OU ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

UNIVERSITE DE LIMOGES, Faculté de Pharmacie

2 rue du Docteur Marcland 87000 LIMOGES