

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1 –
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie :

Le miel dans le domaine de la dermo-cosmétologie :

**« EVALUATION DE L'ACTIVITE
ANTIBACTERIENNE ET ANTIOXYDANTE
DU MIEL »**

Session : 2023

Présenté par :

- FOUJIL HEDJALA SAMIA

- BRAHIMI NAWEL

Devant le jury :

- **Président** : Dr M. BENAMARA. Maitre-assistante CHU en microbiologie.
- **Examineurs** : Dr H. MERZOUGUI. Maitre-assistante CHU en hydrologie-bromatologie.
Dr S. BOUHAMIDI ; Maitre-assistante CHU en chimie analytique.
- **Promoteur** : Dr I. SEMMAR. Maitre-assistante CHU en hydrologie-bromatologie.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements s'adressent premièrement et avant tout au « bon Dieu » le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier vivement notre promotrice : **Dr SEMMAR IMANE**, pour ses précieux conseils, ses encouragements et sa disponibilité à toutes heures pour mener à temps notre.*

Nous remercions également les membres de jury qui ont bien voulu examiner notre travail et l'apprécier à sa juste valeur.

*Un grand merci à **Docteur BENAMARA** pour son aide pratique et ses encouragements.*

*Nous remercions infiniment **Docteur MAHFOUD** pour son aide et sa disponibilité.*

*Nous chaleureux remerciements s'adressent aussi à **Docteur DERBAL SALMA**, **DOCTEUR HADJI FATIMA** pour leur aide précieuse, leur soutien et leur gentillesse.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance aux techniciennes du laboratoire de microbiologie sur tout madame **AMEL**.*

En fin, nous remercions toutes les personnes qui nous ont encouragé et soutenus de près ou loin pour la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Avant tous je remercie mon dieu qui m'a donné la volonté de continuer mes études et faire ce modeste travail.

A mon cher père qui grâce à lui j'ai trouvé mon chemin. Aucun mot ne peut exprimer ta valeur pour moi.

A ma mère, pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, son écoute permanente et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie. Là où je suis arrivée aujourd'hui c'est à vous mes chers parents que je le doit, que Dieu vous garde.

Comme je dédie aussi ce travail à mon frère Fouad

Tous ceux et celles qui m'ont apporté le soutien moral ou matériel.

SAMIA



Dédicaces

Avant tous je remercie mon dieu qui m'a donnée la volonté de continuer mes études et faire ce travail. Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, ma précieuse offre du dieu, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher Papi YAHIA BRAHIMI

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable Mum DALILA DEHACHE

A mes chers frères MOHSSEN, SEDDIK et HASSAN et mon ami YACINE BAKHTA qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études, que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

A toutes les amies que j'ai connu jusqu'à maintenant « HANANE, SABRINA, RADIA et GHADA », merci pour leur amour et leurs encouragements. Sans oublier ma chère consœur NADJET BAKEZZI pour son soutien moral, sa patience tout au long de l'internat.

BRAHJMJ NAWEL



كرم الله تعالى العسل بذكره في القرآن الكريم بوصفه بالشفاء، يقول تعالى

في سورة النحل:

"وَأَوْحَىٰ رَبُّكَ إِلَى النَّحْلِ أَنِ اتَّخِذِي مِنَ الْجِبَالِ بُيُوتًا وَمِنَ الشَّجَرِ وَمِمَّا يَعْرِشُونَ،

ثُمَّ كُلِي مِن كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلُلًا يَخْرُجُ مِنْ بَطُونِهَا

شَرَابًا مُّخْتَلِفًا أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ

يَتَفَكَّرُونَ

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION.....01

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : LA PEAU

1. Structure et physiologie de la peau.....	05
1.1. Le film hydrolipidique de surface.....	05
1.2. L'épiderme.....	05
1.3. La jonction dermo- épidermique.....	09
1.4. Le derme.....	09
1.5. L'hypoderme.....	11
1.6. Les annexes cutanées.....	12
1.7. La vascularisation de la peau.....	13
2. Principales fonctions physiologiques de la peau.....	15
2.1. Protection mécanique.....	15
2.2. Fonction barrière.....	15
2.3. Photo protection.....	16
2.4. Thermorégulation.....	16
2.5. Fonction de défense immunitaire.....	16
2.6. Fonction sensorielle.....	17
2.7. Fonction d'auto renouvellement.....	18
2.8. Fonction métabolique.....	18
3. Mécanismes de la réparation tissulaire.....	19
3.1. Phase vasculaire et inflammatoire.....	19
3.2. Phase de réparation tissulaire.....	22

3.3. Phase de maturation et du remodelage.....	24
--	----

CHAPITRE II : LE MIEL

1. Définitions du miel.....	27
1.1. Définition générale.....	27
1.2. Définition légale.....	27
2. Élaboration du miel.....	28
3. Différents types de miel.....	29
3.1. Les miels monofloraux.....	29
3.2. Les miels polyfloraux.....	30
4. Composition chimique du miel.....	30
4.1. Eau.....	31
4.2. Glucides.....	31
4.3. Lipides.....	31
4.4. Protéines.....	31
4.5. Eléments minéraux.....	32
4.6. Acides organiques.....	32
4.7. Vitamines.....	32
4.8. Composés aromatiques et polyphénols.....	33
4.9. Autres composants.....	33
5. Propriétés organoleptiques du miel.....	34
6. Propriétés physico-chimiques du miel.....	36
6.1. Densité.....	36
6.2. pH.....	36
6.3. Conductivité électrique.....	36
6.4. Teneur en eau.....	36
6.5. Viscosité.....	37
6.6. Autres propriétés.....	37

CHAPITRE III : LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DU MIEL EN USAGE TOPIQUE

1. Propriétés antibactériennes.....	39
1.1. Principaux facteurs de l'activité antibactérienne et leurs mécanismes d'action.....	39
1.2. Autres facteurs.....	41
2. Propriétés anti-inflammatoires.....	43
2.1. Principaux facteurs de l'activité anti-inflammatoire leurs mécanismes d'action.....	43
3. Propriétés antioxydants.....	45
4. Propriétés antifongiques.....	46
5. Propriétés cicatrisantes.....	46
5.1. Principaux facteurs de l'action cicatrisante.....	46
5.2. Mécanismes d'action du miel sur les différentes phases de la cicatrisation.....	50
6. Propriétés hydratantes.....	52
6. Autres propriétés.....	52

CHAPITRE IV : LE MIEL DANS LE DOMAINE DE LA DERMO-COSMETOLOGIE

1. Dermatologie.....	54
1.1. Définition.....	54
1.2. Médicaments dermatologiques.....	54
2. Cosmétologie.....	54
2.1. Définition.....	54
2.2. Produits cosmétiques.....	54
2.3. Réglementation des produits cosmétiques.....	55
3. Frontière entre produits cosmétiques et médicaments dermatologiques.....	58
4. Usage du miel dans le traitement des pathologies de la peau.....	59
5. Catégories de produits cosmétiques contenant du miel.....	63
6. Toxicité :	64

PARTIE PRATIQUE :

1. Matériel

1.1.Echantillon à tester.....	68
1.2.Souches bactériennes.....	69
1.3.Milieux de culture.....	72
1.4.Agents chimiques	72
1.5.Matériel et équipements de laboratoire.....	72

2. Méthodes

2.1.Evaluation de l'activité antibactérienne par méthode de diffusion sur disque	73
2.1.1. Principe de la méthode	74
2.1.2. Mode opératoire.....	75
2.2. Evaluation de l'activité antioxydante par piégeage du radical DPPH	78
2.2.1. Principe de la méthode.....	78
2.2.2. Mode opératoire.....	80

3. Résultats et discussion

3.1. Activité antibactérienne.....	82
3.2. Activité antioxydante.....	87

CONCLUSION	90
-------------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ATCC: American type culture collection.

BFGF: basic Fibroblaste Growth Factor.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

DZI : diamètre de zone d'inhibition.

CMI: Concentration Minimale Inhibitrice.

EGF: Epidermal Growth Factor.

GN: Gélose nutritive.

HMF: Hydroxy Methyl Furfural.

IC50: Inhibitory Concentration of 50.

IL-1 : Interleukin-1.

IL-6 : Interleukine-6.

INOS : Inducible Nitric Oxide Synthase.

IGF1: Insulin-like Growth Factor-1.

Kg: Kilogramme.

KGF: Keratinocyte Growth Factor.

m² : Mètre carré.

mm : Millimètre.

ms : millisiemens.

MMP 9 : Matrix Metallo-Peptidase 9.

MMP1: Matrix Metallo-Peptidase 1.

MMP2: Matrix Metallo-Peptidase 2.

MH: Mueller- Hinton.

NO: Nitric Oxide.

NF-KB: Nuclear Factor-kappa B.

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor.

TNF- α Tumor Necrosis Factor alpha.

TGF alpha: Transforming Growth Factor alpha.

TGF beta: Transforming Growth Factor beta.

UV : Ultraviolet.

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Les principaux flavonoïdes présents dans le miel et mécanismes antibactériens associés.....	42
Tableau 02 : Les principaux acides phénoliques présents dans le miel et mécanismes antibactériens associés.....	42
Tableau 03 : Récapitulatif des effets du miel sur les trois phases de la cicatrisation.....	51
Tableau 04 : Quelques produits à base de miel.....	63
Tableau 05 : Espèces bactériennes utilisées lors du screening antibactérien <i>in vitro</i>	72
Tableau 06 : Diamètre de la zone d'inhibition des quatre souches bactériennes.....	82

Liste des figures

Figure 01 : Structure de la peau.....	04
Figure 02 : Les différentes couches cellulaires de l'épiderme.....	07
Figure 03 : La vascularisation cutanée.....	14
Figure 04 : Schéma représentant la chronologie du processus de cicatrisation.....	19
Figure 05 : Schéma de la phase vasculaire du processus de cicatrisation.....	20
Figure 06 : Schéma représentant de la phase inflammatoire de la cicatrisation.....	22
Figure 07 : Schéma représentant la phase de maturation de la cicatrisation.....	24
Figure 08 : Les phases d'élaboration du miel.....	29
Figure 09 : Schéma représentant la composition chimique de miel.....	30
Figure 10 : Les couleurs du miel.....	34
Figure 11 : Effet osmotique et action des molécules de sucres sur la croissance microbienne.....	40
Figure 12 : Les mécanismes d'action du peroxyde d'hydrogène sur la cicatrisation.....	48
Figure 13 : Miel de jujubier.....	68
Figure 14 : Huile de la nigelle.....	69
Figure 15 : l'acide ascorbique pur en poudre.....	69
Figure 16 : Souche ATCC de Pseudomonas aeruginosa.....	70
Figure 17 : Souche ATCC de staphylococcus aureus.....	70

Figure 18 : Culture de <i>Proteus mirabilis</i>	71
Figure 19 : Culture de <i>Providencia stuartii</i>	71
Figure 20 : Disque stériles vierges en papier.....	73
Figure 21 : Principe de la technique de diffusion par disque sur gélose.....	74
Figure 22 : Les dilutions du miel avec l'eau physiologique stérile.....	75
Figure 23 : Les dilutions du miel avec l'huile de la nigelle.....	76
Figure 24 : Les suspensions bactériennes préparées.....	76
Figure 25 : principe de détermination de l'activité antioxydante par piégeage du radical libre DPPH.....	78
Figure 26 : Solution méthanolique de DPPH°.....	80
Figure 27 : Série du dilutions du miel avec le méthanol.....	80
Figure 28 : Préparation de l'extrait méthanolique de l'acide ascorbique.....	81
Figure 29 : Aspect des zones d'inhibition causées par les différentes dilutions du miel seul sur les quatre souches bactériennes.....	83
Figure 30 : Aspect des zones d'inhibition causées par l'association miel-huile de nigelle sur les souches bactériennes.....	84
Figure 31 : Résultat du teste antioxydant du miel de jujubier sur le DPPH.....	87
Figure 32 : Résultat du teste antioxydant de l'acide ascorbique au DPPH.....	87
Figure 33 : Valeur des IC50 du miel et de l'acide ascorbique.....	88

Introduction

L'abeille est un insecte fascinant capable d'élaborer des produits extrêmement complexes. Dès l'antiquité, les Egyptiens, les Grecs et les Romains connaissaient déjà les vertus curatifs 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. Les Egyptiennes et les Romaines ont utilisé aussi du miel comme produit de beauté et prenaient des bains de lait et de miel pour prendre soin de leur peau.

Par sa richesse en composés phénoliques et d'autres composants, le miel possède des propriétés pertinentes à usage topique notamment : propriétés anti bactériennes, cicatrisantes, antioxydantes, anti-inflammatoires, ...).

De ce fait, nous avons évalué quelques activités biologiques topiques d'un miel algérien monofloral, nous avons choisi le miel de jujubier en raison de ses larges propriétés bénéfiques pour la peau.

Notre manuscrit est organisé de la manière suivante : une première partie qui est consacrée à une étude bibliographique, elle comporte quatre chapitres qui traitent successivement la peau, généralités sur le miel, les propriétés biologiques du miel en usage topique et le miel dans le domaine de la dermo-cosmétologie.

Dans une seconde partie « la pratique », nous nous intéresserons à l'évaluation de l'activité antioxydante du miel du jujubier par la méthode du piégeage du radical DPPH (2,2 diphényl 1-picrylhydrazyle) et l'évaluation de son l'activité antibactérienne, par la technique de diffusion sur disque, seul et en association avec une huile végétale (huile de nigelle).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

LA PEAU

La peau, appelée aussi tégument (du latin tegumentum, couverture), est l'organe le plus lourd et le plus étendu de l'organisme, pesant 4kg et représentant une surface de 2 m². Son épaisseur moyenne est de 2 mm

Bien plus qu'une simple enveloppe qui recouvre notre corps, il s'agit d'un organe de revêtement aux fonctions multiples : sensorielle, métabolique, d'échanges, de thermorégulation et d'autoréparation ou cicatrisation.

Son rôle principal est la protection de l'organisme contre les agressions extérieures, qu'elles soient : lumineuses, thermiques, mécaniques, chimiques ou microbiennes.

La structure cutanée est une structure hétérogène composée de quatre couches superposées, de la superficie vers la profondeur :

1. L'épiderme, tissu le plus externe.
2. Jonction dermo-épidermique, qui sépare l'épiderme du derme.
3. Le derme, tissu intermédiaire.
4. L'hypoderme, tissu le plus profond [1].

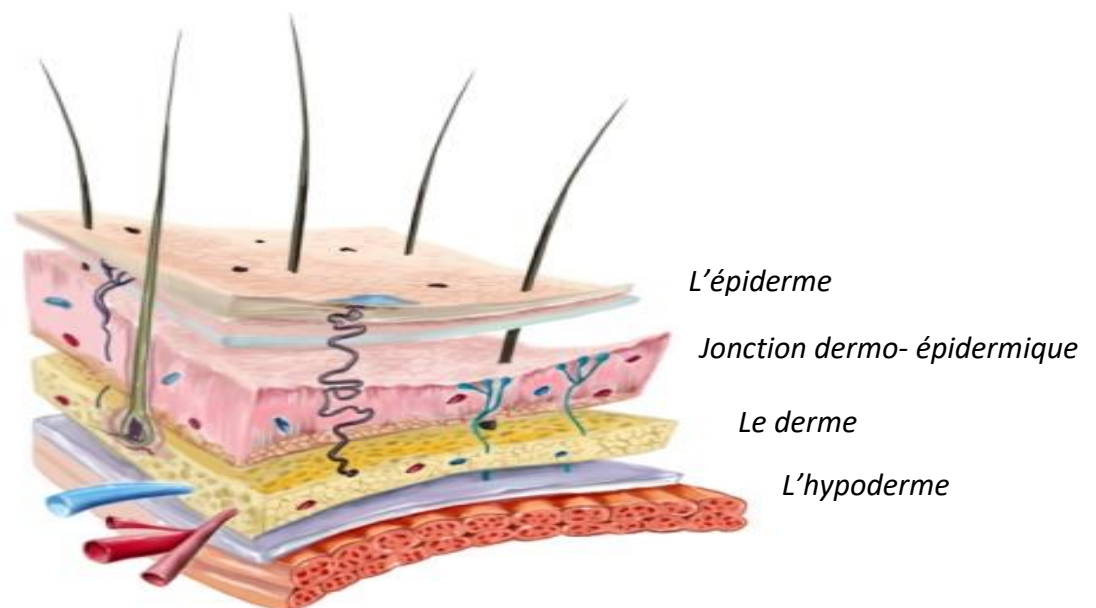


Figure 01 : Structure de la peau (<https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/quoi-peau-est-elle-composee>).

1. Structure et physiologie de la peau :

1.1. Le film hydrolipidique :

C'est une émulsion du type eau dans l'huile dont la phase aqueuse est constituée de sueur où on trouve des substances minérales (Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca⁺, oligo-éléments, ...) et organiques (urée, créatinine, ammoniacque, acides aminés, acide urique, acide lactique et pyruvique), ces acides jouent un rôle important dans l'acidité cutanée (pH entre 5 et 6), La phase lipidique a pour origine le sébum et des lipides élaborés par les cellules épidermiques [1].

Ce film joue essentiellement un rôle de protection :

- Fonction de barrière contre la pénétration de substances étrangères, les lipides ainsi que l'acidité du film préviennent la croissance de germes pathogènes préservant au contraire la flore naturelle.
- Les acides aminés ont un rôle important dans le maintien de l'hydratation de la peau. Le film lipidique aide également à maintenir l'humidité de la peau en empêchant l'évaporation.
- Les acides aminés ont un pouvoir tampon important ce qui assure à la peau une protection contre les agressions chimiques.
- Enfin, le film cutané de surface joue un rôle de discrimination en tant que véhicule d'odeurs (chaque individu ayant son odeur spécifique) [1].

1.2. L'épiderme :

L'épiderme (du grec EPI = dessus et Derma = peau), est la couche la plus superficielle de la peau, ayant comme principal fonction la protection de l'organisme contre les agressions extérieures, il agit précisément d'un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé, non vascularisé et qui se renouvelle continuellement, 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 ». Son épaisseur

moyenne est de 100µm mais peut varier de 50 µm sur les paupières à 1mm sur la paume des mains ou la plante des pieds [1, 2].

L'épiderme est constitué, selon sa localisation, de quatre (la peau fine) ou de cinq (la peau épaisse) couches cellulaires dans lesquelles on trouve quatre types cellulaires : Les kératinocytes représentent 90 à 95% de l'ensemble des cellules épidermiques, les autres cellules sont dispersées entre les kératinocytes. Ce sont les Mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel [1,2].

1.1.1. Les kératinocytes :

Les kératinocytes (du grec kēras = corne) sont des cellules épithéliales d'origine ectoblastique, constituant les cellules majeures de la peau, ils synthétisent la kératine selon un processus appelé la kératinisation. La kératine est une protéine fibreuse et insoluble dans l'eau qui assure sa propriété d'imperméabilité et de protection extérieure [1,3].

Les kératinocytes de l'épiderme sont répartis en cinq couches qui sont bien visibles en microscope optique et dénommées de la profondeur à la superficie :

- La couche basale ou la 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 la couche épineuse (stratum spinosum).
- La couche granuleuse (stratum granulosum).
- La couche claire (stratum lucidum).
- La couche cornée (stratum corneum).

Cette stratification correspond aux changements de forme et d'aspect de kératinocytes lorsqu'ils migrent en se différenciant de la profondeur vers la superficie de l'épiderme [3].

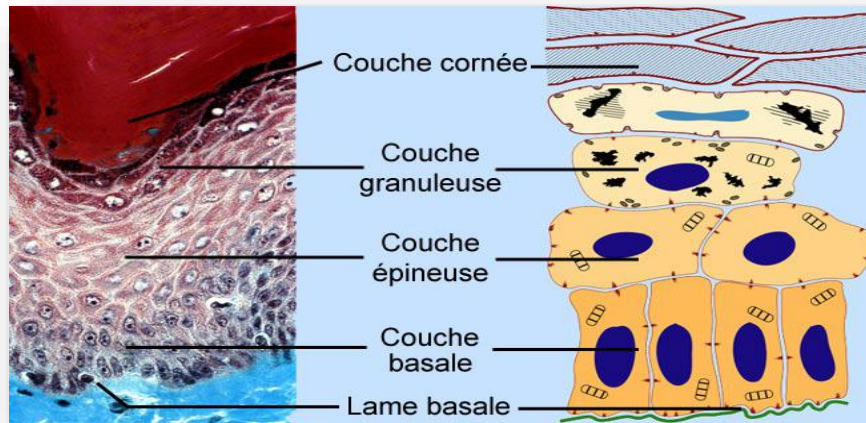


Figure 02 : les différentes couches cellulaires de l'épiderme

(<http://polgm.free.fr/travail/TPE/partie1.html>).

1.1.2. Les mélanocytes :

Les mélanocytes (du grec melas = noir), constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ils proviennent des crêtes neurales et ne colonisent que secondairement l'épiderme où, à terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme (contrairement aux mélanocytes embryonnaires et fœtaux et aux mélanocytes tumoraux). Ils sont également présents au niveau de follicules pileux et l'œil (iris et choroïde) [1, 3].

Les mélanocytes sont des cellules volumineuses arrondies et claires, à noyau rond et possèdent des nombreux prolongements (dendrites). Leur fonction est la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés, les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions :

- Elles donnent à la peau sa couleur (pigmentation constitutive), les phéomélanines étant des pigments jaunes- rouges et les eumélanines étant des pigments Bruns-noires, la pigmentation constitutive s'oppose à la pigmentation facultative communément appelée bronzage qui apparaît après irradiation par les ultraviolets.
- Les eumélanines ont un rôle photo de protection en revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogène [3].

1.1.3. Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans, représentent 2 à 4 % des cellules épidermiques. Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques et vont coloniser, par voie sanguine, l'épiderme. Elles se localisent au niveau du corps muqueux de Malpighi. Leur densité est de 400 à 800 cellules/mm². Leur nombre diminue avec l'âge et l'exposition solaire [1,4].

Les cellules de Langerhans sont des cellules claires, à noyau encoché, possèdent un long prolongement dendritique qui s'étend entre les kératinocytes voisins et des organites cytoplasmiques spécifiques appelés granules de Birbek [1,3].

Les cellules de Langerhans ont un rôle immunitaire au sein de l'épiderme, ce sont des cellules mobiles qui captent les exo antigène par phagocytose et migrent ensuite à travers l'épiderme, puis le derme vers les ganglions lymphatiques. C'est là qu'elles présentent les antigènes sous-forme de peptides associés aux molécules du complexe majeure d'histocompatibilité (CMH) aux lymphocytes T [3].

1.1.4. Les cellules de Merkel :

Les cellules de Meckel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuro-épithéliales, dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtale, qui ont pour fonctions celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques de l'épiderme et les annexes cutanées, via les nombreuses substances rétroactives qu'elles produisent.

Les cellules de Merkel sont irrégulièrement réparties dans l'épiderme inter folliculaire ; elles sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Parfois, plusieurs cellules de Merkel sont regroupées en amas de 10 à 80 cellules et forment un disque (disque de Pinkus ou corpuscule tactile ou corpuscule de Merkel), en particulier au niveau des lèvres et de la pulpe des doigts [3].

Les cellules de Merkel sont des cellules ovales possédant un gros noyau polylobé. Elles sont disposées parallèlement à la surface cutanée et projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes adjacents auxquels elles sont attachées par des desmosomes. Elles contiennent des filaments de cytokératines mais en quantité plus faible que les kératinocytes voisins ce qui fait que leur cytoplasme est plus clair [1].

1.3. La jonction dermo-épidermique :

Également dénommé la membrane basale épidermique, est la région acellulaire qui sépare le derme de l'épiderme. En microscope électronique cette zone est constituée de trois couches, de l'épiderme vers le derme, on trouve : la membrane cellulaire du pôle basale des kératinocytes basaux qui contient les hémidesmosomes ; la membrane basale proprement dite faite de deux feuilletts : un feuillet clair aux électrons « la lamina lucida » et un feuillet dense aux électrons « la lamina densa » ; la région située sous la lamina densa (sublamina densa) contient les fibrilles et les faisceaux de collagène [5, 6].

La jonction dermo-épidermique a plusieurs fonctions :

- Elle constitue un support mécanique permettant l'adhésion de l'épiderme au derme.
- Elle préserve l'organisation spatiale des kératinocytes basaux et donc l'épiderme. Lors de la stratification de l'épiderme les kératinocytes qui prolifèrent restent attachés à la membrane et les cellules filles générées migrent des couches supérieures de l'épiderme vers l'extérieur.
- Celle de barrière sélective permettant le contrôle des échanges moléculaires et cellulaires entre les deux compartiments.
- Et également un rôle fondamental lors de la ré-épidermisation ou lors de la cicatrisation cutanée en servant, au travers des glycoprotéines qui la constituent (principalement des laminaires), de support pour l'adhésion et la migration des kératinocytes [5].

1.4. Le derme :

Le derme est un tissu conjonctif fibreux compressible et élastique qui constitue le support solide de la peau beaucoup plus épais que l'épiderme. Son épaisseur varie en fonction des différentes régions du corps, pour être maximale au niveau des paumes et des plantes (3-4mm), et minimale au niveau des paupières et prépuce (0.6mm). Il renferme le système vasculaire cutané (l'épiderme n'en possède pas) qui joue un rôle important dans la thermorégulation et des terminaisons nerveuses sensorielles, et constitue la zone d'implantation des annexes cutanées. Il contient également des cellules qui interviennent

de façon active lors des mécanismes de défense contre des éléments pathogènes et il joue un rôle très important lors des processus de réparation tissulaire.

Le derme est constitué des 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 protéoglycane [7].

Le derme comprend deux régions :

- Une zone superficielle ou derme papillaire (sous l'épiderme) : plus riche en vaisseaux, en fibres de collagène, en réseau de fibres élastiques et en cellules.
- Une zone plus profonde ou derme réticulaire : qui assure la nutrition de l'épiderme (non vascularisé) par diffusion. Il renferme les fines connexions axonales des terminaisons nerveuses [7].

1.4.1. Les cellules dermiques :

Les cellules dermiques sont plus abondantes dans le derme papillaire que dans le derme réticulaire, forment deux populations : une population comprenant les fibroblastes et fibrocytes, et une population de cellules mobiles d'origine hématopoïétique, les cellules dendritiques dermiques, les mastocytes et macrophages qui sont les représentants du système immunitaire au sein du derme [8].

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, substances fondamentale et glycoprotéines de structure. Leur activité est intense au cours des phénomènes de cicatrisation ; participen aussi à la défense anti -infectieuse et antivirale par la sécrétion de facteurs chimiotactiques ou chimiokines et d'interférons alpha [1].

1.4.2. 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. C'est aussi la protéine la plus abondante du corps humain et dont la fonction la plus remarquable est de stocker les forces de tension. Actuellement, on a identifié 19 types de collagène identifiés et numérotés de I à XIX, en fonction de leur morphologie, de leurs séquences en acides aminés et de leurs propriétés physiques [9].

1.4.3. Les fibres élastiques :

L'élastine est une protéine particulièrement hydrophobe constituée d'une longue chaîne d'acides aminés riches en proline et en glycine. Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur, la tropélastine, qui se polymérise au sein de la substance fondamentale, grâce aux micro-fibrilles d'une glycoprotéine de structure « la fibrilline » qui s'incorpore autour et dans les fibres élastiques.

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 [1].

1.5. L'hypoderme :

L'hypoderme est une couche de tissu adipeux rattaché 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, chez un individu normal de poids moyen, 15 à 20 % du poids corporel et des localisations anatomiques préférentielles selon le sexe de l'individu. Chez l'homme, il est prépondérant au-dessus de la ceinture, au niveau de l'abdomen et des épaules. Chez la femme, au contraire, il se concentre au-dessous de la ceinture, dans la partie basse de l'abdomen et au niveau des hanches, fesses, et cuisses [1].

L'hypoderme essentiellement composé d'adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage des lipides, regroupés en lobules et séparés par le tissu conjonctif. Il joue le rôle d'isolant thermique, de réserve énergétique et de protection contre les chocs [1, 10,11].

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 [12].

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 [7].

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 [7].

1.7. La vascularisation de la peau :

La vascularisation, lymphatique et artérioveineuse, parcourt l'hypoderme, le derme et s'arrête en dessous de la jonction dermo-épidermique. L'épiderme n'est donc pas irrigué directement mais reçoit ses nutriments par diffusion à partir du derme [13].

Le système vasculaire cutané est très abondant et lié aux nombreuses fonctions de la peau, il 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 [12].

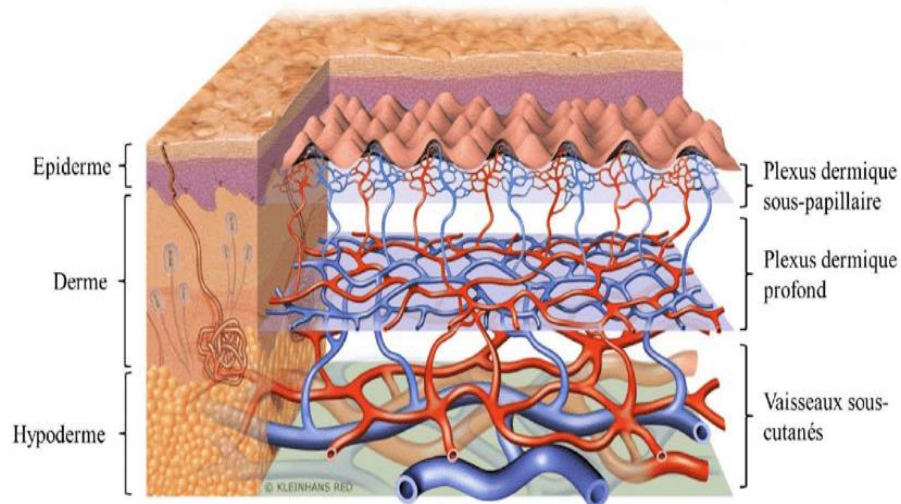


Figure 03 : la vascularisation cutanée

(https://www.researchgate.net/figure/La-vascularisation-cutanee-Dapres-BASFc_fig6_342622254)

2. Principales fonctions physiologiques de la peau :

2.1. Protection mécanique :

La peau protège des agressions physiques à l'aide des propriétés mécaniques de chaque couche cutanée.

- La résistance mécanique de l'épiderme est conférée par la mise en place d'une enveloppe cornée rigide renfermant une matrice intra cornéocytaire dense. Les enveloppes cornées adjacentes sont étroitement liées entre elles par des systèmes fonctionnels spécifiques, les cornéodesmosomes. C'est la continuité entre ces trois composants, cornéodesmosomes, enveloppe cornée et matrice fibreuse (la kératine) qui permet la mise en place d'une barrière épidermique physique [14].
- Le derme est extensible et élastique. Il maintient la tension de la peau et protège les réseaux vasculaires et nerveux grâce aux fibres de collagène et aux fibres élastiques [1].
- L'hypoderme, jouent un rôle d'amortisseur en cas de choc [1].

2.2. Fonction barrière :

La fonction barrière de la peau est assurée par l'épiderme et plus particulièrement par sa couche cornée, qui est responsable de l'imperméabilité cutanée. Elle empêche les substances exogènes de pénétrer et les fluides de l'organisme de s'évaporer. Ainsi le film hydrolipidique participe à la protection contre les agressions de l'environnement. La couche cornée est constituée de cornéocytes emplies et aplatis, 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 [15].

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 [9,16].

2.3. Photoprotection :

Au sein de l'épiderme, plusieurs mécanismes permettent à la peau de se protéger contre les dommages cutanés que peut entraîner une exposition prolongée au soleil. En effet, une exposition aux UV entraîne :

- Une augmentation du nombre d'assises de kératinocytes ainsi que de cornéocytes. Bien que son rôle photo protecteur reste modeste, cet épaissement d'épiderme permet de limiter la pénétration des rayonnements.
- L'acide urocanique : un dérivé de l'histidine libre retrouvé en forte concentration dans la couche cornée, constitue un véritable filtre solaire endogène, il est capable d'absorber les UV.
- Mélanogénèse : processus de synthèse des mélanines, pigments naturels de la peau et des poils, constitue le système photo protecteur majeurs.

Les mélanines constituent un véritable filtre pour les rayonnements UV, Elles sont également capables d'absorber les radicaux générés dans les cellules par les rayons UV afin d'empêcher les lésions de l'ADN [17].

2.4. Thermorégulation :

La peau est un organe essentiel dans la régulation thermique, elle contribue efficacement au maintien de la température constante de notre corps. Contre le chaud, l'évacuation de l'excès de chaleur est assurée par une vasodilatation et par la stimulation des glandes sudoripares, par contre une vasoconstriction évite une perte d'énergie thermique [18].

2.5. Fonction de défense immunitaire :

La peau est un organe doué de propriétés immunologiques propres qui lui permettent de protéger l'individu contre des agressions extérieures, en particulier infectieuses, et de le

défendre contre les proliférations tumorales. Plusieurs types cellulaires participent à la défense immunitaire :

- **Les kératinocytes** : ils participent activement à la défense immunitaire. Trois modalités de réponse à différents stimuli sont possibles :
 - Ils peuvent déclencher une réponse inflammatoire, sans pénétration de substances antigéniques, par exemple sous l'action des UV ou au contact d'une substance irritante. Les kératinocytes sécrètent alors des cytokines (TNF alpha, IL-1), médiateurs solubles de la communication intercellulaire. Cette sécrétion crée un gradient chimiotactique qui attire les lymphocytes T.
 - Ils peuvent avoir une fonction de cellules présentatrices d'antigènes en présence d'allergènes.
 - Ils peuvent être aussi les cellules cibles de la réponse immunitaire, entraînant leur lyse cytotoxique, dans le cas d'élimination des virus, des cellules anormales ou dans certaines maladies auto-immunes [1].

- **Les cellules de Langerhans** : Elles peuvent être considérées comme des macrophages et peuvent avoir deux états : phénotypique et fonctionnel
 - Un état immature dans l'épiderme : elles ont la possibilité de capter et métaboliser une molécule étrangère.
 - Un état mature : elles sont capables de migrer jusqu'aux ganglions de drainage pour présenter les antigènes à des lymphocytes T [1].

- **Les macrophages** : les macrophages dermiques forment une deuxième ligne défensive capable d'éliminer les virus ou les bactéries qui auraient réussi à passer à travers l'épiderme. Ils présentent également les antigènes aux lymphocytes [1].

2.6. Fonction sensorielle :

La peau est douée d'une grande sensibilité grâce aux nombreux récepteurs sensibles qu'elle contient. Ces récepteurs cutanés, disposés en surface ou en profondeur de la peau sont de 3 sortes :

- Les thermorécepteurs, qui transmettent la sensibilité au chaud et au froid.

- Les nocicepteurs sensibles à la douleur.

- Les mécanorécepteurs sensibles aux stimulations mécaniques : tact, pression et vibration [20].

2.7. Fonction d'auto- renouvellement :

La peau est capable d'auto-régénérer en continu grâce aux propriétés des cellules souches des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme [1].

2.8. Fonctions métaboliques de la peau :

La peau, par le biais du tissu adipeux de l'hypoderme représente une réserve importante d'énergie sous forme de triglycérides. La peau assure également la synthèse cutanée de vitamine D grâce aux rayons UV du soleil qui induisent la transformation du 7-déshydrocholestérol en pré – vitamine D [1, 19].

3. Mécanisme de la réparation tissulaire :

La réparation tissulaire ou cicatrisation est un processus naturel, dynamique et complexe, survient après un traumatisme mécanique (plaies), chimiques ou thermique (brûlures). Elle fait intervenir de nombreux acteurs pour restaurer la structure cellulaire et tissulaire de la peau : cellules souches, cellules différenciées, molécules de la matrice extracellulaire, protéines et cytokines.

Le processus de la cicatrisation cutanée consiste en trois phases interconnectées :

- La phase vasculaire et inflammatoire.
- La phase de réparation tissulaire.
- La phase de maturation et de remodelage.

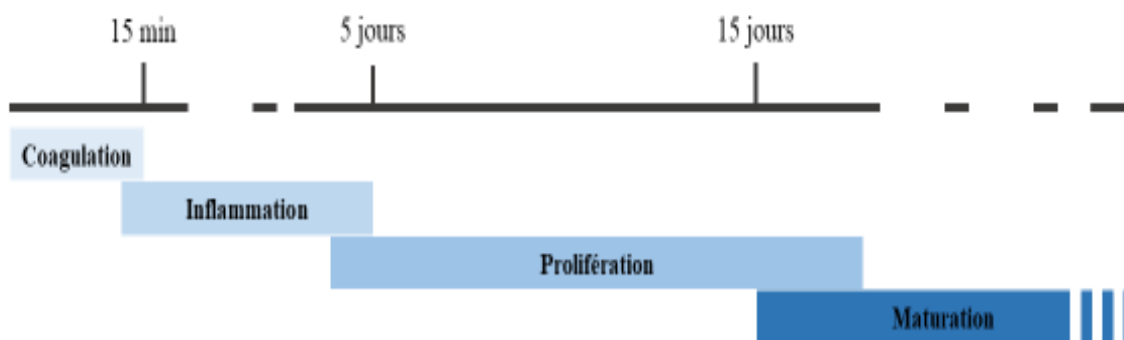


Figure 04 : schéma représentant la chronologie du processus de cicatrisation [46].

3.1. La phase vasculaire et inflammatoire :

3.1.1. La phase vasculaire :

La phase vasculaire ou la phase hémostatique est la réponse immédiate à la blessure pour stopper le saignement au niveau de la plaie dans les premières minutes qui survient les lésions. Les dommages aux capillaires sanguins et l'hémorragie, entraînent une

extravasation des éléments sanguins notamment les plaquettes et l'activation des mécanismes de coagulation [20].

L'adhésion plaquettaire se fait essentiellement par intermédiaire du facteur Willbrand (glycoprotéine appartenant à la famille de l'intégrine) mais aussi grâce aux thrombines et au collagène extravasculaire. Les plaquettes activées libèrent le contenu de leur granule : thrombospondine, fibronectine, Platelet Factor 4. En outre, l'extravasation sanguine apporte de nombreuses protéines : fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine, thrombine et facteur de Willbrand aboutissant à la formation du caillot de fibrine. Le clou plaquettaire joue un rôle de barrière physique obturant les vaisseaux lésés et créant une barrière provisoire à la surface de la plaie.

Du plus, le réseau de fibrine-fibronectine offre un réservoir aux nombreux facteurs de croissance libérés dans la plaie : Platelet-Derivated Growth Factor (PDGF), le basic fibroblaste Growth Factor (bFGF), Transforming Growth Factor alfa et beta qui sont des médiateurs chimiotactiques et vasoactifs responsables de migration et activation des cellules inflammatoires (neutrophiles et macrophages), qui vont lutter contre l'infection, déterger la plaie et jouer un rôle nutritionnel [21]

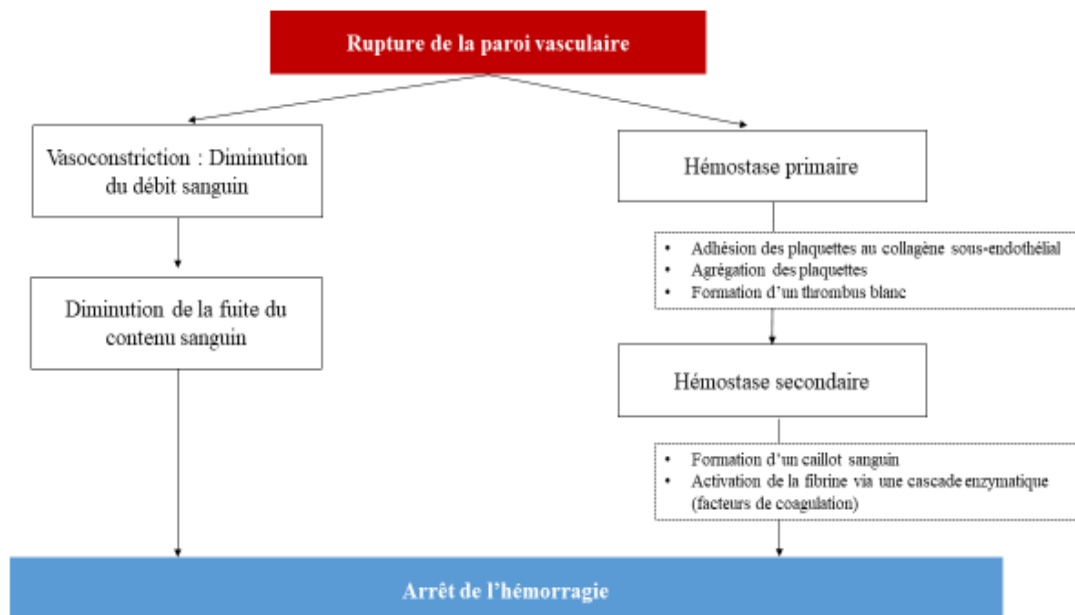


Figure 05 : Schéma de la phase vasculaire du processus de cicatrisation [46].

3.1.2. La phase inflammatoire :

Après une phase de vasoconstriction rapide, indispensable à l'hémostase immédiate, succède une vasodilatation permettant aux cellules circulantes d'affluer sur le site de la plaie. Cette vasodilatation est médiée par plusieurs facteurs dont l'histamine, certains dérivés du complément (C3a et C5a) et les prostaglandines. Les neutrophiles et les monocytes sont attirés dans la plaie non seulement par les facteurs libérés par les plaquettes, mais également par des peptides bactériens, des facteurs du complément et des produits de dégradation de la fibrine.

Les polynucléaires neutrophiles sont les premiers leucocytes présents dans la plaie libérant des enzymes protéolytiques comme l'élastase et des collagénases. Ils favorisent la pénétration des cellules dans la plaie et ils assurent également la détersion des lésions et une action anti-infectieuse locale [21].

Les monocytes se fixent sur les cellules endothéliales et migrent dans la plaie d'une façon similaire à celle des neutrophiles. Une fois dans le milieu tissulaire, ils se différencient en macrophages et adhèrent aux protéines de la matrice extracellulaire. Les macrophages jouent un rôle anti-infectieux et de détersion locale grâce à leurs capacités de phagocytose, ils participent également au remodelage matriciel. Mais ils sont surtout, comme les plaquettes, une source essentielle de cytokines dont l'Insulin Growth Factor 1 (IGF1), le Transforming Growth Factor β (TGF β), le Tumor Necrosis Factor α (TNF α) et le Platelet-derived Growth Factor (PDGF). Ces substances amplifient la réponse inflammatoire et stimulent la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et plus généralement la formation du tissu de granulation. Entre 48 et 72 heures après l'apparition de la plaie, les macrophages y prédominent, présents en nombre supérieur à celui des neutrophiles. Vers le 5e, 7e jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant [21].

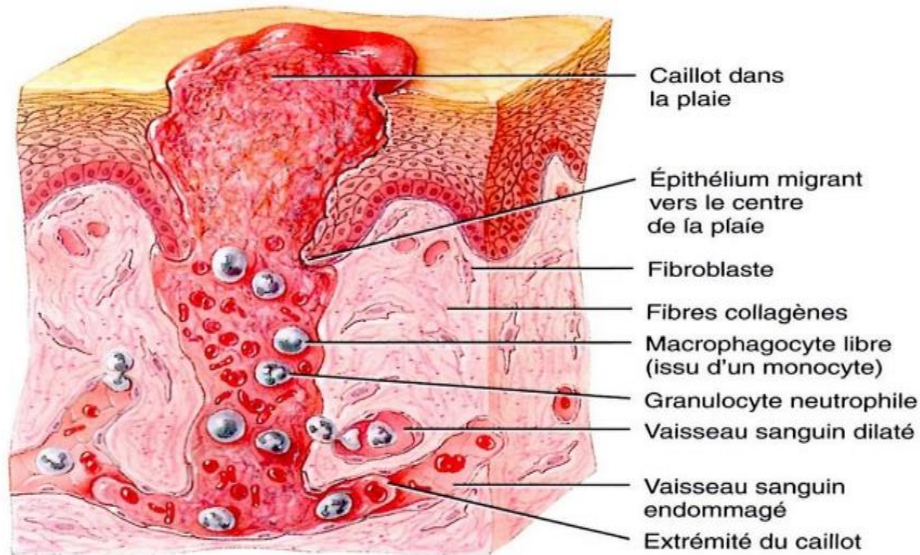


Figure 06 : Schéma représentant de la phase inflammatoire de la cicatrisation [46].

3.2. La phase de réparation tissulaire :

3.2.1. Formation du tissu de granulation :

Cette phase consiste à remplacer la matrice de fibrine provisoire par le tissu de granulation. Elle dure 10 à 15 jours et correspond à la prolifération des fibroblastes, à l'angiogenèse et à la synthèse de la matrice extracellulaire. Cette étape est largement dépendante des cytokines.

La migration et la prolifération des fibroblastes est sous la dépendance des cytokines produites par les plaquettes et les macrophages, notamment IGF1, EGF, TNF alpha, TGF beta, PDGF mais également par les fibroblastes eux-mêmes (stimulation autocrine). Les fibroblastes synthétisent une nouvelle matrice extracellulaire composée au début principalement de collagène III, puis de collagène I, de fibronectine et de protéoglycane. Ils participent également au remodelage matriciel en produisant des enzymes protéolytiques dont les métalloprotéinases (collagénase ou MMP-1, gélatinase ou MMP-2),

favorisant aussi la migration cellulaire dans la matrice. La matrice sert également de réservoir de facteurs de croissance qui s'adsorbent sur les héparanes sulfates.

Lors de l'angiogenèse, la migration des cellules endothéliales s'effectue à partir des vaisseaux sains les plus proches. Elle est également stimulée par l'hypoxie tissulaire de la plaie et facilitée par les protéases dégradant la matrice extracellulaire. L'angiogenèse aboutit à la formation d'un réseau vasculaire indifférencié (bourgeon charnu) visible vers le 5e jour.

A la fin de cette phase, les fibroblastes se différencient en myofibroblastes qui jouent un rôle essentiel dans la contraction de la plaie, la fermeture des bords et la maturation du tissu de granulation [21,22].

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 ;
- Leur différenciation [23,24].

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 KGF. Ces facteurs sont synthétisés entre autres par les fibroblastes ou les kératinocytes eux-mêmes. Les kératinocytes voisins migrent latéralement à partir des berges et des annexes lésées. Ils continuent leurs mitoses tout en restant indifférenciés. Pour migrer, les kératinocytes modifient leur phénotype pour exprimer des protéines propres à la migration. Une fois la plaie recouverte, les cellules du néo-épiderme continuent à proliférer, ce qui a pour effet de l'épaissir. La synthèse de la jonction dermo-épidermique est concomitante

grâce aux interactions dermo-épidermique. Enfin, les kératinocytes reprennent un phénotype normal et s'ancrent à la membrane néoformée. Une fois l'intégrité du derme restaurée, le processus continue avec la différenciation des kératinocytes, conduisant à la reformation d'un épiderme stratifié opérationnel. Ce n'est qu'ensuite que se produit la colonisation de l'épiderme par les cellules de Langerhans et les mélanocytes [1].

3.3. La maturation :

3.3.1 Le remodelage :

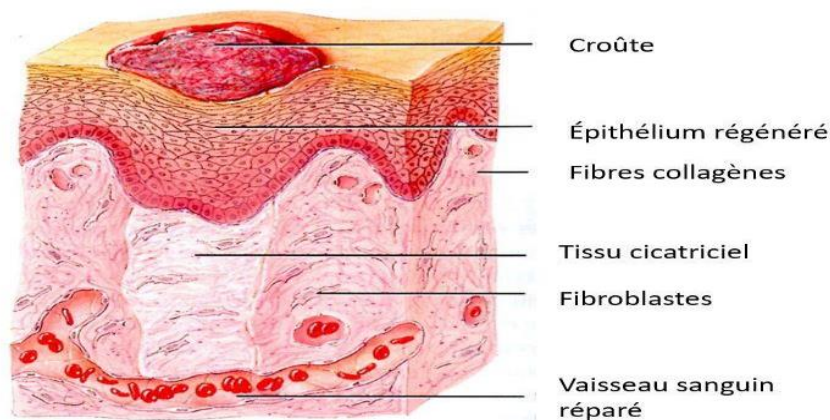


Figure 07 : Schéma représentant la phase de maturation de la cicatrisation [46].

Cette phase est la plus longue du processus de cicatrisation qui peut durer jusqu'à 2 ans. Le tissu de granulation n'est pas aussi résistant que le tissu normal et doit donc être remplacé. La maturation correspond à une réorganisation des fibres de collagène au contact des kératinocytes. La fibronectine et l'acide hyaluronique sont progressivement remplacés par les collagènes, les fibres d'élastine et les glycosaminoglycanes. La matrice riche en collagène de type III est progressivement remplacée par une matrice riche en collagène de type I. Finalement, le nombre de cellules présentes dans le tissu diminue par apoptose pour ne laisser qu'un nombre normal de fibroblastes. Le remodelage de la MEC résulte d'un équilibre entre la synthèse de ses constituants et leur dégradation par des enzymes, notamment par les métalloprotéinases matricielles (MMP). Le remodelage va accroître la résistance de la cicatrice de façon considérable, jusqu'à 80 à 90% de sa force finale après 6 semaines [1].

3.3.2. Néo vascularisation :

Parallèlement, les nombreux vaisseaux créés lors de la formation du tissu de granulation diminuent en nombre et augmentent en maturité. Les facteurs de croissance stimulent les cellules endothéliales des veinules adjacentes à la plaie et de nouveaux capillaires sanguins bourgeonnent de celles-ci. Ces vaisseaux fusionnent et donnent naissance au nouveau réseau capillaire [1].

CHAPITRE II :

LE MIEL

1. Définition :

1.1. Définition générale :

Le miel est la substance naturelle sucrée produite par les abeilles *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou à partir de sécrétions provenant de parties vivantes des plantes.

C'est l'un des aliments les plus complexes qui sont produits par la nature. Il a été rapporté que le miel contient jusqu'à 200 substances, il est considéré comme une partie importante de la médecine traditionnelle. Sa composition en composés phénoliques, en vitamines, en acides aminés, en oligoéléments et en molécules spécifiques lui confère des activités biologiques particulières (antibactériennes ; anti-inflammatoire ; antioxydant ; hydratante ; cicatrisantes ...) [26,27].

1.2. Définition légale :

Dans de nombreux pays, la loi fournit une définition légale du miel. Cette dernière a pour objet la protection du consommateur contre les différents types de fraudes susceptibles d'être pratiqués [28].

D'après la commission du Codex Alimentarius :

« Le miel est la substance naturelle sucrée produite par les abeilles Apis mellifera à partir du nectar de plantes ou à partir de sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou à partir d'excrétions d'insectes butineurs laissées sur les parties vivantes de plantes, que les abeilles butinent, transforment en les combinant avec des substances spécifiques qu'elles sécrètent elles-mêmes, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et mûrir dans les rayons de la ruche » (Codex, 2019)

La pharmacopée donne la définition suivante :

« Le miel est produit par l'abeille (Apis mellifera L). À partir du nectar de plantes ou de sécrétions de parties vivantes de plantes, que l'abeille récolte, transforme en les combinant

à des substances autogènes spécifiques, puis dépose, déshydrate, conserve et laisse mûrir dans la ruche » (Ph. Eur, 2017).

2. Élaboration de miel :

2.1. Butinage et Transformation du nectar :

Une butineuse effectue entre 20 et 50 voyages par jour, chacun demandant environ 15 minutes. Elle prélève le nectar, sécrété par des glandes dites nectarifères, présentes sur de nombreuses plantes. L'élaboration du miel commence dans le jabot des abeilles, c'est dans son tube digestif que le nectar subit une première transformation sous l'action d'invertases qui hydrolysent le saccharose en sucres simples (glucose, fructose, et autre sucre) [28].

2.2. L'emmagasinage :

De retour à la ruche, l'abeille butineuse transforme sa récolte à autre abeille par régurgitation qui elle-même la transmette à autre, et ainsi de suite. D'individu en individu, la teneur en eau s'abaisse en même temps que le liquide s'enrichit de sucres gastriques et de substances salivaires : invertase, diastase, et gluco-oxydase. D'autres sucres qui n'ont pas existé au départ sont synthétisés simultanément. La goutte épaisse et déversée ensuite dans une alvéole, d'où l'eau du miel s'évapore [28].

2.3. Maturation :

La solution sucrée transformée (contenant 50% d'eau) va subir une nouvelle concentration par évaporation, qui se fait sous double influence :

- D'abord de la chaleur régnant dans la ruche qui est d'environ 36°C.
- Ensuite de la ventilation par le travail des ventileuses qui entretiennent un puissant courant d'air ascendant par un mouvement très rapide de leurs ailes.

Dans la ruche, le miel se garde bien, car il est très concentré en sucres. Mais, on dit que les abeilles, pour plus de sécurité, injectent dans chaque cellule une gouttelette de venin qui est

un produit conservateur. Quand tout ce travail sera terminé, la cellule pleine de miel sera fermée par un opercule de cire [28].

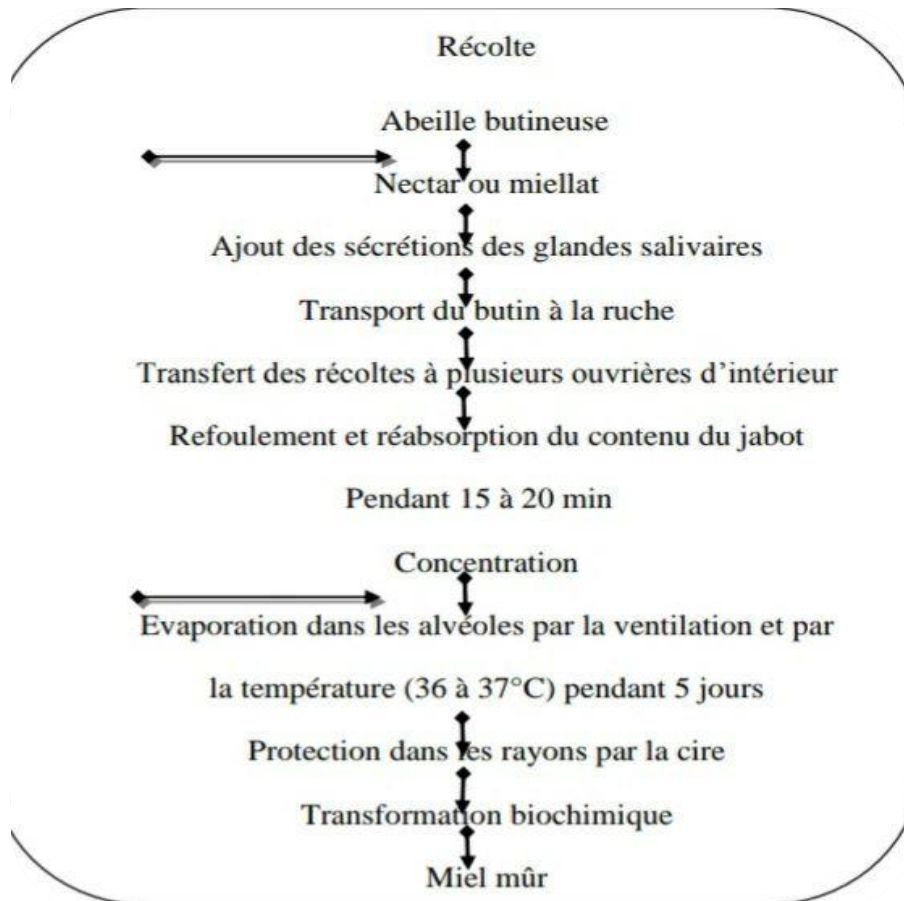


Figure 08 : Les phases d'élaboration du miel [28].

3. Différents types de miel :

3.1. Miels mono floraux :

Ces miels sont issus du butinage prédominant d'une espèce florale particulière. Pratiquement, il n'existe pas de miel provenant d'une seule espèce de fleur. Lorsque la proportion des grains de pollen d'une seule plante représente plus de 50% de l'ensemble du pollen, on donne au miel le nom de cette plante [29].

Exemples : le miel de lavande, de romarin, d'acacia ...

3.2. Miels poly floraux :

Ces miels sont élaborés par les abeilles à partir du nectar et/ou du miellat provenant de plusieurs espèces végétales. Pour valoriser leur spécificité et permettre au consommateur de reconnaître leur caractère dominant, les apiculteurs indiquent de manière plus ou moins précise leur origine géographique. Celle-ci correspond soit à l'aire de production (région, département, massifs...), soit à un type de paysage faisant référence à une flore identifiée (garrigues, maquis, forêts...) [27].

Exemples : le miel de forêt, de garrigue, miel de montagne ...

4. Composition chimique de miel :

Le miel est un produit très complexe, de pH acide, dont les étapes de fabrication influent sur sa composition chimique finale. La composition est soumise à de nombreux facteurs tels que : la nature de sa flore visitée, la nature du sol, les conditions météorologiques, la spécificité génétique des abeilles, l'état physiologique de la colonie, etc. Généralement, on constate que le miel est constitué d'hydrates de carbone (sous formes de sucres ou de polysaccharides divers) pour 80 % environ, d'eau pour 17 % environ et de divers éléments (acides organiques, acides aminés, protéines, lipides, sels minéraux, enzymes, pigments et vitamines) [27]

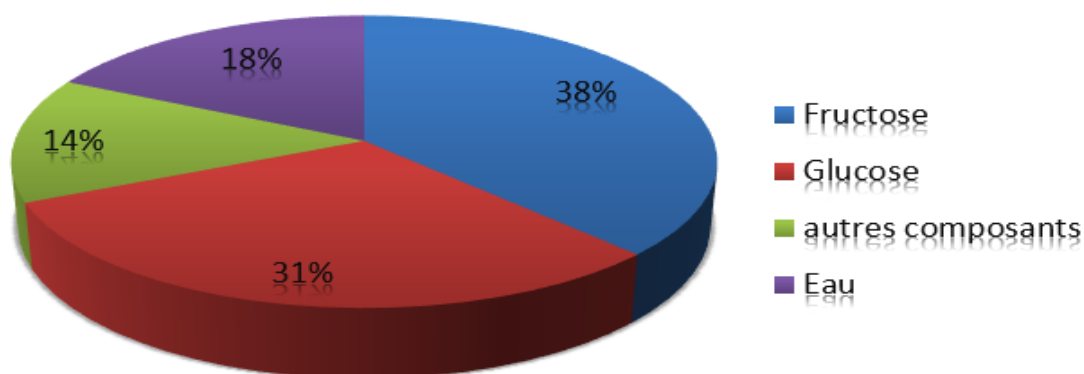


Figure 09 : Schéma représentant la composition de miel

(<https://didaquest.org/w/images/thumb/c/c8/Diagramme-1.png/330px-Diagramme-1.png>)

4.1. Eau :

L'eau est présente en quantité non négligeable puisque sa teneur moyenne est de 17.2%, mais comme le miel est un produit biologique, cette valeur peut varier. En effet, les abeilles opercules les alvéoles lorsque la teneur en eau avoisine 18% [29].

4.2. Glucides :

Le miel est une solution sursaturée en sucres, il contient principalement du glucose et du fructose, qui proviennent en grande partie d'hydrolyse de saccharose par l'invertase et les acides. Par ailleurs, environ 25 sucres différents ont été détectés, les principaux oligosaccharides sont des disaccharides : saccharose, maltose, turanose, erlose ; les trisaccharides : mélézitose et raffinose. Des traces de tétra et penta saccharides ont également été isolés.

Les sucres présents dans le miel sont responsables des propriétés telles que la valeur énergétique, la viscosité, l'hygroscopicité et la granulation [27,30,31,32].

4.3. Lipides :

La proportion de lipides est infime sous forme de glycérides et d'acides gras (acide palmitique, oléique et linoléique) ; ils proviendraient vraisemblablement de la cire [27].

4.4. Protéines

La teneur en acides aminés et en protéines est relativement faible, au maximum 0.7%. Le miel contient presque tous les acides aminés physiologiquement importants, le principal acide aminé est la proline, qui est un indicateur de la maturité du miel. La quantité en proline doit être supérieure à 200 mg/ kg. Une valeur au-dessous de 180 mg/kg signifie que le miel est probablement frelaté par addition de sucre.

Les protéines du miel sont principalement des enzymes, la diastase (amylase) digère l'amidon en maltose ; l'invertase catalyse principalement la conversion du saccharose en glucose et fructose mais aussi de nombreuses autres conversions de sucre. Deux autres enzymes principales, glucose oxydase et catalase régule la production de H₂O₂, l'un des

facteurs antibactériens du miel. La diastase et l'invertase jouent un rôle important pour juger de la qualité du miel et sont utilisées comme indicateurs de fraîcheur du miel [32].

Les enzymes ont deux origines :

- Animale : enzymes apportées par la sécrétion salivaire de l'abeille et
- Végétale : celles qui sont présente dans les nectars [27].

4.5. Élément minéraux :

Les matières minérales sont présentes à un taux de 1% pour les miels de miellats et à une teneur comprise entre 0.1 et 0.3 % pour les miels de fleurs, il existe essentiellement le potassium ainsi que du calcium, sodium, magnésium, cuivre, manganèses, chlore, soufre, silicium, fer, ainsi que plus de trente oligo-éléments. Les miels foncés en contiennent plus que les miels clairs, leur teneur dépend des plantes visitées par les abeilles ainsi que du sol sur lequel les végétaux poussent [27,32].

4.6. Acides organiques :

La plupart des acides organiques du miel proviennent des nectars des fleurs ou des transformations opérées par l'abeille. C'est l'acide gluconique dérivé du glucose qui prédomine. On y trouve également une vingtaine d'acides organiques comme l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide malique, l'acide oxalique, l'acide butyrique, l'acide pyroglutamique et l'acide succinique. Des traces d'acide formique (un des constituants du venin), d'acide chlorhydrique et d'acide phosphorique sont aussi présentes. D'autres composés, les lactones, dont la présence est constante, ont également une fonction acide [27].

4.7. Vitamines :

En quantités infimes et qui ne peuvent couvrir les besoins quotidiens de l'homme, mais intéressantes sur le plan qualitatif, au niveau du métabolisme général. Sont présentes toutes les vitamines du groupe B, indispensables au métabolisme des sucres et au bon fonctionnement du système nerveux. Les miels les plus riches en vitamines sont ceux du romarin, de lavande, de thym, de sauge et surtout de luzerne [33].

4.8. Composés aromatiques et polyphénols :

Les composés aromatiques sont, comme leur nom l'indique, à l'origine de l'arôme du miel. Seuls quelques-uns ont été identifiés, notamment l'anthranilate de méthyl, le diacétyl, le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, l'acétone et l'isobutyraldéhyde [30].

Les polyphénols sont des métabolites d'origine végétale. Dans le miel on trouve principalement les flavonoïdes et les acides phénoliques, qui sont responsables des propriétés antioxydantes et antibactériennes. Les miels de couleur foncée contiendraient d'acides phénoliques mais moins de flavonoïdes que ceux de couleur claire [34,36].

4.9. Autres composants :

Autre que les produits déjà mentionnés, un certain nombre de substances encore mal identifiées est regroupées sous le nom « d'inhibine » donnent au miel des propriétés antibactériennes (la β - défensive). Le miel contient également un principe cholinergique en quantité extrêmement faible, mais cependant suffisante pour représenter un facteur déterminant dans les propriétés pharmacologiques du miel. Ce facteur serait simplement de l'acétylcholine présente avec de la choline, ce qui expliquerait sa stabilité. Des facteurs doués d'activités hormonales, favorisant par exemple l'enracinement des végétaux ou provoquant des réactions semblables à celles des œstrogènes ou androgènes, seraient également présents dans le miel [35].

On peut aussi retrouver dans le miel, des pollens, des spores, des algues unicellulaires, des levures osmotolérantes (responsables de la fermentation), et des champignons microscopiques.

L'hydroxy-méthyl-furfural (HMF), substance qui provient de la transformation du fructose en milieu acide, est présent dans les vieux miels ou ceux ayant subi un sur chauffage. Plus sa teneur est faible plus le miel est meilleur. Le dosage de l'HMF permet de détecter si le miel a été chauffé et donc dénaturé [27].

5. Propriétés organoleptiques du miel :

5.1. La couleur :

La couleur constitue un critère de classification notamment d'un point de vue commercial. Plus il est clair, moins il est riche en minéraux et inversement. La couleur du miel est un autre paramètre de qualité. Les miels sont divisés en sept catégories de couleurs, elle va du jaune très pâle (presque blanc) au brun très foncé (presque noir) en passant par toute la gamme des jaunes, oranges, marrons et même parfois des verts ; mais la couleur blonde est la plus communément répondeuse : c'est celle du miel mille-fleurs. Elle est due aux matières minérales qu'il contient et du nectar dont il est issu. La teneur en cendres des miels est inférieure à 1%, la moyenne est de 0,1%, la variabilité est grande puisque les miels les plus pauvres en matières minérales contiennent 0.02% de cendres, il s'agit des miels très clairs ; les plus foncés étant les plus minéralisés [39].



Figure 10 : Les couleurs du miel (<https://ma-ruche-en-pot.com/les-couleurs-du-miel>)

5.2. L'odeur :

Là encore l'odeur du miel varie sensiblement selon les variétés, en fonction des essences aromatiques communiquées aux nectars initiaux par les fleurs butinées. On comprend la complexité et la subtilité de cette odeur, pour chaque miel. À chaque variété de miel, correspond une odeur prédominante selon l'origine botanique, on peut facilement distinguer, simplement à l'odeur, un miel de lavande d'un miel de romarin. De toute façon les miels ont une odeur agréable, il faut se méfier des miels ayant une odeur suspecte prononcée. Une odeur de fumée ou de fermentation est un défaut [40].

5.3. La saveur :

La saveur du miel est fortement sucrée, bien entendu, le goût spécifique à chaque variété lui étant donné par les caractères aromatiques de la fleur dominante. Certains miels présentent un arrière-goût qui peut être amer, acide ou laisse en fin de bouche un goût de tanins, de rance, de fumée [40].

5.4. La consistance :

Le miel peut se présenter sous plusieurs aspects : dur ou souple, pâteux ou liquide, cristallisé finement ou grossièrement. S'il est parfaitement fluide au moment de son extraction, le miel ne reste cependant pas dans cet état de façon indéfinie. Cette consistance varie selon la variété (en fonction de la richesse en glucose et en lévulose), la température et la teneur en eau. Elle varie notablement dans le temps avec une cristallisation progressive qui débute dans la plupart des cas dès la mise en pots. De toute façon, nécessairement et pour toutes les variétés, la mise en pots n'est possible que si le miel est liquide. À 35°C les propriétés du miel sont intégralement préservées ; à cette température normale et naturelle les vitamines et les diastases ne sont pas modifiées. Il ne faut pas confondre l'action naturelle de porter un miel à 35°C pour pouvoir le mettre en pots et le fait de chauffer un miel, par pasteurisation, à la température de 78°C, pour permettre sa meilleure conservation [40].

5.5. La cristallisation :

La cristallisation de miel est un processus naturel. La vitesse de cristallisation dépend surtout de la teneur en glucose du miel ; les miels dont la teneur en glucose est inférieure à 28g/100g ou dont le rapport glucose / eau est inférieur à 1.7 restent plus longtemps liquides. Les facteurs qui vont favoriser la cristallisation du miel sont :

- La teneur en sucre : plus la teneur en glucose est élevée, plus rapide sera la cristallisation du miel.
- La température : la température optimale pour la cristallisation du miel se situe entre 10 et 18 °C, une température constante de 14 °C est idéale.

- La teneur en eau : les miels avec une teneur en eau de 15 à 18% donnent une bonne cristallisation. Ceux dont la teneur est inférieure ou supérieure cristallisent plus lentement [29].

6. Propriétés physico-chimiques du miel :

6.1. La densité :

La densité du miel est relativement élevée, elle se situe entre 1,40 à 1,45 g /cm³ à 20° C. Elle varie en fonction de la teneur en eau mais aussi de la composition chimique du miel [41].

6.2. Le pH :

Le miel de nectar est très acide, leurs pH varient entre 3,5 et 4,5, comparativement aux miels de miellat ayant un pH supérieur à 4,5. Le caractère acide du miel est lié à la présence de l'acide gluconique qui est un critère de qualité important. Le pH du miel varie entre 3,5 et 6, il semble très efficace pour ralentir ou arrêter le développement de certaines bactéries. D'après Lusbey et al (2002), « *un pH légèrement acide permet de maintenir des conditions optimales pour l'activité fibroblastique puisque la prolifération du fibroblaste et la synthèse du collagène sont optimales dans ces conditions de pH* » [42, 43].

6.3. La conductivité électrique :

La conductivité électrique est la capacité d'un matériel à transporter la circulation d'un courant électrique. Dans le miel, la conductivité électrique dépend principalement de la teneur en minéraux du miel. Elle est le paramètre de qualité principal pour le miel qui est spécifié dans le codex alimentaire, sa valeur ne devrait pas être plus de 0,8 mS.cm⁻¹ pour le miel de nectar et le mélange des miels de fleur et miel de miellat et pas moins de 0,8 mS.cm⁻¹ pour des miels de miellat et de châtaigne [39].

6.4. La teneur en eau :

La teneur en eau, est un paramètre lié au degré de maturité, il est responsable de la stabilité du miel lors de l'entreposage. Les valeurs obtenues sont comprises entre 13 et 15%, avec

une valeur moyenne de 13,84%. Elles sont largement inférieures à 20%, le maximum préconisé par les normes européennes. Ces résultats sont révélateurs d'un bon stockage des miels étudiés. La teneur en eau du miel dépend des conditions environnementales et de la période de récolte et il peut varier d'une année à une autre [44,45].

6.5. La viscosité :

Le miel est un liquide visqueux. Sa viscosité dépend d'une grande variété des substances et par conséquent varie dans sa composition et particulièrement avec sa teneur en eau et la température. Elle est indispensable à son traitement et il y a un lien important vers ses applications technologiques, extraction, pompage, réglage, filtration, mixage et mise en bouteille. Le miel de haute qualité est habituellement épais et visqueux. Si le taux d'humidité du miel est élevé, le miel devient moins visqueux. Les protéines et d'autres substances colloïdales augmentent la viscosité de miel, mais leur quantité en miel peut être insignifiante [39].

6.6. Autres propriétés :

En général, les miels de nectar démontrent un pouvoir rotatoire lévogyre tandis que les miels de miellat sont le plus souvent dextrogyres. Le pouvoir rotatoire dépend de la proportion et de la nature des sucres présents dans le miel. L'index glycémique du miel est de 55 en moyenne et son pouvoir sucrant est 30% plus élevé que le saccharose.

CHAPITRE III

LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DU MIEL EN USAGE TOPIQUE

1. Propriétés antibactériennes :

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. 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*, *Escherichia coli*...) [07].

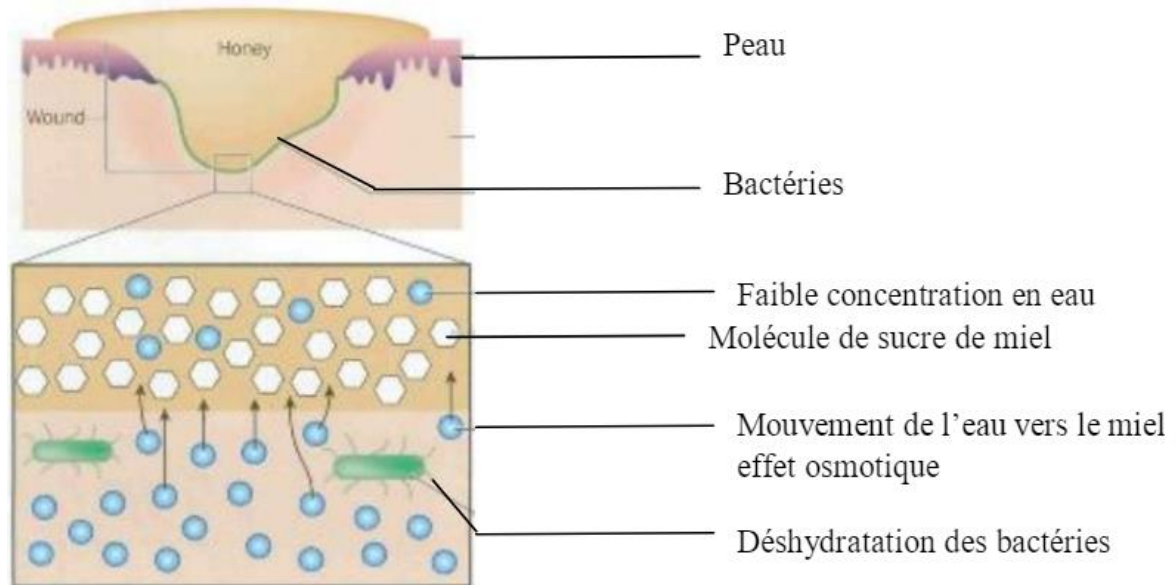
1.1. Principaux facteurs de l'activité antibactérienne :

L'activité antibactérienne du miel est liée à trois éléments principaux. Premièrement, le miel est une solution de sucres sursaturée dont l'activité en eau est faible. L'activité en eau correspond à la disponibilité d'eau « libre », susceptible d'intervenir dans des réactions chimiques, biochimiques ou microbiologiques, on parle d'effet osmotique. Deuxièmement, le pH du miel est compris entre 3,2 et 5,5. Cette acidité limite la croissance de certains micro-organismes. Le peroxyde d'hydrogène produit par le glucose oxydase est le troisième composant antibactérien le plus important. D'autres mécanismes participent également à l'activité antibactérienne du miel. Ce dernier peut contenir de nombreux composés minoritaires en lien avec ses propriétés actives. Ces substances peuvent être spécifiques à une variété de miel ou peuvent être trouvées à des concentrations variables parmi différents échantillons de miel, en fonction principalement de leur origine botanique [46].

1.1.1 L'effet osmotique :

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

rétablir l'équilibre osmotique. Les bactéries se déshydratent et meurent sous l'effet de la pression osmotique [47].



A_w (miel) = [0,562 à 0,62]

Figure 11 : Effet osmotique et action des molécules de sucres sur la croissance microbienne [07].

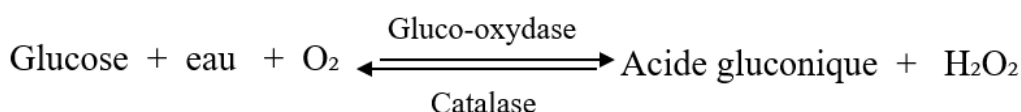
1.1.2 Le pH acide :

Plus de trente-deux acides organiques ont été identifiés dans le miel. L'acide gluconique, produit par l'action du glucose oxydase sur le glucose, est prédominant. En raison de la présence de ces acides organiques, le miel est un aliment acide dont la faible valeur de pH crée un environnement défavorable à la croissance des bactéries dépendantes d'un pH alcalin ou neutre [47].

1.1.3 Le peroxyde d'hydrogène :

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 [07].



1.1.4 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 [07].

Autres facteurs :

- **Les composés phénoliques :**

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

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

- Altération de la membrane cytoplasmique.
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques.
- Inhibition du métabolisme énergétique.
- Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.
- Inhibition de la synthèse de la membrane cellulaire [46].

Tableau 1 : Les principaux flavonoïdes présents dans le miel et mécanismes antibactériens associés [46].

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

Tableau 02 : Les principaux acides phénoliques présents dans le miel et mécanismes antibactériens associés [46].

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

- **La défensine-1 :**

La défensine-1, également connue sous le nom de royalisine, est un peptide antibactérien synthétisé par les glandes hypo-pharyngiennes 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. Une étude publiée en 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 [07].

- **Le méthyl-glyoxal (MGO) :**

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

- Altération de la structure des fimbriae et des flagelles bactériens, limitant l'adhérence et la mobilité des bactéries.
- Agit sur l'expression de gènes impliqués dans la stabilité de la paroi cellulaire (Gram -)
- Stimule l'auto lysine, enzyme impliquée dans le clivage des composants cellulaires (Gram +) [47].

2. Propriétés anti-inflammatoires :

2.1. Principaux facteurs de l'action anti-inflammatoires et leur mécanisme d'action :

L'activité anti-inflammatoire du miel est la conséquence de différents mécanismes. La réduction de l'inflammation observée en clinique après l'application de miel est

étayée par des preuves histologiques d'un nombre réduit de cellules inflammatoires présentes dans les dans les tissus de la plaie ou infectés. Ainsi, son activité anti-inflammatoire réduit rapidement la douleur, l'œdème et l'exsudat [48].

2.1.1. Inhibition de cyclo-oxygénase 1 (COX-1) et de cyclo-oxygénase 2 (COX-2) :

Des études in vitro et in vivo ont démontré que le miel diminue l'activité des COX-1 et COX-2 qui interviennent dans la synthèse des prostaglandines PGE₂, PGF₂ α ainsi que du thromboxane A₂. Les prostaglandines participent à la réponse inflammatoire en produisant une vasodilatation, en augmentant la perméabilité des vaisseaux sanguins et en permettant le passage des leucocytes, en agissant comme agent antiplaquettaire et en stimulant les terminaisons nerveuses de la douleur. La diminution de la concentration plasmatique des prostaglandines peut induire une diminution de l'inflammation, de l'œdème et de la douleur. L'acide ellagique empêche la libération de PGE₂ par les monocytes et d'autres composés phénoliques tels que la quercétine, la chrysin et la lutéoline qui ont des effets inhibiteurs sur l'activité de la COX-2, sur la synthèse de PGE₂ et sur NF- κ B [46].

2.1.2. Inhibition du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) :

De plus, le miel inhibe l'expression du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et réduit la concentration de cytokines pro-inflammatoires. Le miel inhibe également NF- κ B, impliqué dans la synthèse de monoxyde d'azote (NO) via l'activation de l'enzyme inductible NO synthase (iNOS). Le NO est un Médiateur de l'inflammation aiguë et chronique, il provoque une vasodilatation et favorise la formation de l'œdème et il participe au processus de réparation des tissus. Cependant, un excès de NO peut être préjudiciable et contribuer au développement de pathologies liées à l'inflammation [49].

2.1.3. Protection antioxydante :

Au cours du processus inflammatoire, on observe une forte concentration de radicaux libres dans les tissus lésés. Les composés antioxydants du miel agissent en

synergie et réduisent les dommages causés par ces radicaux. L'activité anti-inflammatoire du miel a été principalement attribuée aux composés phénoliques. Cependant, aucune corrélation n'a été trouvée entre le niveau d'activité anti-inflammatoire des différents échantillons de miel et la teneur en composés phénoliques [49].

2.1.4. Modulation du système immunitaire :

In vitro, le miel stimule la prolifération des lymphocytes et favorise l'activation des phagocytes à une concentration de 0,1%. Il favorise également la libération de cytokines par les (TNF- α , IL-1, IL-6) et amplifie alors la réponse immunitaire lorsque sa concentration atteint 1%. Le miel inhiberait également la voie classique du complément ainsi que l'infiltration leucocytaire au niveau du foyer inflammatoire [46].

3. Propriétés antioxydantes :

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 [7].

Les composés phénoliques font partie des principaux composants responsables de cette activité. Ce sont des antioxydants primaires ou anti radicalaires 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. 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 ascorbyl 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 peroxydant-antioxydant. Ils ont un fort pouvoir anti-radicalaire et interviennent au niveau du fonctionnement des enzymes qui préviennent la photo vieillissement. Il existe une majoration des processus oxydants dans de nombreux évènements 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 [07].

4. Propriétés antifongiques :

Il a été démontré que le miel est capable d'éliminer certaines toxines, notamment d'origine fongique. Une solution de miel comparée à une solution de saccharose inhibe complètement la croissance des moisissures comme *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatis*, *Aspergillus Niger*, *Aspergillus parasiticus*, *Candida albicans*, *Penicillium spp*, *Penicillium chrysogenum* [50].

5. Propriétés cicatrisantes :

5.1. Principaux facteurs de l'action cicatrisante :

Le miel est de plus en plus employé dans le traitement d'un grand nombre de plaies du fait de sa capacité à stimuler toutes les étapes de la cicatrisation. Il libère d'une part de manière progressive et inoffensive du peroxyde d'hydrogène et permet d'autre part d'accélérer la réparation tissulaire et de réduire dès lors la durée de ce processus. Le miel assurera par conséquent un puissant impact sur l'angiogenèse, la granulation et l'épithélialisation de la plaie, tout en respectant son écosystème bactérien [51].

5.1.1. Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) :

Outre son action antiseptique, le peroxyde d'hydrogène possède également un rôle essentiel dans le phénomène de cicatrisation. Sa libération progressive par l'enzyme glucose oxydase permet en premier lieu d'obtenir une déterision efficace. Il paraît en effet

indispensable de nettoyer et de décaper une plaie car lors de la phase vasculaire et inflammatoire, les tissus nécrotiques et les exsudats forment non seulement un bon milieu de culture mais peuvent également synthétiser des radicaux libres et des protéases qui empêchent la réparation tissulaire. Ainsi, des petites quantités d'eau oxygénée semblent activer des enzymes plasmatiques de type métallo protéase et sérine-protéase qui seraient à l'origine de ce débridement auto lytique. De plus au contact des fluides et des exsudats au niveau des tissus lésés, la dégradation du peroxyde d'hydrogène par l'enzyme catalase en eau et en oxygène crée une « micro effervescence ». Dès lors, un phénomène de nettoyage mécanique est engendré à l'intérieur de la plaie et vient renforcer la détersion. En second lieu, le peroxyde d'hydrogène constitue un véritable stimulus de la multiplication tissulaire. Il favorise non seulement la prolifération des fibroblastes et des cellules épithéliales, mais également le développement d'une néo vascularisation (angiogenèse). Une étude sur des rats démontre qu'il augmenterait même la synthèse de collagène en activant le TGF. Cette stimulation de la croissance tissulaire permet à la peau de récupérer plus rapidement des propriétés biomécaniques très proches de celles de la peau saine, tout en limitant le temps de cicatrisation et les risques d'infections. Par ces nombreux mécanismes, l'eau oxygénée du miel renforce ainsi la détersion mécanique manuelle et facilite la formation du tissu de granulation au niveau de la zone cicatricielle, en esquivant parallèlement les effets toxiques dus aux radicaux libres présents à de trop hautes concentrations [51].

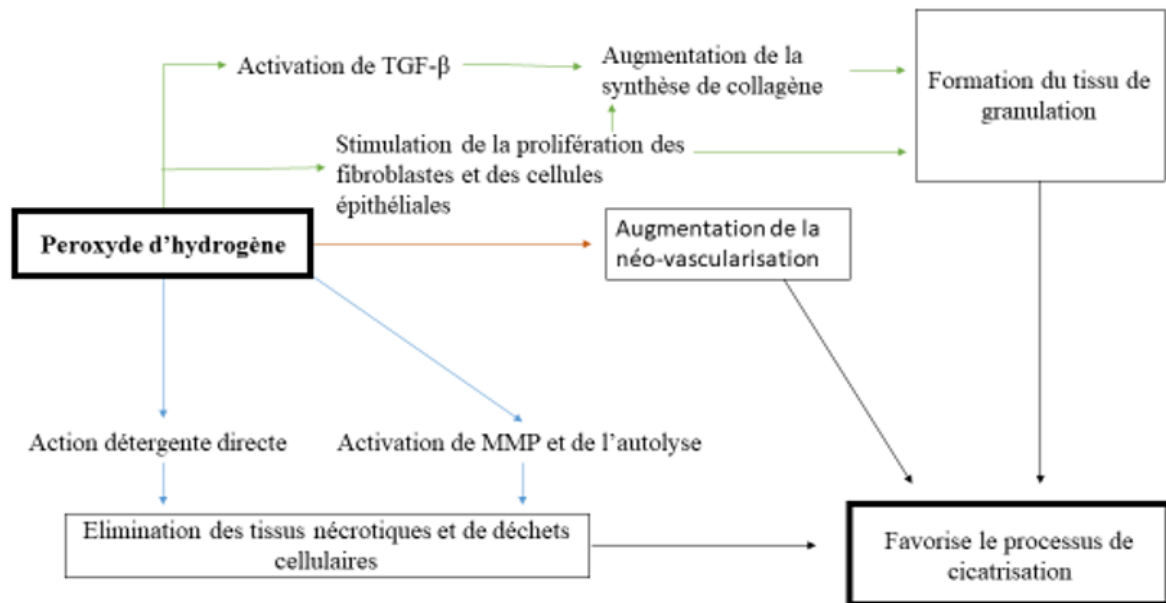


Figure 12 : Les mécanismes d’actions du peroxyde d’hydrogène sur la cicatrisation (46).

5.1.2. Pression osmotique :

L’action du miel est également imputable à son osmolarité élevée qui entraîne d’une part l’afflux de fluides dans le lit de la plaie, créant ainsi un milieu humide riche en protéases favorable à la détersion auto lytique et à la cicatrisation. D’autre part, les mouvements de fluides permanents viennent renforcer cette détersion en détachant les débris tissulaires dévitalisés et les tissus nécrotiques qui sont alors éliminés lors des changements de pansements. Les soins deviennent donc moins douloureux, ce qui représente un point de confort indispensable pour le patient mais aussi pour les soignants. Outre ces deux processus, le flux de liquide engendré permet :

- D’empêcher la macération de la plaie en attirant et en absorbant parallèlement les liquides en excès et les cellules mortes.
- De favoriser l’exsudation et donc la résorption des œdèmes péri-lésionnels, d’où une réduction de la douleur qui y est associée.

- De protéger le liseré de granulation et l'épidémisation.
- D'empêcher l'adhérence des pansements.
- D'apporter des nutriments, des macrophages et d'améliorer l'oxygénation des tissus [51].

5.1.3. PH acide :

L'acidification de la plaie par le miel semble accélérer la cicatrisation. En effet cette acidité générerait une libération accrue d'oxygène par l'hémoglobine. De surcroit, elle inhiberait l'activité d'une protéase (dont le pH optimum est de 7) à l'origine de la destruction des facteurs de croissance nécessaires à la prolifération fibroblastique lors de la phase de granulation [51].

5.1.4. Vitamines et oligoéléments :

Les vitamines du groupe B stimulant 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 la tempe 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.

Les oligoéléments jouent aussi un rôle important à différents stades de la cicatrisation. Le zinc, le cuivre et le manganèse agissent lors de l'épidémisation sur la phase de migration active des kératinocytes en modulant l'expression des protéines d'ancrage, les intégrines. 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 peau. La présence des vitamines et des oligoéléments augmente donc les propriétés cicatrisantes du miel [07].

5.1.5. Les flavonoïdes :

Molécules appartenant aux groupes des polyphénols reconnues pour leur activité anti radicalaires de type 1 (neutralisation des radicaux hydroxyles). En concentration importante, elles réduisent l'état inflammatoire installé et apaisent les douleurs, ce qui est non négligeable pendant le processus de cicatrisation, rendant l'épisode plus supportable pour les patients [52].

5.2. Mécanisme d'action du miel sur les différentes phases de la cicatrisation :

5.2.1. Action sur l'inflammation :

Nous avons vu que le miel possède une activité antioxydante et anti-inflammatoire. Au cours des premières phases de la cicatrisation, il module la réaction immunitaire et régule différents médiateurs de l'inflammation. Le miel exerce un effet analgésique en diminuant la pression tissulaire et en inhibant la libération de prostaglandines. De plus, il limite les dommages causés par les radicaux libres, générés en grande quantité dans le tissu lésé. Une concentration élevée de radicaux libres pendant la phase inflammatoire de la cicatrisation des plaies peut endommager les composants cellulaires, engendrant une nécrose tissulaire. Les espèces réactives de l'oxygène qui se forment dans la phase inflammatoire stimulent l'activité des fibroblastes, qui produisent les fibres de collagène du tissu cicatriciel [46].

5.2.2. Résorption de l'œdème :

La pression osmotique exercée par le miel entraîne un flux de fluide au sein de la plaie. En permettant l'absorption de liquides, le miel favorise la résorption de l'œdème [46].

5.2.3. Modulation de l'angiogenèse :

Le développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants fournit l'oxygène nécessaire à la plaie, étape importante du processus de cicatrisation. La stimulation de l'angiogenèse par le miel a été démontrée par plusieurs études, associée à une accélération de la formation de tissu de granulation dans la zone de la plaie [46].

5.2.4. Stimulation de la réparation tissulaire :

Certaines études ont mis en évidence l'existence d'un lien entre l'application locale de substance nutritives et la formation accrue de tissu de granulation. Par sa richesse en sucre, en acides aminés et en oligoéléments, le miel améliorerait la cicatrisation en favorisant la réparation cellulaire en apportant des éléments directement assimilables par les cellules. Les sucres augmenteraient le métabolisme des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Également, les vitamines B favoriseraient la régénération cellulaire. La vitamine C, également présente dans le miel, ainsi que le fer et le cuivre, stimulent également la production de collagène en complément de l'action des MMP9 sur la migration des kératinocytes. La Pinocembrine, flavonoïde présent dans le miel, pourrait accélérer la cicatrisation des plaies cutanées en stimulant directement la migration des kératinocytes [46].

Tableau 03 : Récapitulatif des effets du miel sur les trois phases de la cicatrisation [46].

Les différentes phases de la cicatrisation		
Phases vasculaire et inflammatoire	Phase proliférative	Phase de maturation
2 Augmentation de la production des cytokines TNF- α , IL-1, IL-6	9 Destruction des débris et des tissus nécrotiques.	15 Augmentation de l'effet hygroscopique.
3 Augmentation de la concentration en H ₂ O ₂ .	10 Croissance du tissu de granulation.	16 Augmentation de la vitesse du remodelage.
4 Augmentation de l'activité antioxydante.	11 Augmentation de l'activité des fibroblastes.	17 Réduction du tissu cicatriciel et de la marque cicatricielle.
5 Augmentation de l'apport en nutriments.	12 Augmentation de l'angiogenèse.	18 Diminution des contractions
6 Diminution du pH.	13 Diminution de l'œdème.	
7 Diminution de la charge microbienne.	14 Diminution des exsudats	
8 Diminution de la douleur		

5.2.5. Action sur l'aspect cicatriciel :

Le miel participe à une réparation tissulaire de bonne qualité. Par réduction de la phase inflammatoire, il limite les séquelles esthétiques telles que la formation de cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes [46,48].

6. Propriétés hydratantes :

Les sucres, les protéines et l'acide lactique, composants principaux du miel, peuvent agir comme agents hydratants. Plusieurs études ont suggéré que les vitamines B, E et K, ainsi que plusieurs minéraux comme le potassium, le phosphore et le calcium, qui sont présents dans presque tous les types de miels, contribuent à ses propriétés hydratantes [53].

7. Autres propriétés :

Le miel est un produit à haute valeur nutritive. Sa teneur élevée en glucides, la présence d'acides de fruits et d'oligo-éléments en font une matière première pertinente pour les produits cosmétiques. Le miel améliore l'élasticité de la peau, revitalise sa couleur et lisse les rides. Son pH acide et sa richesse en acides organiques procurent un effet exfoliant et favorise l'élimination des cellules mortes. Le miel apaise également les irritations cutanées. En raison de la présence de flavonoïdes, le miel pourrait également jouer un rôle important dans la protection solaire grâce à son activité antioxydante. Le miel possède également des propriétés antivirales, notamment contre le virus de l'herpès simplex (HSV) [46].

CHAPITRE IV

LE MIEL DANS LE DOMAINE DE LA DERMO-COSMETOLOGIE

1. Dermatologie :

1.1. Définition :

La dermatologie est la spécialité de la médecine qui, selon la définition européenne de 1995, comprend « le diagnostic, le traitement (à la fois médical et chirurgical) et la prévention des maladies de la peau, du tissu cellulaire sous-cutané, des muqueuses et des annexes de la peau (poils, cheveux, ongles) de même que les manifestations cutanées des maladies systémiques. Elle comporte aussi la promotion de la bonne santé de la peau ». [54].

1.2. Médicaments dermatologiques :

Les médicaments dermatologiques regroupent les antifongiques, les antibiotiques, les corticoïdes, les antiseptiques, les désinfectants, les préparations anti-acnéiques, les médicaments contre le psoriasis, les préparations pour traitement des plaies et ulcères et les pansements [55].

2. Cosmétologie :

2.1. Définition :

La cosmétologie est « l'étude de tous ce qui se rapporte aux produits cosmétiques, à leur activité et à leur mode d'emploi, ainsi qu'aux produits de base servant à leur préparation » (définition *Larousse 2022*).

2.2. Produits cosmétiques :

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 [7].

La définition communautaire européenne du produit cosmétique : « 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 » [07].

2.3. Réglementation des produits cosmétiques en Algérie :

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. Une démarche rigoureuse concerne tous les produits cosmétiques avant leur commercialisation, il faut une évaluation de leur sécurité par des études cliniques appropriées par le laboratoire fabricant.

En Algérie, un produit cosmétique peut être commercialisé dès lors qu'il satisfait aux exigences réglementaires fixées par le journal officiel algérien (JO) :

- Décret exécutif n°97-37 du 14 janvier 1997 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation sur le marché national des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (JO N°4 du 15 janvier 1997, p13). Ce décret a été modifié et complété par le décret exécutif n° 10-114 du 18 avril 2010 (JO N°26 du 21 avril 2010, p5) [56,57].
- Arrêté interministériel du 21 octobre 2019 portant règlement technique fixant les critères microbiologiques des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (JO N°15 du 24 mars 2020, p25) [58].
- Arrêté interministériel du 2 novembre 2022 portant adoption du règlement technique fixant les analyses, tests et essais portant sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle et sur les produits de consommation présentant un caractère de toxicité ou un risque particulier (JO N°7 du 5 février 2023, p13) [59].

Selon le Journal Officiel Algérien : « On entend par produit cosmétique et produit d'hygiène corporelle, toute substance ou préparation, autre que les médicaments, destinée à

être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain tels que l'épiderme, le système pileux et capillaire, les ongles, les lèvres, les paupières, les dents et les muqueuses, en vue de les nettoyer, de les protéger, de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect, de les parfumer ou d'en corriger l'odeur ».

L'étiquetage de ces produits doit comporter les indications suivantes apposées de façon visible, lisible et indélébile en langue nationale et, à titre complémentaire, dans une autre langue :

- La dénomination du produit, la composition et les conditions particulières de l'emploi ;
- Le nom ou la raison sociale et l'adresse ou le siège social du fabricant, du conditionneur ou de l'importateur ainsi que l'indication du pays d'origine lorsque ces produits sont importés ;
- La date de présomption et les conditions particulières de conservation et/ou de stockage, la date de fabrication ;

La loi algérienne impose :

- Avant la mise sur le marché des produits cosmétiques, les fabricants et les importateurs doivent effectuer les analyses, tests ou essais dans l'une des structures relevant du ministère chargé de protection du consommateur et de la répression des fraudes : Laboratoire National d'Essais (LNE), Centre de recherche scientifique et technique en analyses physico-chimiques (CRAPC), Centre national de toxicologie (CNT), Centre technique des industries agroalimentaires (CTIAA) ou les laboratoires d'essais et d'analyses de la qualité autorisés par l'administration chargée de la protection du consommateur et de la répression des fraudes.
- Les ingrédients qui constituent les produits cosmétiques doivent être non-allergisants. Pour des produits très spécifiques, un risque d'allergie est connu et ne peut pas être totalement exclu dans l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques ; dans ces cas rares il faut informer les consommateurs du risque encouru grâce à l'étiquetage sur chaque produit.
- Les produits cosmétiques ne doivent pas contenir de microorganismes dans des quantités pouvant présenter un risque inacceptable pour la santé et la sécurité du

consommateur et ne doivent pas altérer sa qualité, dans le cadre de son utilisation prévue ou prévisible.

- Les bactéries aérobies mésophiles, les levures et les moisissures ne doivent pas dépasser les limites fixées par la réglementation après analyses microbiologiques
- Les microorganismes pathogènes : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* doivent être absents après analyses microbiologiques.

La fabrication, le conditionnement et l'importation de tout produit cosmétique doit faire l'objet, avant sa mise à la consommation ou son admission sur le territoire national, d'une déclaration préalable accompagnée d'un dossier adressé aux services de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente. L'autorisation préalable est délivrée par le ministère du commerce après avis de la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage.

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 :

- Dénomination et désignation du produit, son usage, mode d'emploi et précautions particulières d'emploi ;
- Composition qualitative du produit ainsi que la qualité analytique des matières premières.
- Résultats des tests et analyses effectués sur les matières premières et les produits finis ;
- Résultats des essais effectués et méthodes utilisées en ce qui concerne le degré de toxicité cutanée, transcutanée ou muqueuse ;

Le nom, la fonction et la qualification professionnelle de la ou des personnes physiques responsables de la fabrication, du conditionnement, de l'importation et du contrôle de la qualité.

3. Frontière entre produits cosmétiques et médicaments dermatologiques :

La frontière entre un produit cosmétique, un médicament ou un produit d'hygiène est parfois mince et difficile à définir. Certains produits cosmétiques et d'hygiène corporelle peuvent en effet être considérés comme des médicaments car ils incorporent :

- Une substance ayant une activité thérapeutique au sens de la définition du médicament.
- Des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par la liste, donnant pour chaque substance vénéneuse et pour chaque type de produits les doses et concentration à ne pas dépasser, ou ne figurant pas sur cette liste.

Le médicament possède une action thérapeutique démontrée sur une personne malade alors que l'action du produit cosmétique reste limitée à l'enveloppe cutanée ou à la muqueuse d'une personne saine ou présumée. Le produit cosmétique ne peut ainsi pas être considéré comme un traitement pour un individu malade.

Cette différenciation reste néanmoins délicate, un médicament étant en effet défini par de nombreux critères très variables tels que la fonction du produit, la présentation, le vocabulaire utilisé et sa composition. Selon la revendication, un produit sera catégorisé cosmétique ou bien médicament. On peut citer l'exemple de l'acide borique, celui-ci peut être indiqué dans le traitement contre l'acné donc catégorisé dans les médicaments, ou bien comme agent d'ajustement du pH, sous forme de solutions tampons dans les cosmétiques régulateurs de la sécrétion sébacée [60].

Cette frontière est également plus ou moins variable selon la définition du cosmétique dans chaque pays. En Algérie, d'après la définition légale du Journal Officiel, le cosmétique ne peut être considéré comme un médicament. Au Japon par exemple il n'existe pas de définition propre au cosmétique, il est juste stipulé que l'action de ce dernier doit être modéré, sous peine d'être catégorisé comme un médicament.

4. Utilisation du miel dans le traitement des pathologies de la peau :

De nombreux rapports médicaux dans le monde décrivent les effets bénéfiques du miel sur la guérison des plaies. Ont été traités avec succès, les escarres, les brûlures, les plaies post chirurgicales, les lésions eczémateuses, les lésions psoriasiques, etc.

4.1. Les brûlures :

Une étude publiée qui a comparé l'efficacité du miel contre la sulfadiazine d'argent dans le traitement des brûlures constate la supériorité du miel : 84% des plaies avec le miel présentent une épithélialisation satisfaisante au 7^e jour et chez 100% des patients au 21^eme jour vs 72% des plaies traitées avec la sulfadiazine d'argent au 7^e jour et 84% à 21 jours. Ainsi, les chercheurs constatent une réduction précoce de l'inflammation aiguë, un meilleur contrôle de l'infection et une cicatrisation plus rapide. Dans les plaies traitées par la sulfadiazine d'argent, la réaction inflammatoire est prolongée jusqu'à la phase d'épithélialisation [61].

4.2. Les plaies post-opératoires :

Une étude publiée dans l'Europe au Journal of Medical Research a testé les effets du miel brut sur les plaies post-chirurgicales de 50 patients. Ces plaies, post-hystérectomie ou césarienne, s'étaient infectées. Les plaies du groupe d'étude ont été traitées avec du miel, les plaies du groupe témoin ont été traitées avec des antiseptiques locaux. L'étude montre que l'application topique de miel non dilué permet d'éliminer plus rapidement les infections bactériennes, de réduire la durée des antibiotiques et de l'hospitalisation, d'accélérer la cicatrisation et de prévenir la réouverture de la plaie (et le besoin de ré-suturer) [61].

4.3. Les greffes de peau :

Dans une étude réalisée en 2007, 11 patients ont été testés dans le but d'évaluer l'incidence de l'application d'un miel médical sur la fixation de greffe de peau demi-épaisse. Le miel s'est révélé être un excellent agent adhésif et fixateur, puisque les greffes ont toutes prises sans qu'aucun effet indésirable (rejet de greffon, infection) n'ait été relevé [51].

4.4. Les dermatites, eczéma et psoriasis :

Le miel peut interagir avec certaines affections cutanées développées en cas d'inflammation et d'atopie. Le traitement retrouvé le plus fréquemment contre les peaux atopiques demeure à ce jour l'utilisation de corticoïdes. Ces hormones stéroïdiennes anti-inflammatoires, prescrites sous formes de crèmes ou pommades, stoppent rapidement la poussée inflammatoire mais ne préviennent pas la récurrence de l'affection. En effet la plupart des patients faisant usage de ces traitements subissent une résurgence régulière de l'atopie, et ce dès l'arrêt des dermocorticoïdes. Le miel réduit de manière significative les épisodes de psoriasis et de dermatite atopique selon une étude réalisée par Al-Waili's Foundation for Science aux USA utilisant comme précédemment un mélange de miel, de cire d'abeille et d'huile d'olive selon un rapport (1/1/1). Cette alternative au traitement habituel est doublement intéressante, elle permet d'une part de traiter l'atopie en amont du développement de celle-ci, en agissant directement sur les lignées cellulaires, diminuant ainsi les affections tissulaires de manière durable. D'autre part, le traitement des peaux atopiques par un remède naturel évite le développement d'effets indésirables que l'on peut rencontrer par le biais des corticoïdes [62].

Les dermocorticoïdes ne sont en effet pas dénués d'effet indésirable, ils peuvent provoquer l'atrophie cutanée, la dépigmentation, l'aggravation de rosacée, la prolifération bactérienne (et donc l'infection), le retard à la cicatrisation, l'acné, etc. Il est dès lors aisé de comprendre alors une partie de l'intérêt de leur arrêt. Il semblerait que le mélange utilisé par l'étude citée ci-dessus permette une réduction progressive des corticoïdes. L'association du miel aux corticoïdes permet une diminution de la fréquence d'utilisation de ces derniers, en les remplaçant petit à petit par l'application de miel. Ce sevrage topique aux corticoïdes doit être réalisé de façon lente et croissante, afin de ne pas précipiter la cessation du traitement habituel. Les tissus cutanés développant une forme de cortico-dépendance au long terme, une diminution trop brusque peut entraîner une poussée massive d'eczéma ou de psoriasis [62].

4.5. Les mycoses cutanées :

Le miel a un pouvoir antifongique actif sur *Candida albicans*, significativement prouvé, en externe comme en interne. Cette propriété est expliquée en partie par l'effet osmotique exercé par le miel sur le champignon. En effet, lorsqu'on diminue la concentration en sucre du miel, on remarque une augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) sur les pathogènes fongiques, ce qui signifie que, plus le miel est concentré (possédant ainsi une osmolarité plus importante), plus la croissance fongique est inhibée (ce qui est constaté par une CMI plus petite) [62].

4.6. L'acné :

L'acné, par définition, est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle des unités pilo-sébacées qui affecte la peau du visage, du cou et de la partie supérieure du tronc. L'acné se développe lorsque ces follicules spécialisés subissent une altération pathologique qui entraîne la formation de lésions non inflammatoires (comédons) et de lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules). En général, *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium acnes*, sont les principales bactéries cutanées retrouvées dans les foyers inflammatoires. L'activité antimicrobienne du miel est efficace contre *P. acnes* et *S. epidermidis*. Grâce à ces différentes propriétés biologiques, le miel représente une opportunité dans le traitement topique de l'acné [46].

4.7. Les escarres :

L'escarre, ou « ulcère de pression », est une plaie consécutive à une hypoxie tissulaire faisant suite à une pression excessive et prolongée. Ce type de lésion est souvent relative à l'alitement prolongé, touche particulièrement les sujets âgés (le tissu cutané s'amincissant avec le vieillissement). Comme toute lésion de la barrière cutanée, l'ulcération est une porte d'entrée aux germes et peut ainsi conduire à l'infection des tissus. L'application de miel sur les escarres de patients cancéreux a montré une accélération significative de la cicatrisation des plaies ainsi qu'une réduction de la douleur. Le centre hospitalier de St-Brieuc en France recommande l'utilisation de miel dans le traitement des escarres de stades 3 et 4, tout en précisant que celui-ci doit être intégré à un plan de traitement complet. Le miel est introduit dans la cavité ulcérée après excision des tissus nécrosés et

détorsion de la plaie en profondeur. Il potentialisera la cicatrisation tout en maintenant la plaie dans un milieu humide et au pouvoir antibactérien de spectre large. Naturellement, il faut également rechercher une mise en décharge de la plaie en changeant régulièrement la position, et donc les points d'appui, de la personne alitée [62].

5. Catégories de produits cosmétiques contenant du miel :

Tableau N°04 : Quelques produits à base du miel

Les produits	Composition	Indications
En Algérie		
<p>LEADERMAX GEL REPARATEUR POUR LA PEAU [63]</p>	<p>C'est le résultat de l'association des produits apicoles (miel, gelée royale, propolis) et de plantes médicinales (<i>Eugenia caryophyllata</i>, <i>Vitis vinifera</i>, <i>Citrus sinensis</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Plaie chirurgicale. -Plaie du pied diabétique. -Ulcère de la jambe. -Brulures. - Escarres. - crevasses du mamelon.
<p>HONEY CURE [64]</p>	<p>C'est le résultat de l'association de miel de manuka de Nouvelle-Zélande et les huiles (l'huile de sésame et l'huile d'arachide).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Utilisé pour les brûlures, les blessures, le pied diabétique et les plaies cutanées
<p>RIVAGE NOURISHING FACIAL MUD MASK [65]</p>	<p>Formulé à partir boue de la mer morte et d'extrait de miel naturel.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Cette formule astringente et purifiante, revitalise et régénère la peau.
Dans le monde		

<p>CICATRIMEL® BAUME MIEL CICATRISANT [67]</p>	<p>Constituée d'ingrédients et d'excipients ayant des effets synergiques, dont en particulier le miel de thym et l'acide hyaluronique.</p>	<p>Destiné au traitement des plaies aiguës et chronique, des brûlures du 1^{er} et 2^{ème} degré, des ulcères et l'escarre.</p>
<p>REVAMIL® BAUME CICATRISANT AU MIEL [68]</p>	<p>Sa formule contient 25% de miel.</p>	<p>Utilisé en dermabrasions, prurits, gerçures, crevasses d'allaitement, irritations et des brûlures superficielles.</p>

6. Toxicité, effets secondaires, contre-indications et précautions d'emploi du miel en usage topique :

6.1. Résidus toxiques du miel :

Certaines plantes butinées par les abeilles sont connues pour produire du nectar contenant des substances toxiques. Les alcaloïdes sont le principal groupe de toxines potentiellement présent dans le nectar. Par exemple, *Rhododendron ponticum L.*, appartenant à la famille des Ericaceae, contient des substances toxiques (hydrocarbures cycliques polyhydroxylés ou diterpénoïdes). Les cas d'intoxications alimentaires au miel ont rarement été rapportés dans la littérature. Les symptômes observés d'un tel empoisonnement au miel sont des vomissements, maux de tête, maux d'estomac, inconscience, délire, nausées, faiblesse visuelle.

Les plantes vénéneuses sont généralement connues par les apiculteurs et le miel qui peut éventuellement contenir des substances vénéneuses n'est pas commercialisé. Pour minimiser les risques dans les pays où poussent des plantes au nectar vénéneux, il est

conseillé aux touristes d'acheter les miels du marché et non des apiculteurs individuels [32].

6.2. Effets secondaires :

Les effets secondaires suite aux usages topiques du miel sont très rares mais des sensations de brûlures, de douleurs ou de picotements de la peau. Ces sensations seraient dues à la forte osmolarité, à l'acidité du miel et à la libération de peroxyde d'hydrogène : ces effets sont temporaires et disparaissent dans les minutes suivant les soins dans la plupart des cas. Cependant si les effets indésirables ne cessent pas rapidement il faudra envisager l'arrêt définitif de l'usage [69].

6.3. Contre-indications :

Le miel comporte quelques contre-indications, infimes, au regard de ses nombreux bienfaits pour la santé :

- Pour les personnes allergiques au pollen et/ou aux abeilles.

Nourrissons et les jeunes enfants (de moins d'un an) : le miel peut contenir des germes résistants (*Clostridium botulinum*) provenant du pollen et transportés par les abeilles. Cette bactérie est responsable de botulisme infantile [70].

6.4. Précaution d'emploi :

L'application de miel peut générer des exsudats par effet osmotique. Il est donc recommandé d'utiliser des pansements secondaires absorbants adaptés au volume de liquide dégagé par la plaie. De même, une trop grande quantité de miel appliquée sur la plaie peut entraîner la déshydratation des tissus avec hémorragie locale (1 patient sur 134, soit 0,74%). La dilution du miel par une solution isotonique saline peut corriger cet effet. Certaines plaies ont tendance à bourgeonner en excès, on parle alors d'hyperbourgeonnement. Dans ce cas, il est conseillé de stopper le traitement par le miel et appliquer un dermocorticoïde pendant 6 à 7 jours.

L'attraction des insectes par les pansements au miel est un problème qui a été signalé dans les pays tropicaux nécessitant parfois de placer les pieds du lit des patients dans des récipients d'eau pour éviter qu'ils ne soient envahis par les fourmis [71].

PARTIE EXPERIMENTALE

L'expérimentation de notre mémoire de fin d'études s'est étalée entre mai et juin 2023. Les différentes analyses ont été réalisées dans les structures suivantes :

- Laboratoire de bactériologie du CHU Frantz fanon-Blida.
- Laboratoire pédagogique d'hydrologie-bromatologie médicale du département de pharmacie de l'université SAAD DAHLEB BLIDA-1.

Les principaux objectifs de notre travail se résument à étudier, *in vitro*, quelques activités biologiques topiques d'un miel monofloral, nous avons choisi le miel de jujubier en raison de ses larges propriétés bénéfiques pour la peau.

Dans un 1^{er} temps, nous avons déterminé le pouvoir antimicrobien de notre échantillon de miel sur différentes souches bactériennes (ATCC et isolées cliniquement), à différentes concentrations, seul et en association avec une huile végétal « huile de nigelle », afin d'apprécier l'effet dose-dépendant et l'effet association-dépendant.

Ensuite, nous avons évalué le potentiel antioxydant du même échantillon de miel par piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) et nous l'avons comparé à un antioxydant de référence qui est l'acide ascorbique.

1. Matériel :

1.1. Echantillons à tester :

- ❖ **Le miel** : Il s'agit d'un échantillon de miel Algérien naturel mono floral (miel de jujubier) qui provient d'une coopérative apicole de la région de CHIFFA, wilaya de BLIDA. L'échantillon est conditionné dans un flacon en verre hermétiquement fermé et conservé à la température ambiante. Il est accompagné d'une fiche d'analyse (Voir l'annexe N°01)



Figure 13 : Miel de jujubier

- ❖ **L'huile végétale de la nigelle (*Nigella sativa*)** : Il s'agit d'un échantillon de l'huile de nigelle acheté dans le commerce dans un flacon en verre opaque de 25ml.

Nous avons choisi cette huile en raison de ses nombreuses propriétés bénéfiques pour la peau (propriétés anti microbiennes, anti inflammatoires, antioxydantes, et régénératrices cellulaires) qui ont été déjà prouvés par la littérature.



Figure 14 : l'huile de la nigelle.

- ❖ **Acide ascorbique** : il s'agit d'un acide ascorbique pur sous forme de poudre cristalline blanche, acheté en officine.



Figure 15 : l'acide ascorbique pur en poudre.

1.2. Souches bactériennes :

Le screening antibactérien a été réalisées sur plusieurs souches bactériennes, deux espèces de référence ATCC (American Type Culture Collection) et deux souches isolées cliniquement (**voir tableau n°5**) à partir de prélèvements de malades ayant contracté des

infections cutanées, les souches ont été isolés et identifiés au niveau du laboratoire de bactériologie de CHU Frantz Fanon, Blida. Ces bactéries ont été conservées et maintenu en vie, par repiquage, sur des milieux de culture adéquats.

- ❖ *Pseudomonas aeruginosa* (souche ATCC ; 27853) : Une bactérie bacille à gram négatif, aérobie stricte, opportuniste, fréquemment en cause dans les infections nosocomiales. Ce germe est caractérisé par sa résistance naturelle aux antibiotiques et s'adapte rapidement aux médicaments [72].



Figure 16 : souche ATCC de *Pseudomonas aeruginosa*.

- ❖ *Staphylococcus aureus* (souche ATCC ; 25923) : Une bactérie cocci à gram positif appartenant à la famille des Staphylococcaceae immobiles, caractérisés par leurs groupements rappelant celui des grains d'une grappe de raisins. C'est un germe ubiquitaire et aussi un commensal de la peau et des muqueuses de l'homme, il est présent chez 15 à 30 % des individus sains au niveau de leurs fosses nasales. *Le Staphylococcus aureus* est capable de sécréter différentes toxines et des enzymes qui entraînent des lésions suppuratives et nécrotiques [73].



Figure 17 : souche ATCC de *Staphylococcus*

- ❖ *Proteus* *aureus* type bacille à Gram négative appartenant aux entérobactéries et au genre *Proteus*. Elle est commensale du tube digestif des animaux et peut être responsable d'infection essentiellement urinaire

et cutanée. Cette bactérie est habituellement sensible à l'antibiotique actif sur les entérobactéries, à l'exception de la colistine et des cyclines [72].



Figure 18 : Culture de *Proteus mirabilis*

(<https://quiplabs.com/proteus-mirabilis/>)

- ❖ *Providencia stuartii* (Souche clinique) : C'est un genre de bacilles Gram négatif (BGN) de la famille des Morganellaceae, proche des genres *Proteus* et *Morganella*.



Figure 19 : Culture de *Providencia stuartii*

(https://www.reddit.com/r/microbiology/comments/zy9vmk/providencia_stuartii_on_blood_agar/)

Tableau n°5 : Espèces bactériennes utilisées lors du screening antibactérien *in vitro*.

Souches bactériennes	Origine	Famille
Bactéries à Gram -		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	Pseudomonadaceae
<i>Proteus mirabilis</i>	Souche clinique, infection cutanée	Enterobacteriaceae
<i>Providencia stuartii</i>	Souche clinique, infection cutanée	Morganellaceae
Bactéries à Gram +		
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	Staphylococcaceae

ATCC : American Culture Collection

1.3. Milieux de culture :

Durant notre screening antibactérien, nous avons utilisé des milieux de culture solides (géloses) :

- **Gélose de Muller Hinton (MH)** : pour les tests de sensibilité aux agents antibactériens.
- **Gélose nutritive (GN)** : pour la réactivation des souches bactériennes.

1.4. Agents chimiques :

- Solution de DDPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)
- Méthanol à 99%.

1.5. Matériel et équipements de laboratoire :

- Disques stériles en papier buvard : de 6 mm de diamètre destinés à être imprégnés avec de l'échantillon à tester.



Figure 20 : Disques stériles vierges en papier buvard.

- Boîtes de pétri de 90 mm de diamètre
- Pipettes pasteur, anse de platine.
- Ecouvillons, seringues.
- Tubes stériles en verre, tubes secs.
- Fiole de 10 et 20 ml, béchers,
- Micropipette (1000ul), embouts bleus (1 ml)
- Papier opaque en aluminium.
- Densitomètre.
- Vortex.
- Balance de précision.
- Spectrophotomètre UV-visible de la marque JENWAY-7305.

2. Méthodes :

2.1. Evaluation de l'activité antibactérienne par technique de diffusion par disques en milieu solide :

L'évaluation des propriétés antibactériennes est basée sur l'inhibition de la croissance des microorganismes soumis à notre échantillon de miel (seul et en association avec l'huile de nigelle). A cet effet, une technique de diffusion par disque en milieu solide a été utilisée (aromatogramme). Elle est basée sur une méthode connue en bactériologie qui est l'antibiogramme, la seule différence réside dans le remplacement des disques d'ATB par l'échantillon à tester.

2.1.1. Principe de la technique :

Au cours de cette méthode, des disques en papier de 6 mm de diamètre ont été imprégnés dans un échantillon de miel pur, miel dilué à 75%, 50%, 25% et miel associé à l'huile de nigelle afin d'apprécier l'effet dose-dépendant et l'effet d'association.

Les disques ont été ensuite déposés sur une boîte de pétri contenant un milieu gélosé MH préalablement ensemencé par une souche bactérienne. Chaque boîte de pétri a été ensuite fermée et incubée dans l'étuve à 37°C pendant 24h.

L'échantillon diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration. Les espèces bactériennes vont se développer sur toute la surface gélosée sauf là où elles rencontrent une concentration d'échantillon suffisante qui inhibe leur croissance. Après incubation, l'absence de la croissance bactérienne se traduit par un halo translucide autour du disque et dont le diamètre de la zone d'inhibition (DZI) est mesuré et exprimé en millimètres (mm).

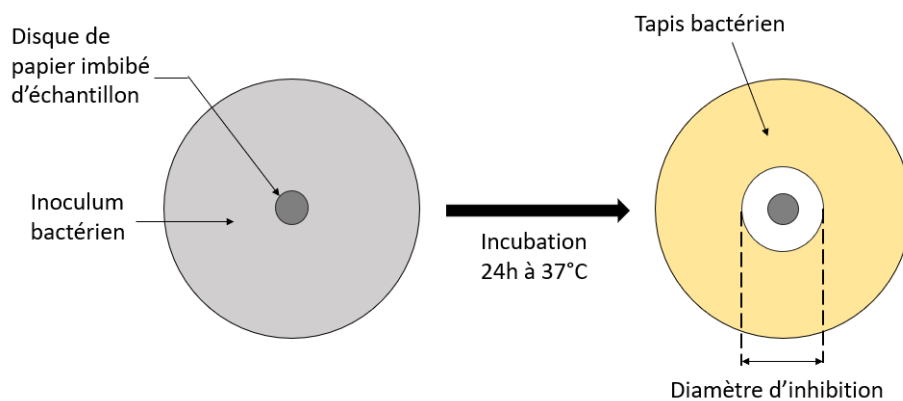


Figure 21 : principe de la technique de diffusion par disque sur gélose

2.1.2. Mode opératoire :

a- Réactivation des souches bactériennes :

Les tests antibactériens doivent être réalisés à partir des cultures jeunes de 18 à 24h en phase de croissance exponentielle.

Nous avons réactivé les souches par repiquage de l'espèce bactérienne dans une gélose

Nutritive à l'aide d'une anse de platine et en utilisant la technique par stries, puis incubé à 37°C pendant 18 à 24h.

b- Préparation des milieux de culture :

Nous avons coulé la gélose MH stérile, préalablement fondue au bain marie, dans des boîtes de pétri près du bec bunsen dans des conditions aseptiques. L'épaisseur du milieu dans de chaque boîte est de 4mm.

Les boîtes ont été refroidies et solidifiées sur la paillasse avant leur utilisation.

c-Préparation des échantillons de miel :

- Miel seul : l'échantillon de miel que nous avons utilisé pour l'étude est soit pur à 100% ou dilué à 75%, 50%, 25% (V/V) avec de l'eau physiologique stérile.

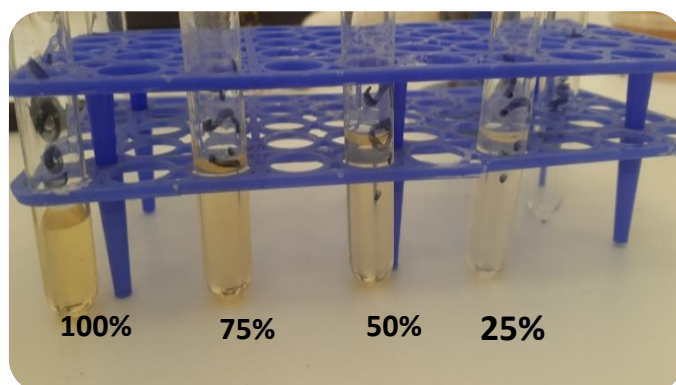


Figure 22 : les dilutions du miel avec l'eau physiologique stérile

- Association miel – huile de nigelle : même principe que le précédent. La série de dilutions du miel a été préparé avec l’huile de nigelle.

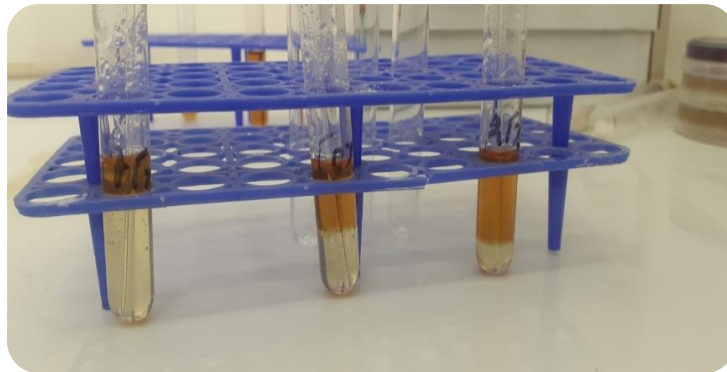


Figure 23 : les dilutions du miel avec l’huile de la nigelle

d- Préparation des suspensions bactériennes :

A partir des cultures jeunes et à l’aide d’une anse de platine ou d’une pipette pasteur, nous avons prélevé 3 à 5 colonies bien isolées et identiques dans 5 ml de l’eau physiologique stérile, puis agité au vortex pendant quelques secondes afin d’avoir une suspension bactérienne homogène avec une opacité équivalente à 0,5 Mac Ferland.

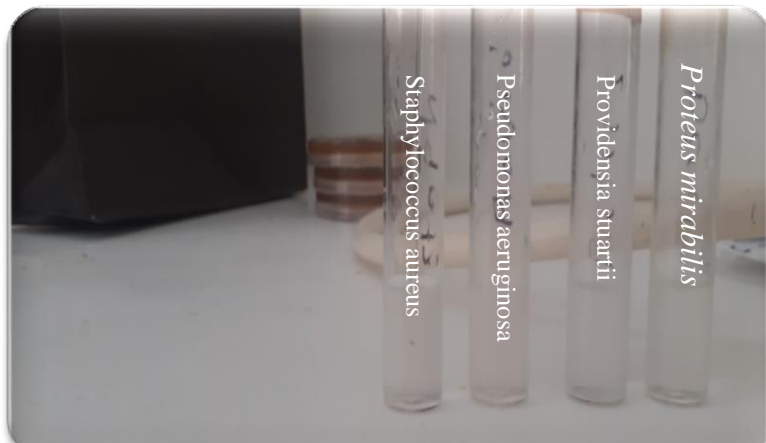


Figure 24 : les suspensions bactériennes préparées

L’ensemencement doit se faire dans les 15minute qui suivent la préparation de l’inoculum.

e- Ensemencement :

Un écouvillon stérile a été trempé dans la suspension bactérienne et tourné sur la paroi interne du tube afin de le décharger au maximum, puis frotté sur la totalité de la surface gélosée de haut en bas en stries serrées.

Nous avons répété l'opération deux fois en tournant la boîte à 60° à chaque fois et en pivotant l'écouvillon sur lui-même puis en le passant sur la périphérie de la gélose.

f- Dépôt des disques :

Les disques stériles vierges en papier ont été imprégnés quelques minutes jusqu'à saturation dans le miel pur, dilué et associé à l'huile de nigelle. Ensuite, à l'aide d'une pince stérile, les disques ont été déposés en appuyant légèrement dans les milieux MH préalablement préparés et ensemencés avec les suspensions bactériennes.

g- Incubation et lecture :

Après incubation des boîtes de pétri à l'étuve à 37°C pendant 24h, les diamètres des zones d'inhibition, apparus autour des disques, ont été mesurés avec précision en mm, et ce à l'aide d'une règle graduée ou d'un pied à coulisse métallique.

2.2. Evaluation de l'activité antioxydante par piégeage du radical libre DPPH (2, 2- diphenyl-1- picrylhydrazyl) :

L'évaluation du potentiel antioxydant a été réalisée selon le protocole standard décrit par Mansouri et al, (2005) avec quelques adaptations.

Nous avons réalisé une comparaison de l'activité antioxydante de notre miel monofloral de jujubier avec l'acide ascorbique comme antioxydant de référence, ce dernier a été testé dans les mêmes conditions de notre échantillon.

2.2.1. Principe de la méthode :

Le procédé de piégeage des radicaux libres du 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (ou DPPH) permet d'évaluer le potentiel antioxydant d'un composé, d'un extrait ou d'autres sources biologiques dans un système model (solvant organique, température ambiante).

Le DPPH est un radical libre relativement stable de couleur violet foncé, capable d'accepter un électron ou un atome d'hydrogène formant ainsi la forme non radicalaire réduite (DPPH-H) de couleur jaune pâle.

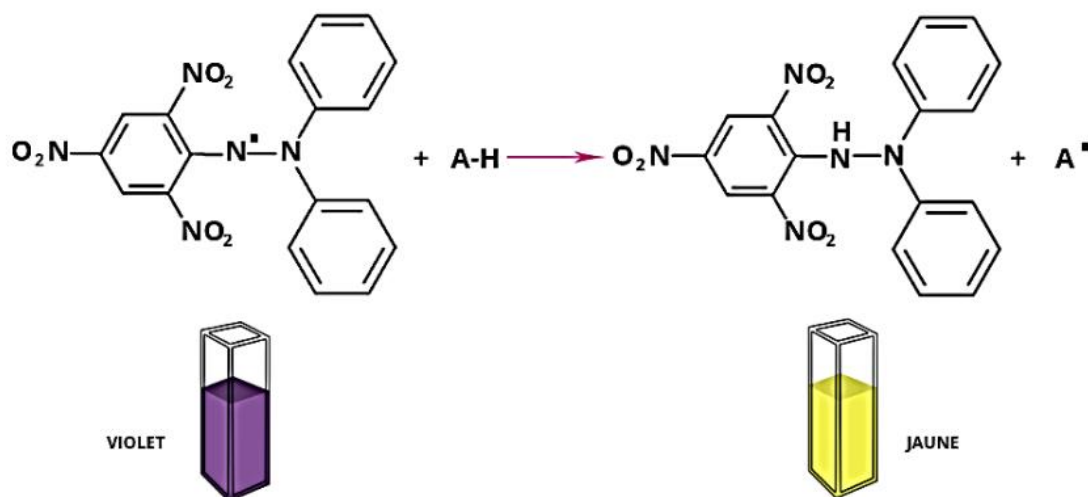


Figure 25 : principe de détermination de l'activité antioxydante par piégeage du radical libre DPPH

Donc, en présence d'un antioxydant, la réduction du DPPH s'accompagne de la diminution de la coloration qui peut être suivie par spectrophotométrie à 517 nm.

Un contrôle positif représenté par un antioxydant de référence (acide ascorbique) est employé, dont la densité optique est mesurée dans les mêmes conditions que l'échantillon test.

Le potentiel antioxydant d'un échantillon est le plus souvent exprimé en pourcentage d'inhibition du radical (PI). Plus le PI est élevé, plus l'activité antioxydante de la substance est forte. Il est calculé à partir de l'équation suivante :

$$\text{PI} = [(\text{AC} - \text{AT}) / \text{AC}] \times 100.$$

Où : AC= Absorbance contrôle négatif.

AT= Absorbance du test effectué.

L'activité antioxydante peut être caractérisée par une grandeur appelée IC50 (Inhibitory Concentration of 50), qui correspond à la concentration d'antioxydant nécessaire pour réduire de 50% la concentration initiale de DPPH. IC50 permet de comparer l'activité de différents composés antioxydants, plus l'IC50 est petite, plus le composé possède une activité antioxydante plus puissante.

Une autre grandeur peut être déterminée qui est le pouvoir antiradicalaire (AAR), elle est déduite à partir des IC50 (c'est l'inverse d'IC50).

$$\text{AAR} = 1/\text{IC50}$$

Où : AAR : Pouvoir antiradicalaire.

IC50 : La concentration d'inhibition de 50% DPPH.

Le pouvoir antiradicalaire est comparé avec celui de l'acide ascorbique (l'antioxydant de référence).

2.2.2. Mode opératoire :

a- Préparation de la solution méthanolique de DPPH° :

4 mg de DPPH ont été introduit dans 100ml de méthanol à 99% pour obtenir une concentration de travail d'environ (4g/100ml).

Nous avons préparé la solution juste avant l'utilisation, car le DPPH° est instable à la lumière et à l'air.



Figure 26 : solution méthanolique de DPPH°

b- Préparation des dilutions de miel :

Nous avons préparé une série de dilutions du miel avec du méthanol : [1mg/ml, 2mg/ml, 3mg/ml, 4mg/ml, 5mg/ml].

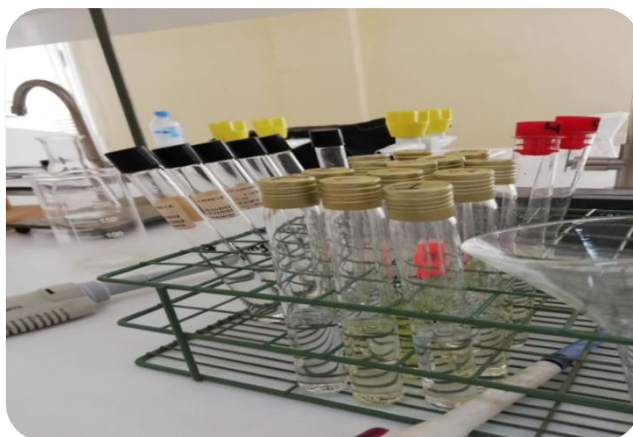


Figure 27 : Série de dilutions du miel avec le méthanol

c- Préparation des dilutions de l'acide ascorbique :

L'acide ascorbique se présente sous forme d'une poudre qui est insoluble dans le méthanol. Donc avant de préparer la série de dilutions, nous avons passé par une étape de préparation d'un extrait méthanolique d'acide ascorbique par macération-filtration.

- Une quantité de 40mg de poudre d'acide ascorbique a été mis à macérer dans 20ml de méthanol pendant 10min à température ambiante. Le mélange a été ensuite filtré à l'aide d'un papier filtre et l'extrait est ensuite récupéré.



Figure 28 : Préparation de l'extrait méthanolique de l'acide ascorbique.

A partir de l'extrait d'acide ascorbique, une série de dilutions a été ensuite préparé avec du méthanol : [0.2mg/ml, 0.4mg/ml, 0.6mg/ml, 0.8mg/ml, 1mg/ml].

d- Détermination de l'activité antioxydante :

- 1ml de chaque dilution préparée a été mélangé avec 3ml de la solution méthanolique de DPPH°.
- Après agitation à l'aide d'un vortex, le mélange a été laissé à l'obscurité (couvert d'un papier opaque en aluminium) et à température ambiante pendant environ 30min.
- Après l'incubation, nous avons mesuré l'absorbance de chaque mélange avec un spectrophotomètre UV-visible à 517 nm. L'absorbance est directement liée à la concentration du DPPH° non neutralisé, ce qui permet d'évaluer l'activité antioxydante.

- Parallèlement, nous avons préparé un contrôle négatif en mélangeant 1ml de méthanol avec 3ml de la solution méthanolique de DPPH°

3. Résultats et discussion :

3.1. Activité antibactérienne du miel :

L'évaluation de l'activité antibactérienne du miel seul et son association avec huile de la nigelle a été effectuée, par la technique de diffusion par disques sur gélose (aromatogramme), sur quatre espèces bactériennes de référence ou isolées cliniquement et choisies selon leurs sensibilité et résistance et de Gram différents, l'une à Gram positif : *Staphylococcus aureus* et trois à Gram négatif *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Providencia stuartii*. Les résultats de ce screening sont colligés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 06 : Valeurs des diamètres de la zone d'inhibition des quatre souches

Bactéries	Concentration							
	Miel				Miel & huile de la nigelle			
	100%	75%	50%	25%	75%	50%	25%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 mm	12 mm	11mm	≤ 6mm	40mm	44mm	38mm	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 mm	11mm	10mm	≤ 6mm	9mm	11mm	14mm	
<i>Proteus mirabilis</i>	17mm	15mm	13mm	≤ 6mm	15mm	18mm	14mm	
<i>Providencia stuartii</i>	12mm	10mm	≤ 6mm	≤ 6mm	≤ 6mm	13mm	≤ 6mm	

bactériennes.

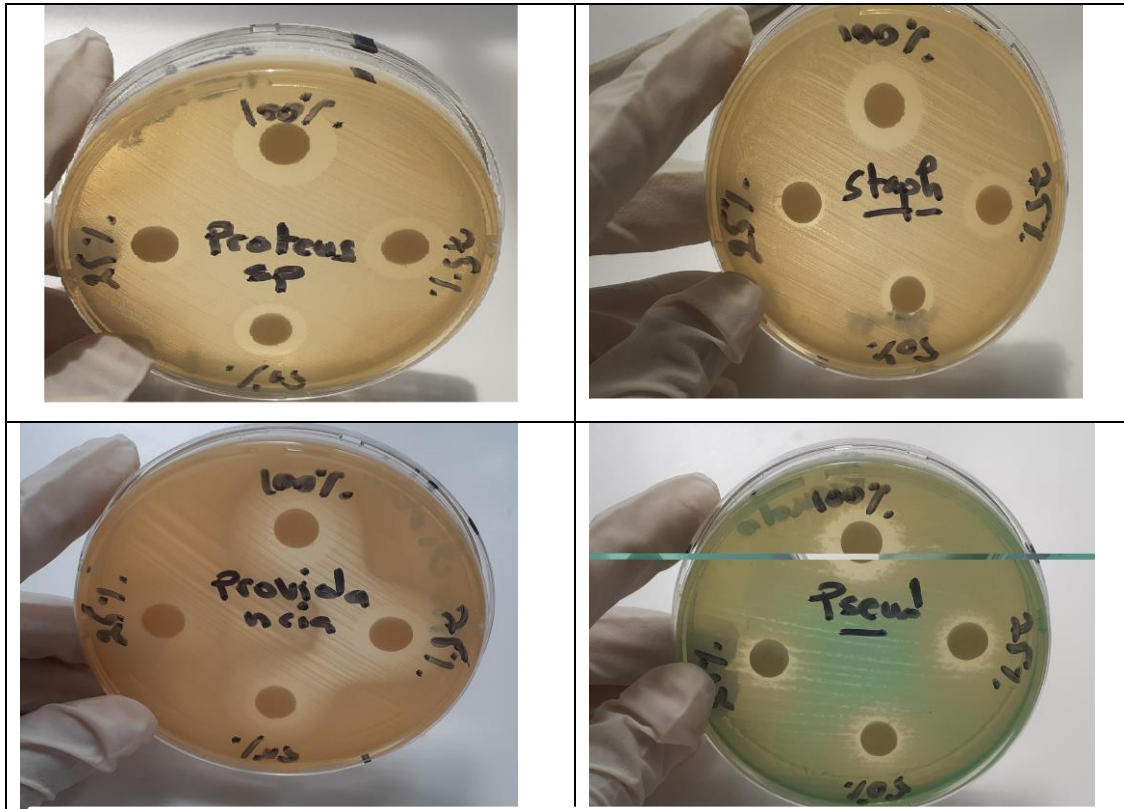
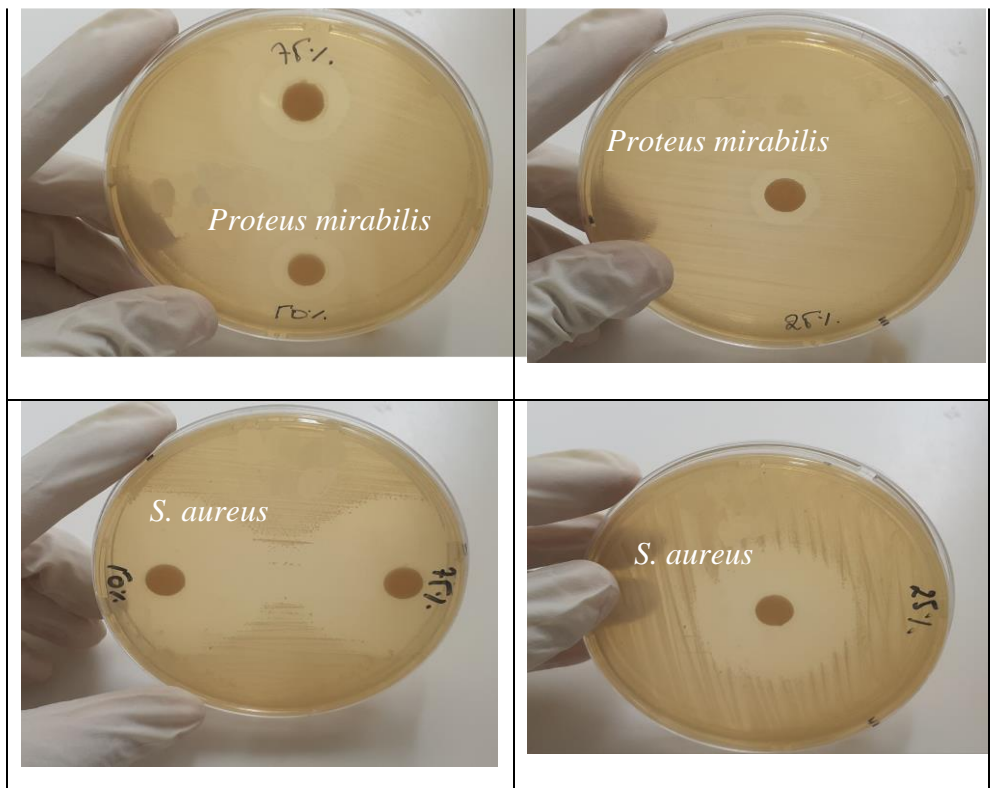


Figure 29 : Aspect des zones d'inhibition causées par les différentes dilutions du miel seul sur les souches bactériennes.



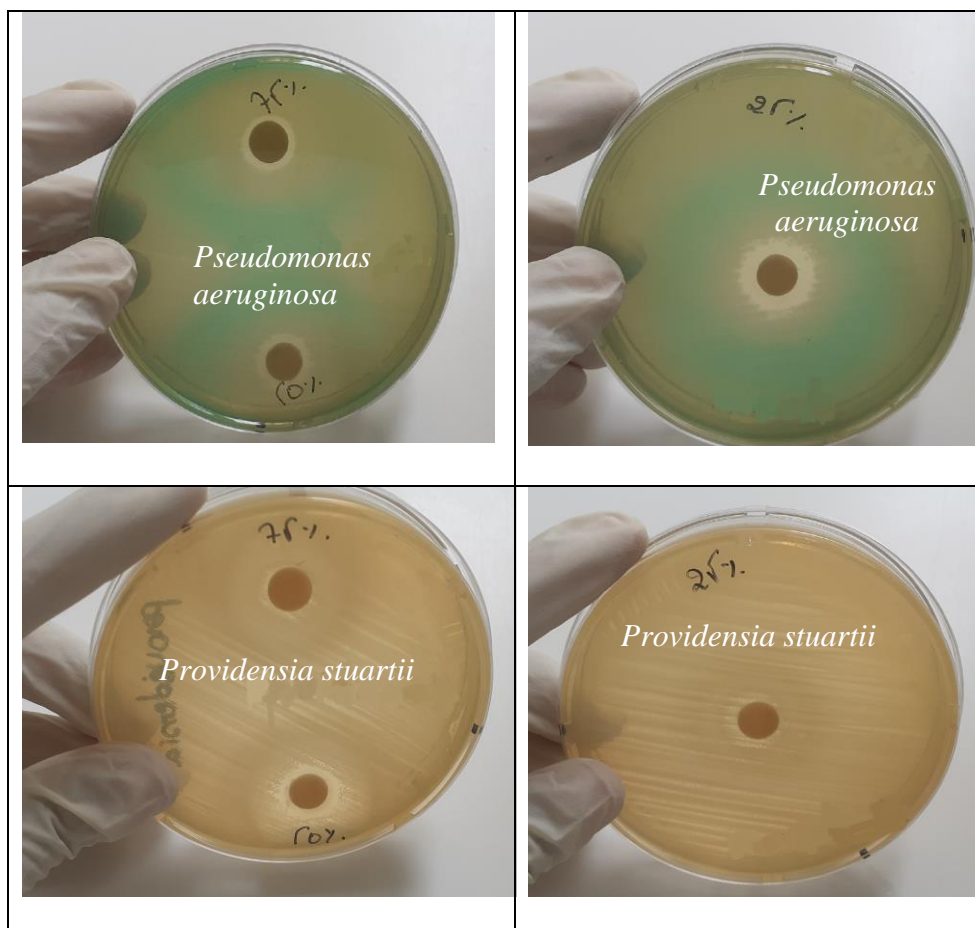


Figure 30 : Aspect des zones d'inhibition causées par l'association miel-huile de nigelle sur les souches bactériennes.

En égard des résultats obtenus *in vitro* en aromatoigramme, on peut constater ce qui suit :

- Le diamètre de la zone d'inhibition varie d'une espèce à une autre, la meilleure activité antibactérienne a été observée chez *Proteus mirabilis* suivi par *Staphylococcus aureus*.

- L'effet inhibiteur du miel est plus prononcé avec l'échantillon concentré pur (100%) et il est nettement diminué dans le cas des faibles concentrations 75%, 50% et absolument nul à 25%.

-Le miel pur pour les quatre souches bactériennes testées a donné des diamètres de 17mm, 16mm, 15mm, 12mm respectivement pour *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Providencia stuartii*.

- Le miel dilué à 75% pour les quatre souches bactériennes testées a donné des diamètres allant de 10mm à 15mm. Celui de 50%, le diamètre varie de 0mm à 13mm.

- A une concentration de 25%, l'échantillon n'a révélé aucune inhibition.

Ces résultats montrent clairement que le miel est doté d'un large spectre d'activité inhibitrice sur les souches bactériennes de Gram+ et de Gram- .

Le mode d'action du miel comme agent antibactérien n'est pas bien élucidé. Cependant, il est actuellement reconnu que le caractère inhibiteur du miel est lié à ses propriétés physico-chimiques, ainsi à sa composition chimique [74].

Le miel possède une activité d'eau comprise entre 0,56 et 0,62, donc une osmolarité élevée liée à sa forte concentration en sucres. La forte interaction entre les molécules de sucre et d'eau laisse donc peu d'eau libre disponible pour le développement microbien. Ceci provoque une forte déshydratation des germes mettant en jeu leur survie [75].

En plus, le miel présente la plupart du temps un pH qui varie entre 3 et 4 et les bactéries sont incapables de croître dans un milieu aussi acide. Cependant, certains miels à pH élevé compris entre 5 et 6 (miel de miellat, par ex.) sont aussi capables d'exercer une activité antimicrobienne. En outre, les miels dilués ont de même montré un effet antimicrobien, ce qui laisse penser à l'existence d'autres substances antimicrobiennes notamment des inhibines qui sont impliquées dans cette activité [75].

Actuellement, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) constitue la principale inhibine retrouvée dans la plupart des miels. Il résulte de la réaction enzymatique entre le glucose et la glucose-oxydase, en présence d'eau et d'oxygène. Cette enzyme n'est pas active dans le miel pur, par contre, elle le devient dans le miel dilué, générant ainsi plus de H₂O₂. De plus, la formation d'acide gluconique accroît l'acidité du miel limitant ainsi la croissance de microorganismes. D'autres inhibines dites non peroxydes tels que des lysozymes, flavonoïdes, acides aromatiques et autres substances non identifiées possèdent également cette propriété antimicrobienne. Toutefois, des composés volatils et aromatiques contribuent également au pouvoir inhibiteur du miel [75].

3.1.2. Les dilutions du miel avec l'huile de la nigelle :

Nous avons observé les résultats suivants :

- Une augmentation significative de l'activité inhibitrice chez l'espèce *Staphylococcus aureus*.
- Une légère augmentation des diamètres d'inhibitions chez les autres espèces.
- L'activité inhibitrice de l'association est meilleure que le miel seul.
- L'activité antimicrobienne est excellente à la dilution 50%.

Cette augmentation est le résultat des différents composants de miel cités précédemment et la richesse d'huile de la nigelle en thymoquinone qui est un agent antibactérien puissant et la présence des acides gras tels que l'acide linoléique et l'acide oléique qui sont fortement impliqués dans l'activité antimicrobienne [76,77].

Ces résultats pourraient trouver une application possible dans le traitement de différentes maladies causées par des germes pathogènes.

3.2. Evaluation de l'activité antioxydante :

A partir des absorbances obtenues lors de la mesure spectrophotométrique, nous avons calculé les pourcentages d'inhibition (PI) par la formule mentionnée précédemment.

Les courbes des PI en fonction des différentes concentrations du miel sont présentés dans ci-dessous :

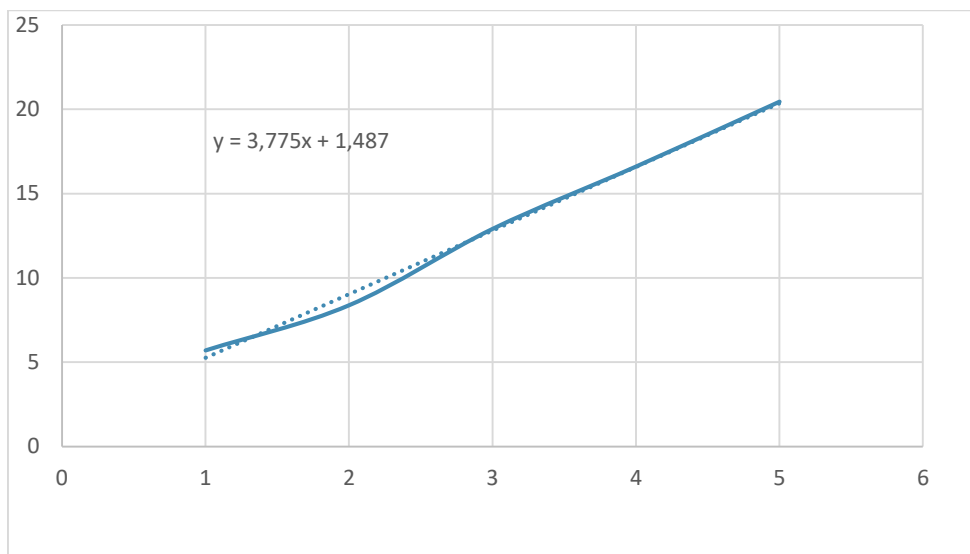


Figure 31 : Courbe des pourcentages d'inhibition (PI) calculés en fonction des différentes concentrations du miel.

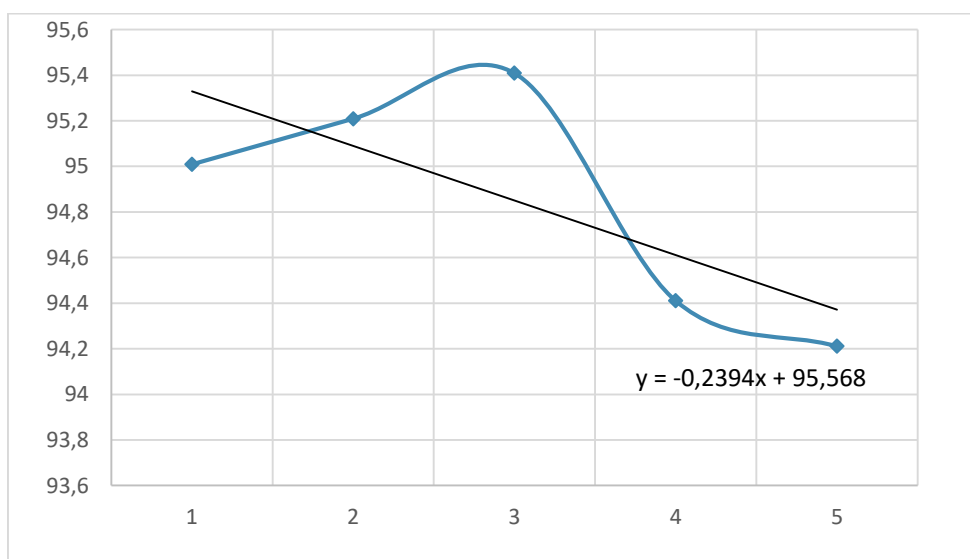


Figure 32 : Courbe des pourcentages d'inhibition (PI) calculés en fonction des différentes concentrations d'acide ascorbique.

D'après les figures 32 et 33, nous distinguons que :

Les pourcentages d'inhibition du radical DPPH en fonction des différentes concentrations de l'acide ascorbique sont de l'ordre de (95,80% à 95,13).

Les pourcentages d'inhibition du radical DPPH en fonction des différentes concentrations de miel sont de l'ordre de (5,7% à 20,31%).

- **Détermination de l'IC50 :**

Les valeurs d'IC50 ont été déterminé à partir des équations de la régression linéaire des courbes des PI en fonction des concentrations de l'acide ascorbique et du miel en mg/ml ($y=-0,2394x+95,568$; $y=3,775x+1,487$) exprimant la concentration efficace de l'antioxydant nécessaire pour le piégeage et la réduction de 50% de moles de DPPH en dissolution dans du méthanol.

Plus la valeur d'IC50 est basse, plus l'activité antioxydante d'un extrait est grande. Les résultats d'IC50 de miel et de l'antioxydant de référence (acide ascorbique) sont présentés dans la figure 34.

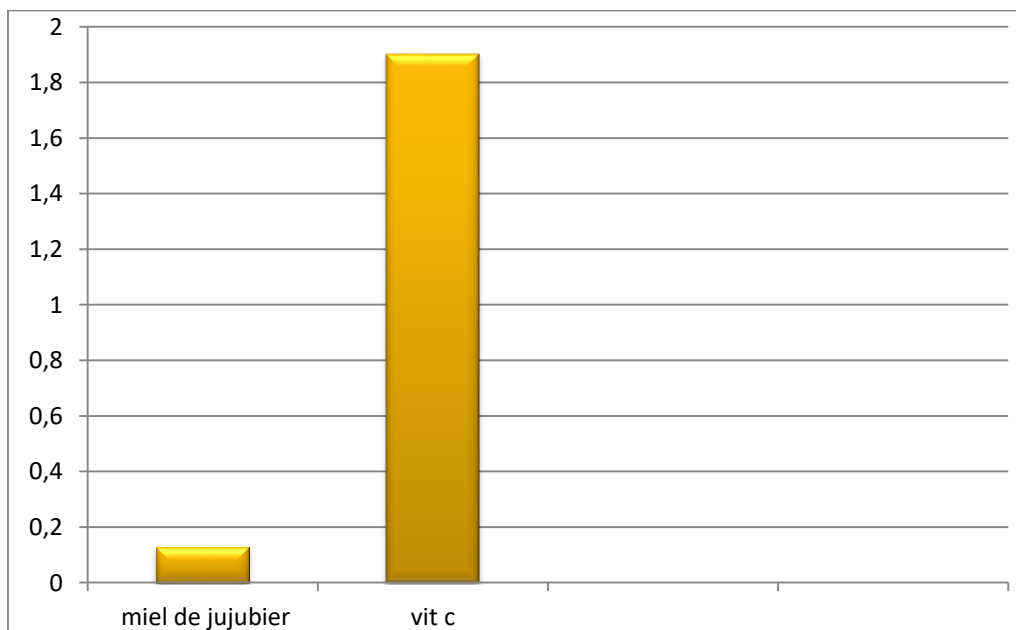


Figure 33 : Valeur des IC50 du miel et de l'acide ascorbique.

Selon les résultats trouvés, nous constatons que le miel est doté d'un pouvoir antioxydant important dont la valeur d'IC50 est de 0,128mg / ml ce qui est supérieur à celle de l'acide ascorbique dont la valeur est de l'ordre de 1,906mg /ml.

Les résultats obtenus nous permettent d'avoir une observation globale qui peut être retenue : Le miel de jujubier semble avoir un pouvoir antioxydant légèrement élevé par rapport à l'acide ascorbique.

Nous rappelons que les polyphénols et les flavonoïdes contenus dans le miel sont responsables de cette activité.

CONCLUSION :

En égard de l'importance, sans cesse croissante, du miel, il nous semblé nécessaire de lui consacrer une étude pour asseoir le bienfondé de ses utilisations thérapeutiques dans le domaine de la dermo-cosmétologie.

Le présent travail avait pour objectif la mise-en-évidence de certaines propriétés biologiques topiques d'un miel naturel monofloral algérien en association avec une plante médicinale pour un meilleur pouvoir thérapeutique topique. Nous avons choisi un miel de jujubier récolté dans la région de Cheffa et comme plante médicinale, notre choix est tombé sur l'huile végétale de la nigelle. Cela pour une éventuelle utilisation en dermo-cosmétologie

Le pouvoir antibactérien a été réalisé sur différentes concentrations (100%, 75%, 50% et 25%) de l'échantillon de miel de jujubier seul et en association avec l'huile de la nigelle. Les résultats ont révélé que l'action inhibitrice est meilleure en association qu'avec le miel seul, le meilleur résultat a été obtenu avec l'association 50-50% (quantités équivalentes de miel-huile de nigelle).

L'activité antioxydante a été évaluée par technique de piégeage du radical libre DPPH. La comparaison des IC50 de miel de jujubier et de l'antioxydant de référence (l'acide ascorbique) a montré que notre échantillon de miel possède un pouvoir antioxydant légèrement plus élevé par rapport à l'acide ascorbique. Cependant, nous n'avons pas pu déterminer l'activité antioxydante de l'association miel-huile de nigelle par manque de réactifs.

A la lumière de ces résultats, il serait intéressant d'approfondir notre étude sur l'association 50% miel de jujubier-huile de nigelle par :

- ✓ L'évaluation de l'activité antimicrobienne sur d'autres espèces bactériennes et surtout fongiques à action topique et la réalisation d'autres techniques comme la détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI).

- ✓ L'étude de l'activité cicatrisante *in vivo* sur des plaies et des brûlures chez des animaux de laboratoire.
- ✓ L'évaluation des propriétés antiinflammatoires topiques *in vivo* de notre association.
- ✓ L'évaluation du pouvoir antioxydant en utilisant d'autres techniques comme l'activité antioxydante totale et le test de blanchissement du bêta-carotène. Le dosage des antioxydants notamment les polyphénols totaux, les flavonoïdes et les anthocyanes, contenus dans notre échantillon, semble aussi intéressant.
- ✓ La production d'un produit dermo-cosmétique à base de miel associé à une plante médicinale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. MELISSOPOULOS A., LEVACHER C. La peau : structure et physiologie. Paris : Tec & doc Lavoisier ; Cachan : Editions médicales internationales, 2012/1998.
2. Démarchez, Michel. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [en ligne]. 2015[consulté le 10janvier 2023]. Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>.
3. Crickx Béatrice. Comprend la peau. Ann dermatol veneréol, 2005, vol .132, p.8S3.
4. Démarchez, Michel. La cellule de Langerhans [en ligne].2019 [consulté le 11 janvier 2023]. Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article11>
5. Démarchez, Michel. La jonction dermo- épidermique [en ligne].2015 [consulté le 13 janvier 2023]. Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
6. NICOLAS, J.-F., MICHALAKI, Hélène, PEYRON, Eric, *et al.* Pathologie acquise de la jonction dermo-épidermique. *MS. Médecine sciences*, 1993, vol. 9, no 4, p. 376-386.
7. Marie-Laure RIGAL. MIEL ET GELÉE ROYALE : UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS LE DOMAINE CUTANÉ ET APPLICATIONS EN COSMÉTOLOGIE [Thèse]. UNIVERSITÉ DE LIMOGES FACULTÉ DE PHARMACIE ; 2012.
8. Démarchez, Michel. Le derme [en ligne].2011 [consulté le 11 /04/ 2023].disponible sur : <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>.
9. SCHMITT D., INSERM. Biologie de la peau humaine. Paris: INSERM, 1997. -326 p.
10. 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
11. DUBUS P., VERGIER B. Histologie cutanée. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Cosmétologie et Dermatologie Esthétique. Mise à jour 2000, 50-010-A-10, 9 p.
12. PROST-SQUARCIONI C., FRAITAG S., HELLER M., [et al.]. Comprendre la peau (Histologie et histo-physiologie 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
13. Martini MC. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie.3eme édition. Paris : cacher cedex ; édition médicales internationales, 2011, [consulté le 08 /04/ 2023].
Disponible

sur : https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=QI93IhwKiGQC&oi=fnd&pg=PR5&dq=la+peau+lavoisier&ots=Ko4MDn2sP&sig=7Q147o2CHUBtTCs_q44h2Kb4LHW

14. Démarchez, Michel. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [en ligne]. 2015[consulté le 14 janvier 2023]. Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
15. 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.
16. AGACHE P. [et al.]. Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées. Cachan : Editions médicales internationales, 2000. XXIII-706 p.
17. Simon, Michel et Reynier, marie. Epiderme, une barrière sur tous les fronts [en ligne]. 2016[consulté le 15 janvier 2023]. Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84>
18. SOMMET, Agnès. La thermorégulation [en ligne]. 2013[consulté le 15 janvier 2023]. Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article75>
19. LECCIA, M-T. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverse. In : Annales de Dermatologie et de vénéréologie. Elsevier Masson, 2013.p.176-182.
20. Démarchez, Michel. La phase vasculaire de la cicatrisation cutanée [en ligne]. 2014[consulté le 15 janvier 2023]. Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article77>
21. Crickx Béatrice. Comprend la peau. Ann dermatol veneréol, 2005, vol .132, p.8S3
22. Cicatrisation cutanée, phase de granulation ET maturation [en ligne]. [consulté le 20 janvier 2023]. Disponible sur : <https://qima-lifesciences.com/cicatrisation-granulation-maturation>
23. GERBAULT O. Cicatrisation cutanée. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Techniques chirurgicales-Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique. Mise à jour 1999, 45-010, 19 p.
24. SENET P. Physiologie de la cicatrisation cutanée. EMC (Encyclopédie Médicochirurgicale), Dermatologie. Mise à jour 2007, 98-040-A-10, 9 p
25. 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.
26. ACHOUR, Hafsa YAICHE et KHALI, Mustapha. Composition physicochimique des miels algériens. Détermination des éléments traces et des éléments potentiellement

- toxiques. *Afrique Science : Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 2014, vol. 10, no 2.
27. BONTÉ, Frederic, ROSSANT, Alexandra, ARCHAMBAULT, Jean Christophe, et al. *Miels et plantes : De la thérapeutique à la cosmétique. La Phytothérapie Européenne*, 2011, vol. 63, p. 22-28.
28. FEDDAOUI CHAFIA, Kerdouci Sana. Effet antibactérien du miel. [mémoire]. Algérie. Université Guelma 8 mai 1945 ; 2013. Disponible sur : <https://dspace.univ-guelma.dz/jspui/bitstream/123456789/1872/1/M570.394%20ECOLOGIE.pdf>
29. MEHDI YAMINA. CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE, PALYNOLOGIQUE ET EFFETS ANTIBACTERIEN, ANTIOXYDANT ET IMMUNOMODULATEUR DES MIELS DE LA REGION OUEST D'ALGERIE. [Thèse]. Algérie. université Djilali liabes ; 2016. Disponible sur : <https://www.ccdz.cerist.dz/admin/notice.php?id=00000000000000861143000074>
30. DA SILVA, Priscila Missio, GAUCHE, Cony, GONZAGA, Luciano Valdemiro, *et al.* honey chemical composition, stability and authenticity. *Food chemistry*, 2016, vol. 196, p. 309-323.
31. KUREK-GÓRECKA, Anna, GÓRECKI, Michal, RZEPECKA-STOJKO, Anna, et al. Bee products in dermatology and skin care. *Molecules*, 2020, vol. 25, no 3, p. 556.
32. Bogdanov Stefan. Honey Composition. *Bee Product Science Nature en [ligne]*. 2016 [consulté le 05 février 2023]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/304011775_Honey_Composition
33. Guide du miel. Composition du miel [En ligne]. 2019 [consulté 1 janvier 2023]. Disponible sur : <http://www.guide-du-miel.com/Lemiel/Composition-du-miel.html>
34. YOUNG, William Zammit et BLUNDELL, Renald Gerard-. A review on the phytochemical composition and health applications of honey. *Heliyon*, 2023, p. e12507.
35. Meçabih Asma, Mekherbeche Allia. Détection d'adjonction de sucre dans le miel. [Thème]. Algérie. Université Ain temouchent- Belhadj bouchaib ; 2021. Disponible sur : https://pmb-int.univ-temouchent.edu.dz/opac_css/doc_num.php?explnum_id=3857
36. FEETAR, Dessie Ashagrie. Chemical composition and uses of Honey: A Review. *Journal of Food Science and Nutrition Research*, 2021, vol. 4, no 3, p. 194-201.
37. Codex Alimentarius. Norme pour le miel. CXS 12-1981. Adoptée en 1981. Révisée en 1987 et 2001. Amendée en 2019.

38. Pharmacopée européenne. Le miel. 9^{ème} édition, Tome III. Conseil de l'Europe. 2017. P 3290.
39. Hamitouch_Dj & Landri_M _ miel : propriétés, composition et qualité [mémoire]. Algérie. Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou 2019/2020 (P 19).
40. Jean-Luc Darrigol _ Apithérapie miel pollen propolis gelée royale. Edition Dangles /Bonchamp-Lès-aval France.2009
41. Bogdanov S., Bee Product Science, (2011) 51 p. www.beehexagon.net.
42. Schweitzer. (2005). Un miel étrange... L'abeille de France n°920, Décembre 2005.Université de Tlemcen. p 26.
43. Molan P.C, (2002) « Hydroxymethylfural (HMF) and related compounds. In: Stadler R.H., Lineback D.R. (Eds), ProCESS- Induced food Toxicant: occurrence, formation mitigation, and health risks. Wiley-Blackwell : Hoboken.135.
44. C. ACQUARONE, P. BUERA and B. ELIZALDE,Pattern of pH and electrical conductivity upon honey dilution as a complementary tool for discriminating geographical origin of honeys, Rev.Food Chem., 101(2007) 695–703.
45. Journal officiel des Communautés européennes, DIRECTIVE 2001/110/CE DU CONSEIL relative au miel du 20 décembre 2001.
46. . Estelle Boulangé. Le miel en application cutanée : usages médical et cosmétique. Sciences pharmaceutiques. [Thèse]. Universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble ; 2022. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03727446>.
47. COMBARROS-FUERTES P, FRESNO JM, ESTEVINHO MM, et al. Honey : another alternative in the fight against antibiotic-resistant bacteria ? Antibiotics. 2020. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110774>.
48. MOLAN PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers - theory and practice. Ostomy/Wound Management. 2002
49. SCEPANKOVA H, COMBARROS-FUERTES P, FRESNO JM, et al. Role of honey in Advanced wound care. Molecules (Basel, Switzerland). 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26164784>.
50. ROSSANT alexandra.le miel, un compose complexe aux propriétés surprenantes. [Thèse]. Université de limoges ; 2011.
51. KOEHLER, Sarah. Le miel dans la cicatrisation des plaies : un nouveau médicament ? [Thèse]. Université de Lorraine ; 2015.Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733645>.

52. LECHAUX, D. Le miel et la cicatrisation des plaies. [En ligne]. 2013[consulté le 08 /03/2023]. Disponible sur : <https://www.abcdchirurgie.fr/mediastore/fckEditor/file/TAP.pdf>.
53. ABD JALIL MA, KASMURI AR, HADI H. Stingless Bee Honey, the Natural Wound Healer: A Review. Skin Pharmacology and Physiology. 2017. <https://doi.org/10.1159/000458416>.
54. Dermatologie 1. Qu'est-ce que c'est ? [En ligne]. [Consulté le 27 mars 2023]. Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/sante/specialite/dermatologie/quest-ce-que-cest>.
55. Médicaments dermatologiques. [En ligne]. [Consulté le 29 mars 2023]. Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/classe/medicamentsdermatologiques> .
56. Journal Officiel Algérien JO N°4 du 15 janvier 1997, p13. <https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/1997/F1997004.PDF>
57. Journal Officiel Algérien JO N°26 du 21 avril 2010, p5. <file:///C:/Users/HP/Desktop/dec10114fr.pdf>
58. Journal Officiel Algérien JO N°15 du 24 mars 2020, p25. <https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2020/F2020016.pdf>
59. Journal Officiel Algérien JO N°7 du 5 février 2023, p13. <https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2023/F2023007.pdf>
60. Marc Jourden. Le marché des produits dermo-cosmétiques, une opportunité pour les laboratoires Pharmaceutiques français [Thèse].université Bretagne loire ; 2018. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02147515>
61. Le miel pour cicatriser les plaies. [En ligne].2016 ? [En ligne]. [Consulté le 28 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.e-pansement.fr/>
62. BOULAABA, Imed-Ali. Place du miel à l'officine. [Thèse]. Université de Marseille ; 2019.
63. Leadermax Gel Réparateur Pour La Peau Tube de 30ml. [En ligne]. [Consulté le 04 mai 2023]. Disponible sur : https://kadisse.com/product/leadermax-gel-reparateur-pour-la-peau-tube-de-30ml/?add_to_wishlist=23868
64. HONEY CURE [En ligne]. [Consulté le 06 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.lemon.sa/en/honey-cure-ointment-30-gm>
65. Nourishing Facial Mud Mask. [En ligne]. [Consulté le 04 mai 2023]. Disponible sur : <https://rivagecare.com/nourishing-facial-mud-mask.html>

66. Melectis gel cicatrisant 30g [En ligne]. [Consulté 04 mai 2023]. Disponible sur : <https://melipharm.com/47-melectis-gel-cicatrisant-30g.html>
67. CICATRIMEL® +Baume miel cicatrisant. [En ligne]. [Consulté 04 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.secretsdemiel.com/catalogue/miel-cicatrisant/>
68. REVAMIL BAUME CICATRISANT AU MIEL. [En ligne]. [Consulté 04 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/revamil-baume-15-g>
69. MARCET, Marion. La cicatrisation des brulures par le miel. [Thèse]. Université de BORDEAUX, France ; 2017.
70. EXISTE-T-IL DES CONTRE-INDICATIONS À LA CONSOMMATION DE MIEL ? [en ligne].2016 [consulté le 13 janvier 2023]. Disponible sur : <https://www.mon-petit-pot-de-miel.com/articles/1065/existe-t-il-des-contre-indications-a-la-consommation-demiel#:~:text=La%20principale%20contre%2Dindication%20concerne,et%20transport%C3%A9s%20par%20les%20abeilles>
71. LE BIHAN, Anaëlle. Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques. [Thèse]. Université de RENNES ; 2017.
72. NIHED, BENDRER, and AYADI MESSAOUDA NOUR EL HOUDA. "Effet antibactérien de quelques variétés du miel Algérien. [Thème]. Université Ibn Khaldoun –Tiaret– ; 2021.Disponible sur : <http://dspace.univ-tiaret.dz/handle/123456789/7416>
73. Bahloul R, Meziani A. Etude phytochimique comparative entre le miel introduit et le miel d'origine Algérienne, mise en évidence de l'activité antibactérienne et antifongique du miel. [Mémoire]. Université des Frères Mentouri, Constantine ; 2017.Disponible sur : https://scholar.google.com/scholar?cites=12700688355169087691&as_sdt=2005&scio_dt=0,5&hl=en
74. Merah. M, Bensaci. M, Bachagha et Boudershem. A., 2010. Etude de l'effet antimicrobien de trois échantillons du miel naturel récoltes du territoire algérien. Annales des sciences et technologie vol. 2. Issue 2.
75. BELHAJ, Omar, EL ABBADI, Ichrak, et OUCHBANI, Tarik. Contribution à l'étude de l'activité antibactérienne du miel naturel d'origine marocaine. Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires, 2016, vol. 4, no 3.

76. OUKINA Lamia, MELBOUS Djazia. Activité antibactérienne et antioxydante des extraits de graines de nigelle ; *Nigella sativa* L. [Mémoire]. Université Saad Dahlab de Blida 1 ; 2019. Disponible sur : <https://di.univ-blida.dz/jspui/handle/123456789/7992>
77. HEBIDI Medhi. Contribution à l'étude de la graine de nigelle ou cumin noir *Nigella sativa* L [THESE]. Université Aix Marseille ; 2019. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02163603v1/document>


Webographie

1. <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/quoi-peau-est-elle-composee>
2. <http://polgm.free.fr/travail/TPE/partie1.html>.
3. https://www.researchgate.net/figure/La-vascularisation-cutanee-Dapres-BASFc_fig6_342622254
4. <https://didaquest.org/w/images/thumb/c/c8/Diagramme-1.png/330px-Diagramme-1.png>.
5. <https://ma-ruche-en-pot.com/les-couleurs-du-miel>.
6. <https://quiplabs.com/proteus-mirabilis/>
7. https://www.reddit.com/r/microbiology/comments/zy9vmk/providencia_stuartii_on_blood_agar/

ANNEXES

Annexe 01 :

Fiche d'analyse du miel de jujubier

Laboratoire de contrôle de qualité & de conformité			
Rue : ANNA AVAR AV. BESSEM BOU IRA C.P. : 06011 BORDJ 13 - RS - ALGERIE Tél. : 026 87 52 0 E-mail : ANNA.AVAR@ALGERIE.COM		Téléphone N° : 026 87 52 15 2013 Fax : 026 87 52 15 2013 D. : 167 05 74060 N°S : 798 700 130040 31 R.F.P. : 27 700300000125	
PROCES-VERBALE D'ANALYSE PHYSICOCHIMIQUE			
Numéro d'inscription au laboratoire : R188/149/2022.			
Client: _____			
Adresse: BISKRA _____			
Nature du produit : MIEL) (مسكرة).			
Quantité : Environ 150g.			
Date de fabrication : /		Date de péremption : /	
Numéro lot : /			
Échantillon : Reçu le : 06/06/2022.		Analyse effectuée le : 07/06/2022.	Remis-le : 07/06/2022
Prélèvement fait par : le client			
Caractéristique organoleptiques :			
Saveur : Normal			
Odeur : Absence d'odeur étrangère au produit			
Couleur : Miel			
Paramètre	Résultat	C.M.A	Référence (Na)
Teneur en eau	10.66%	20%	Etuvage
Conductivité	0.76 mS	0.8mS	Conductimètre
PH	4.82	<5	pH mètre
Saccharose	1.58%	<5	Bertrand
N.B	C.M.A : Concentration maximale admissible		
C.M.A : concentration maximale admissible.			
			
Le résultat du bulletin d'analyse ne concerne que les échantillons soumis à l'analyse			

Annexe 02 :

Absorbance et PI calculés des différentes dilutions du miel

Concentration (mg/ml)	Absorbance du control négatif	Absorbance des différentes dilutions	PI%
1	0,596	0,562	5,70
2	0,596	0,546	8,38
3	0,596	0,519	12,91
4	0,596	0,497	16,61
5	0,596	0,474	20,46

Annexe 03 :

Absorbance et PI calculés des différentes dilutions de l'acide ascorbique

Concentration (mg/ml)	Absorbance du control négatif	Absorbance des différentes dilutions	PI%
0,2	0,596	00,25	95,009
0,4	0,596	00,24	95,209
0,6	0,596	00,23	95,409
0,8	0,596	00,28	94,411
1	0,596	00,29	94,211

Résumé :

Le miel, un produit complexe, extrêmement riche, possède de nombreuses propriétés dermo-cosmétiques, nutritionnelles et thérapeutiques. L'objectif de ce travail est l'évaluation du pouvoir antioxydant du miel de jujubier et aussi l'activité antibactérienne du miel seul et en association avec l'huile de la nigelle.

L'évaluation du pouvoir antioxydant du miel a été réalisée en utilisant la méthode du piégeage du radical libre DPPH (1,1- Diphenyl-2- picrylhydrazyl). Les résultats obtenus ont indiqué que le miel possède une activité antioxydante importante dont la valeur IC50 est de l'ordre de (0, 128mg / ml).

L'activité antibactérienne a été testée par la méthode de diffusion des disques sur un milieu solide (l'aromatogramme), vis-à-vis de quatre souches bactériennes.

Les résultats obtenus ont montré que toutes les souches microbiennes testées sont sensibles à l'action inhibitrice du miel naturel, avec des différences, d'une souche à une autre, ce qui indique son large spectre d'action antibactérien. L'effet antibactérien du miel est plus important lorsqu'il est pur et il diminue avec les dilutions successives. L'activité inhibitrice de l'association est meilleure que le miel seul surtout à des dilutions de 50%.

Mots clés : Miel, activité antibactérienne, association huile de nigelle, pouvoir antioxydant.

Summary:

Honey, a complex product, extremely rich, has many dermo-cosmetic, nutritional and therapeutic properties. The objective of this work is the evaluation of the antioxidant power of jujube honey and thus the antibacterial activity of honey alone and in combination with nigella oil.

The evaluation of the antioxidant power of honey was carried out using the DPPH (1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl) free radical scavenging method. The results obtained indicated that honey has a significant antioxidant activity whose IC₅₀ value is of the order of (0, 128mg / ml).

The antibacterial activity was tested by the method of diffusion of the discs on a solid medium (the aromatogram), against the four bacterial strains.

The results obtained showed that all the microbial strains tested are sensitive to the inhibitory action of natural honey, with differences from one strain to another, which indicates its broad spectrum of antibacterial action. The antibacterial effect of honey is greater pure, it decreases with successive dilutions. The inhibitory activity of the combination is better than honey alone, especially at 50% dilutions.

Keywords: Honey, antibacterial activity, nigella oil, association, antioxidant power.

ملخص:

يحتوي العسل، وهو منتج معقد وغني للغاية، على العديد من الخصائص الجلدية والتجميلية والغذائية والعلاجية. الهدف من هذا العمل هو تقييم القوة المضادة للأكسدة لعسل العناب وبالتالي النشاط المضاد للبكتيريا للعسل بمفرده وبالاقتران مع زيت حبة البركة.

تم إجراء تقييم القوة المضادة للأكسدة في العسل باستخدام طريقة إزالة الجذور الحرة (1 DPPH)، 1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl. أشارت النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن العسل له نشاط مضاد للأكسدة ذو قيمة IC50 في حدود (0,128 مجم / مل).

تم اختبار النشاط المضاد للبكتيريا عن طريق طريقة انتشار الأقراص على وسط صلب (الرسم العطري)، ضد السلالات البكتيرية الأربعة. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن جميع السلالات الميكروبية التي تم اختبارها حساسة للتأثير المثبط للعسل الطبيعي، مع وجود اختلافات من سلالة إلى أخرى، مما يدل على مدى واسع من التأثير المضاد للبكتيريا. يكون تأثير العسل المضاد للبكتيريا أكثر نقاءً، ويقل مع التخفيفات المتتالية. الفعالية التثبيطية للخلطة أفضل من العسل وحده، خاصة عند تخفيفه بنسبة 50٪.

الكلمات المفتاحية: العسل، النشاط المضاد للبكتيريا، زيت حبة البركة، الرابطة، القوة المضادة للأكسدة.