

2014-2015

**Thèse**

Pour le

**Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

# **Perspectives d'avenir en Apithérapie à l'officine**

**NICOLAY Jean**

**Sous la direction de  
Mme LE RAY Anne-Marie**

Membres du jury  
LARCHER Gerald | président  
LE RAY Anne-Marie | directeur  
BASHMILAH Mareb | membre

Soutenu publiquement le :  
11 décembre 2014



**UFR SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES  
ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ**



**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je soussigné Jean NICOLAÏ

déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'Internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :





## Année Universitaire 2013-2014

### Liste des enseignants

#### Département Pharmacie

##### *PROFESSEURS*

##### *Disciplines*

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

##### *PAST*

##### *Disciplines*

BRUNA Étienne	Industrie
---------------	-----------

##### *MAITRES DE CONFERENCES*

##### *Disciplines*

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILET David	Chimie Analytique
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie

***MAITRES DE CONFERENCES******Disciplines***

RIOU Jérémie	Biostatistiques
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

***A.H.U.******Disciplines***

BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

***PRCE (Professeurs certifiés affectés  
dans l'enseignement supérieur)******Disciplines***

BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais
-----------------------	---------

***ATER (Assistants Enseignement  
Supérieur et Recherche).******Disciplines***

BOISARD Séverine	Chimie analytique
DESHAYES Caroline	Bactériologie
RODIER Marion	Pharmacologie
VERRIER Julie	Parasitologie et mycologie médicale

## Liste des enseignants

### Département ISSBA

#### ***PROFESSEURS***

#### ***Disciplines***

BOURY Franck	Biophysique
CALENDÀ Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

#### ***MAITRES DE CONFERENCES***

#### ***Disciplines***

BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
BONNIN Marie	Management intégré / qualité logistique
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
FAISANT Nathalie	Génie des produits industriels
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
LE RAY Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles
OGER Jean-Michel	Chimie

#### ***PRAG (Professeurs Agrégés)***

#### ***Disciplines***

HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

#### ***PRCE***

#### ***Disciplines***

<i>(Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)</i>	
LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

#### ***PAST***

#### ***Disciplines***

BERGER Virginie	Sureté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
COLLE Stéphane	Prévention des risques innovation et conception HQS du bâti
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité

MATHIEU Éric	Ingénierie de projets dans les domaines de santé
NORMAND Yves	Systèmes d'information santé
POURIAS Marie-Annick	Projets professionnels – Formation continue
VERBORG Soisik	Management – Qualité

*ATER (Assistants Enseignement  
Supérieur et Recherche).*

MARTINEZ Émilie

*Disciplines*

Biologie et Physiologie de la nutrition

*Remerciements*

*A Monsieur Larcher Gérald ;*

*Merci d'avoir accepté la présidence de ma thèse, de vous être rendu disponible. Merci également de votre engagement auprès des étudiants.*

*A Madame Le Ray-Richomme Anne-Marie ;*

*Merci d'avoir dirigé ma thèse avec beaucoup de disponibilité, de rigueur et d'attention. Merci pour vos critiques constructives, vos discussions et vos encouragements.*

*A Monsieur Bashmilah Mareb ;*

*Merci pour t'être rendu disponible, de l'intérêt que tu as porté à mon travail. Merci pour notre collaboration professionnelle et sportive.*

*A mes parents ;*

*Merci de m'avoir toujours soutenu et d'avoir cru en moi toutes ces années. Pour votre présence, vos encouragements et votre coaching pendant mes études et particulièrement pour le concours et cette thèse. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées et d'avoir fait la personne que je suis à présent. Je vous aime.*

*A ma sœur ;*

*Merci pour ton aide précieuse et ces nombreuses discussions.*

*A mon frère ;*

*Merci pour ton soutien pendant ces années.*

*A mes grands-parents ;*

*qui ont toujours suivi mon parcours avec grand intérêt.*

*A toute ma famille, mes oncles, tantes, cousins et cousines ;*  
*qui se sont toujours intéressés à mes études et qui m'ont toujours encouragé.*

*A Julien ;*

*Merci de m'avoir encouragé. Un jour je ferai une fête pour toi !*

*Merci de m'avoir soutenu comme colocataire. Nous pouvons maintenant tenter de ramasser des champignons halogènes !*

*A Cyril ;*

*Merci pour ton amitié fidèle. Il y aura encore de nombreux mojito à partager.*

*A Vincent ;*

*Merci d'avoir été mon binôme pendant nos années d'études et de m'avoir demandé d'être ton témoin. Nous rejouerons de nouveau à l'apprenti sorcier avec Augustin.*

*A Charles ;*

*Merci de m'avoir sensibilisé dans de nombreux domaines.*

*A Suzanne Belle Gosse de Montlebert ;*

*Merci d'être cette superbe amie qui nous organise toujours de très bonne soirée. Tu nous régales toujours autant. Merci de participer à mon élargissement littéraire !*

*A Jellot ;*

*Merci d'avoir partagé ces nombreux cafés, soirées et autres moments ...*

*A Marine et Solène ;*

*Merci de m'avoir encouragé et soutenu. Le concours du dîner continue.*

*A Camille, Victoire et tous les autres amis...;*

*Merci pour avoir partagé les bancs de la fac avec moi. Nous allons pouvoir fêter cela tous ensemble.*

*... Merci.*



<b>Liste des figures.....</b>	<b>1</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>3</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>11</b>
<b>Chapitre 1 : Règlementation, contrôle qualité et formes commercialisées.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Réglementation pour l'apithérapie .....</b>	<b>13</b>
1.1. Définition de l'apithérapie .....	13
1.2. Législation autour de l'apithérapie .....	14
1.3. Médicament ou complément alimentaire .....	15
1.4. Les Pharmacopées française et européenne .....	16
1.5. Problème de la standardisation .....	17
1.6. Cas particulier du miel au CHU de Limoges .....	17
<b>2. Définition et production des produits de la ruche .....</b>	<b>17</b>
2.1. La morphologie de l'abeille .....	18
2.2. Définition et production du miel.....	19
2.3. Définition et production de la cire d'abeille (E901) .....	20
2.4. Production de la propolis .....	21
2.5. Production du venin .....	22
2.6. Production du pollen.....	23
2.7. Production de la gelée royale .....	23
<b>3. Qualité des produits de la ruche et leur contrôle .....</b>	<b>24</b>
3.1. La qualité de la cire .....	24
3.1.1. Analyse sensorielle .....	25
3.1.2. Les contrôles de la monographie de la Pharmacopée européenne .....	25
3.1.3. Analyse par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG).....	25
3.1.4. Contamination .....	25
3.2. La qualité de la propolis .....	26
3.2.1. Analyse macroscopique.....	27
3.2.2. Analyse physique.....	27
3.2.3. Analyse chimique .....	27

3.2.4. La propolis pour préparations homéopathiques : monographie de la Pharmacopée française 11 <sup>e</sup> édition.....	28
<b>3.3. La qualité du venin .....</b>	<b>28</b>
3.3.1. Contrôle physico-chimique .....	28
3.3.2. Contrôle analytique .....	29
3.3.3. Toxicité du venin .....	29
3.3.4. Activité enzymatique .....	29
<b>3.4. La qualité du pollen.....</b>	<b>29</b>
3.4.1. Contrôle macroscopique .....	29
3.4.2. Contrôle chimique .....	30
3.4.3. Contamination .....	30
<b>3.5. La qualité de la gelée royale.....</b>	<b>31</b>
<b>3.6. La qualité du miel .....</b>	<b>32</b>
3.6.1. Analyse sensorielle .....	32
3.6.2. Analyse physico-chimique.....	32
3.6.3. Analyse palynologique (pollinique) .....	33
3.6.4. Analyse d'adultération .....	33
3.6.5. Autres contrôles possibles pour le miel .....	33
3.6.6. Contamination du miel par des pollens OGM.....	34
<b>4. Les formes commercialisées .....</b>	<b>34</b>
4.1. La cire .....	35
4.2. La propolis .....	35
4.3. Le venin d'abeille.....	38
4.4. Le pollen.....	38
4.5. La gelée royale .....	39
4.6. Le miel .....	40
4.6.1. Liste des produits commercialisés composés de miel .....	40
4.6.2. Exemple : le miel Melectis® .....	41
<b>Chapitre 2 : Composition et propriétés pharmacologiques des produits de la ruche .....</b>	<b>42</b>
<b>1. La cire.....</b>	<b>43</b>
1.1. La composition de la cire .....	43
1.2. Les propriétés de la cire .....	44
1.3. Conclusion .....	44

<b>2. La propolis.....</b>	<b>44</b>
<b>2.1. La composition de la propolis .....</b>	<b>44</b>
<b>2.2. Les propriétés de la propolis.....</b>	<b>48</b>
2.2.1. Propriété antibiotique.....	48
2.2.2. Propriété antifongique.....	48
2.2.3. Propriété antioxydante.....	49
2.2.4. Propriété anticancéreuse.....	49
2.2.5. Intérêt de la propolis dans les traitements de l'asthme .....	50
2.2.6. Hypoxémie provoquée par la propolis.....	50
2.2.7. Activité IMAO, intérêt comme antidépresseur ? .....	50
2.2.8. Activités connues des molécules composant la propolis .....	51
<b>2.3. Conclusion .....</b>	<b>51</b>
<b>3. Le venin d'abeille .....</b>	<b>52</b>
<b>3.1. La composition du venin d'abeille .....</b>	<b>52</b>
<b>3.2. Les propriétés du venin.....</b>	<b>54</b>
3.2.1. Activité connue des constituants du venin lors d'une piqûre d'abeille .....	54
3.2.2. Intérêt dans la trypanosomose.....	55
3.2.3. Intérêt dans les asthmes allergiques.....	56
3.2.4. Rôle du venin sur l'activité cardiaque : une piste dans le traitement des arythmies cardiaques .....	59
3.2.5. Traitement des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrose.....	59
3.2.6. Activité anticancéreuse.....	60
3.2.7. Propriété antibactérienne de la mellitine.....	63
3.2.8. Une barrière chimique contre le VIH, en intra-vaginal .....	63
<b>3.3. Conclusion .....</b>	<b>64</b>
<b>4. Le Pollen.....</b>	<b>64</b>
<b>4.1. La composition du pollen .....</b>	<b>64</b>
<b>4.2. Les propriétés du pollen .....</b>	<b>67</b>
4.2.1. Intérêt nutritionnel.....	67
4.2.2. Complément alimentaire pour gestation dans le modèle animal.....	67
4.2.3. Influence sur la sécrétion hormonale des ovaires .....	67
4.2.4. Propriétés anticancéreuses.....	68
4.2.5. Activité anti-inflammatoire.....	69
4.2.6. Activité antibiotique et antifongique .....	69
4.2.7. Propriété antioxydante .....	70

4.2.8. Propriété hépatoprotectrice.....	70
4.2.9. Activité IMAO, intérêt comme antidépresseur ? .....	71
<b>4.3. Conclusion .....</b>	<b>71</b>
<b>5. La gelée royale .....</b>	<b>72</b>
<b>5.1. La composition de la gelée royale .....</b>	<b>72</b>
<b>5.2. Les propriétés de la gelée royale.....</b>	<b>74</b>
5.2.1. Propriétés de l'acide 10-hydroxy-décénoïque (10-HDA) .....	74
5.2.2. Propriétés de la Royalisine.....	76
5.2.3. La croissance fœtale augmentée dans un modèle animal.....	76
5.2.4. Amélioration de l'ostéoporose dans un modèle animal .....	77
5.2.5. Amélioration de la protection cutanée.....	77
5.2.6. Intérêt dans la maladie de Basedow .....	79
5.2.7. Activité sur la réponse immunitaire et l'inflammation.....	79
5.2.8. Propriété antioxydante .....	80
5.2.9. Une piste dans la polyarthrite rhumatoïde .....	80
<b>5.3. Conclusion .....</b>	<b>81</b>
<b>6. Le miel.....</b>	<b>81</b>
<b>6.1. La composition du miel.....</b>	<b>81</b>
6.1.1. Composition générale.....	81
6.1.2. Composition de quelques miels monofloraux.....	88
<b>6.2. Les propriétés du miel .....</b>	<b>91</b>
6.2.1. Valeur nutritionnelle du miel.....	91
6.2.2. Pouvoir édulcorant.....	91
6.2.3. Propriétés anti-inflammatoires sur des kératites .....	92
6.2.4. Activité IMAO, intérêt comme antidépresseur ? .....	92
6.2.5. Propriété antioxydante .....	92
6.2.6. Propriété anticancéreuse .....	93
6.2.7. Propriété antidiabétique .....	94
6.2.8. Propriété antibiotique .....	95
6.2.9. Les propriétés anti-inflammatoires.....	95
6.2.10. Les propriétés cicatrisantes .....	95
<b>6.3. Conclusion .....</b>	<b>96</b>
<b>7. Conclusion de la partie.....</b>	<b>96</b>
<b>Chapitre 3 : Indications thérapeutiques à l'officine .....</b>	<b>98</b>

<b>1. La cire.....</b>	<b>99</b>
1.1. <b>Bouchon d'oreille.....</b>	<b>99</b>
1.2. <b>Hydratation cutanée .....</b>	<b>99</b>
1.3. <b>Anti-inflammatoires articulaires et musculaires en thermothérapie.....</b>	<b>100</b>
1.4. <b>Conclusion .....</b>	<b>100</b>
<b>2. La propolis.....</b>	<b>100</b>
2.1. <b>Différentes thérapies en fonction des variétés de propolis .....</b>	<b>100</b>
2.2. <b>Stomatologie.....</b>	<b>101</b>
2.2.1. Prévention des caries.....	101
2.2.2. Soin des petites plaies dentaires.....	102
2.2.3. Traitement de l'hypersensibilité dentaire.....	102
2.2.4. Traitement des mycoses buccales à <i>Candida albicans</i> .....	102
2.2.5. Traitement des aphtes chroniques .....	103
2.3. <b>Troubles digestifs .....</b>	<b>103</b>
2.3.1. Traitement de l'ulcère gastroduodénal à <i>Helicobacter pylori</i> .....	103
2.3.2. Parasitose intestinale .....	104
2.4. <b>Infections ORL.....</b>	<b>105</b>
2.5. <b>Antioxydant .....</b>	<b>105</b>
2.6. <b>Augmentation de la réponse immunitaire .....</b>	<b>106</b>
2.7. <b>Troubles uro-gynécologiques.....</b>	<b>107</b>
2.7.1. Infection vaginale chronique .....	107
2.7.2. Herpès uro-génital .....	108
2.8. <b>Asthme.....</b>	<b>108</b>
2.9. <b>Infection virale .....</b>	<b>109</b>
2.9.1. Herpès simplex (cutané, labial, génital) .....	109
2.9.2. Zona.....	109
2.10. <b>Lésion cutanée.....</b>	<b>110</b>
2.11. <b>Mycose cutanée .....</b>	<b>110</b>
2.12. <b>Complément de traitement contre le VIH .....</b>	<b>111</b>
2.13. <b>Précautions d'emploi de la propolis .....</b>	<b>111</b>
2.14. <b>Conclusion .....</b>	<b>112</b>
<b>3. Le venin d'abeille .....</b>	<b>112</b>
3.1. <b>Douleurs inflammatoire et rhumatismale .....</b>	<b>112</b>
3.2. <b>Atteinte nerveuse et névralgie .....</b>	<b>113</b>
3.3. <b>Maladie cardiovasculaire .....</b>	<b>114</b>

3.4. Atteinte cutanée .....	114
3.5. Maladie de Lyme .....	116
3.6. Désensibilisation aux piqûres d'insectes .....	116
3.7. Précautions d'emploi du venin d'abeille .....	116
3.8. L'abeille en homéopathie .....	117
3.9. Conclusion .....	117
<b>4. Le pollen.....</b>	<b>118</b>
4.1. Prévention de l'hyperplasie bénigne de la prostate .....	118
4.2. Traitement adjuvant de la prostatite chronique .....	118
4.3. Dyslipidémie.....	119
4.4. Autres indications du pollen.....	120
4.5. Les différentes thérapies en fonction des pollens uni-floraux.....	121
4.6. Précautions d'emploi du pollen .....	121
4.7. Conclusion .....	122
<b>5. La gelée royale .....</b>	<b>122</b>
5.1. Aide contre le déclin cognitif .....	123
5.2. Troubles cutanés.....	123
5.2.1. Xérose ou sécheresse cutanée.....	123
5.2.2. Ulcère cutané.....	124
5.3. Diminution de la glycémie, effets similaires à l'insuline ?.....	124
5.4. Effet de la gelée royale sur une longue période .....	124
5.5. Asthénozoospermie .....	125
5.6. Hypercholestérolémie .....	126
5.7. Ménopause .....	126
5.8. Augmentation de l'immunité .....	127
5.9. Précautions d'emploi de la gelée royale .....	127
5.10. Conclusion .....	128
<b>6. Le miel.....</b>	<b>128</b>
6.1. Intérêt du miel en fonction de l'origine florale .....	128
6.1.1. Le miel de Manuka .....	128
6.1.2. Les autres miels.....	129
6.2. Hygiène bucco-dentaire.....	130
6.3. Antibiotique.....	130
6.4. Antiviral .....	131
6.5. Oncologie .....	131

<b>6.6. Gastro-intestinal .....</b>	<b>132</b>
<b>6.7. Pathologies ORL hivernales : toux, rhume .....</b>	<b>133</b>
<b>6.8. Amélioration du syndrome métabolique .....</b>	<b>134</b>
<b>6.9. Sommeil .....</b>	<b>136</b>
<b>6.10. Troubles cutanés .....</b>	<b>137</b>
<b>6.11. Cicatrisation.....</b>	<b>137</b>
6.11.1. Mécanisme du miel favorisant la cicatrisation.....	137
6.11.2. Utilisation dans le soin des plaies.....	138
6.11.3. Protocole hospitalier d'application du miel dans le traitement des plaies .....	139
6.11.4. Conseil pour les plaies rencontrées en ville.....	140
<b>6.12. Précautions d'emploi du miel .....</b>	<b>141</b>
<b>6.13. Conclusion .....</b>	<b>141</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>142</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>144</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>166</b>



# Liste des figures

Figure 1 : Schéma simplifié d'une abeille ouvrière.....	18
Figure 2 : Fleur butinée par une abeille .....	19
Figure 3 : Puceron avec la goutte de miellat.....	19
Figure 4 : Cellules operculées et non operculées.....	20
Figure 5 : Ecailles de cire sur la face ventrale de l'abdomen .....	21
Figure 6 : Grille à propolis.....	21
Figure 7 : Dispositif pour récolter le venin d'abeille.....	22
Figure 8 : Peigne à pollen à l'entrée de la ruche .....	23
Figure 9 : Cellule avec la larve baignant dans la gelée royale.....	23
Figure 10 : Cadre de ruche avec les barettes de cupules.....	24
Figure 11 : Pourcentage des familles de composants dans la cire d'abeille vierge.....	43
Figure 12 : Composition simplifiée de la propolis.....	45
Figure 13 : Molécules souvent retrouvées dans la propolis .....	46
Figure 14 : Structures chimiques des principales classes de flavonoïdes .....	47
Figure 15 : Concentration des cytokines IL-2 (A), IL-4 (B), IL-6 (C), INF (D), TNF (E), IL-17 (F) et IL-10 (G) pour les cultures témoins (CON), le traitement de BV à 0,1 µg/mL (BV 0,1) et BV à 1 µg /mL (BV 1).....	57
Figure 16 : Concentration de IL4 (A) et IL3 (B) dans le lavage bronchoalvéolaire. CON : souris témoins. OVA : souris avec asthme induit. OVA+BV : souris OVA avec traitement par venin. OVA-T : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25.	

OVA-T+BV : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25 et traitement par venin.....	57
Figure 17 : Concentration cellulaire dans le LBA. CON : souris témoins. OVA : souris avec asthme induit. OVA+BV : souris OVA avec traitement par venin. OVA-T+BV : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25 et traitement par venin.....	58
Figure 18 : concentration sérique des IgE. CON : souris témoins. OVA : souris avec asthme induit. BV : souris OVA avec traitement par venin. OVA-T : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25. OVA-T+BV : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25 et traitement par venin. ....	58
Figure 19 : Effet du venin d'abeille sur la calmoduline et NF-kB et ses conséquences sur l'immunité et la survie tumorale.....	61
Figure 20 : Cible du venin d'abeille (BV) sur la transduction du signal apoptotique.....	62
Figure 21 : Mellitine sur sa nanoparticule en contact avec le VIH.....	63
Figure 22 : Composition simplifiée du pollen d'abeille .....	65
Figure 23 : Composition minérale du pollen d'abeille .....	66
Figure 24 : Structure chimique de l'acide 10-hydroxy-décénoïque .....	74
Figure 25 : Evolution de la population cellulaire au bout de 5 jours .....	74
Figure 26 : Photo des cultures cellulaires témoins et celles traitées par la gelée royale.....	74
Figure 27 : Synthèse du HMF à partir du fructose.....	85
Figure 28 : Photographies avant le traitement (gauche) et après 14 jours de traitement (droite) pour le groupe témoin (A) et le groupe traité par du venin (B) .....	115
Figure 29 : Structure de la pyrrolizidine, noyaux des alacloïdes pyrrolizidiniques.....	122

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Normes de la composition chimique de la propolis de peuplier .....	27
Tableau 2 : Qualité nutritionnelle recommandée du pollen .....	30
Tableau 3 : Normes de la DGCCRF pour la gelée royale.....	31
Tableau 4 : Analyse physico-chimique du miel réalisée par le laboratoire LEAV .....	32
Tableau 5 : Liste des produits commercialisés composés de cire.....	35
Tableau 6 : Liste des produits commercialisés composés de propolis.....	35
Tableau 7 : Liste des produits commercialisés composés de venin d'abeille .....	38
Tableau 8 : Liste des produits commercialisés composés de gelée royale .....	39
Tableau 9 : Liste des produits commercialisés composés de miel.....	40
Tableau 10 : Molécules majoritaires en fonction de l'origine géographique de la propolis ...	47
Tableau 11 : Activité antimicrobienne de quelques molécules de la propolis.....	51
Tableau 12 : Les principaux constituants du venin d'abeille.....	52
Tableau 13 : Composition qualitative et quantitative de la gelée royale .....	72
Tableau 14 : Principaux éléments du miel et du miellat.....	82
Tableau 15 : pH du miel et du miellat.....	82
Tableau 16 : Relation entre la durée et la température dans la formation de HMF .....	85
Tableau 17 : Oligoéléments présents dans le miel et leur concentration .....	86
Tableau 18 : Composition moyenne des miels mono-floraux .....	88

Tableau 19 : Composés phénoliques retrouvés dans différents miels .....	90
Tableau 20 : Valeur nutritionnelle pour 100g de miel.....	91
Tableau 21 : Mécanisme moléculaire permettant l'activité anticancéreuse du miel .....	94
Tableau 22 : Proposition de l'indication en fonction du type de propolis.....	101
Tableau 23 : Indication du pollen en fonction de son origine florale .....	121

# Abréviations

%	Pourcentage
10-HDA	Acide 10-hydroxy-décénoïque
3-HDAA	Acide 3-hydroxydécanoïque
8-HOAA	Acide 8-hydroxyoctanoïque
9-HDA	Acide 9-hydroxy-E-2-décénoïque
9-ODA	Acide 9-oxodécène-2-oïque
AA	Acide Aminé
ADN	Acide Désoxyribose Nucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AINS	Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AP-1	Activating protein-1
ARNm	acide ribonucléique messager
ASAT	Aspartate aminotransférase
Bax	Bcl-2-associated X protein
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor, facteur neurotrophique issu du cerveau
BV	Bee Venom = venin d'abeille
cal	Calorie
Calmoduline	Calmodulin = CALcium-MODULated proteIN
CCl4	Tétrachlorométhane
CE	Communauté Européenne
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
cm	Centimètre
CMI	Concentration Minimal Inhibitrice
COX	Cyclo-Oxygénase
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse

CREB	C-AMP Response Element-binding protein
CRP	Protéine C Réactive
CSP	Code de la Santé Publique
CVFSE	Centre Vétérinaire de la Faune Sauvage et des Ecosystèmes
dB	décibel
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DIBOA	2,4-dihydroxy-2H-1,4-benzoxazine-3(4H)-one
DL	Dose Létale
DMO	Densité métrique osseuse
EEP	Extrait Ethanolique de Propolis
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFr	Epidermal Growth Factor receptor
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay = dosage d'immunoadsorption par enzyme liée
EMS	Méthanesulfonate d'éthyle
ERK1/2	Extracellular signal-regulated kinase 1 or 2
FSH	Hormone folliculostimulante
FU	Fluoro-Uracil
g	Gramme
GDP	Guanosine DiPhosphate
GTP	Guanosine TriPhosphate
HBP	Hyperplasie Bénigne de la Prostate
HDA	Acide Hydroxy-Décénoïque
HDL	High Density Lipoprotein = lipoptrotéine de haute densité
HE	Huile Essentielle
HGPO	Hyper Glycémie <i>Per Os</i>
HIF	Hypoxia-Inducible Factor = facteur activant une hypoxie
HIF-1	Hypoxia-Inducible Factor 1
HMF	HydroxyMethylFurfuraldehyde
HPLC	High Performance Liquid Chromatography = Chromatographie

en phase Liquide à Haute Performance

HPV	Papillomavirus humain
HSV	Herpes Simplex Virus
ICAM1	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
ID	Indice diastasique
IFN	InterFeron
IGF	Insulin-like growth factor
IIU	Insémination intra-utérine
IL	InterLeukine
IMAO	Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase
IMC	Indice de Masse Corporelle
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
INR	International Normalized Ratio
INRA	Institut national de la recherche agronomique
IRS-1	Insulin receptor substrate 1
ITSAP	Institut de l'abeille
JNK	c-Jun N-terminal kinases
kg	Kilogramme
kGy	KiloGray
Kir (canaux)	Inwardly Rectifying K <sup>+</sup> current
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
LDL	Low Density Lipoprotein = lipoprotéine de basse densité
LEAV	Laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée
LH	Hormone lutéinisante
MAO	Mono-Amine Oxydase
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MCD peptide	Mastocyte Cell Degranulating peptide: peptique induisant la dégranulation des mastocytes
MDC	MonoDansylCadaverine
MEB	Microscope électronique à balayage
mEq	Milliéquivalent
mg	Milligramme
ml	Millilitre

MMP	Metalloproteinase
MMS	Méthanesulfonate de méthyle
MRJP	Major Royal Jelly Protein
mS	MilliSiemens
NF-κB	Nuclear Factor kappa B
nM	Nano mole
NMF	Natural Moisturizing Factor
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PARP	Poly(ADP-ribose) polymérase
PCA	Acide pyrrolidone carboxylique
PLC2	PhosphoLipase C2
PLD	PhosphoLipase D
RI	Refractive Indix = indice de réfraction
ROS	Reactive oxygen species
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
SERCA	Sarcoplasmic reticulum Ca(2+) ATPase
SK (canaux)	Canaux potassique activé par le calcium
SMR	Service Médical Rendu
TCA	Temps de Céphaline Activée
TGF- $\beta_1$	Transforming Growth Factor = facteur de croissance de transformation
Th	Cellule Thelper = lymphocyte T auxiliaire
TNF	Tumor Necrosis Factor
TP	Taux de Prothrombine
TSH	Thyroïd Stimulating Hormone
TT	Temps de Thrombine
UCA	Acide urocanique
UE	Union Européenne
UFC	Unité Formant une Colonie
UV-A	Ultraviolet A
UV-B	Ultraviolet B
VCAM1	Vascular Cell Adhesion Molecule

VEGF	Vascular endothelial growth factor = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	Vitesse de Sémentation
VZV	Virus Varicelle-Zona
$\mu g$	Microgramme



# INTRODUCTION

Les rapports entre les hommes et les abeilles existent depuis la préhistoire. Il nous reste de cette époque des peintures représentant des récoltes de miel. Pendant l'Antiquité, Aristote a consacré une longue étude aux « mouches à miel », *Apis mellifera*. Ses contemporains grecs et égyptiens utilisaient déjà le miel dans des médicaments. Il était considéré comme un aliment des dieux ce qui lui conférait un pouvoir divin. Le miel faisait également partie de la formule d'embaumement chez les Egyptiens, qui l'utilisaient pour ses propriétés antiseptiques sur les momies. Au fil du temps, l'utilisation des produits de la ruche a perduré. C'est à partir de la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle que l'on trouve des écrits scientifiques plus précis sur cette utilisation et qu'apparaît le terme d'« apithérapie ». De nombreux pays ont utilisé les méthodes d'apithérapie. On peut par exemple citer Cuba qui a développé son usage en raison de l'embargo établi par les Etats-Unis qui dure depuis 1962.

Aujourd'hui, les patients se dirigent de plus en plus vers la naturopathie ou les traitements « alternatifs ». Ces usages doivent être encadrés par des professionnels de santé puisque l'on reste dans un domaine thérapeutique. C'est pour cela que le pharmacien d'officine, qui est en contact direct avec le patient, doit répondre à sa demande tout en garantissant sa santé. Cette thèse permet de sensibiliser et de former aux premiers usages de l'apithérapie par la synthèse des articles scientifiques. Hormis quelques exceptions intéressantes, il a été choisi de ne pas s'appesantir sur les publications antérieures au XXI<sup>e</sup> siècle dans un souci de rigueur scientifique. Cette restriction permettra d'affirmer son utilisation et éliminera les usages non démontrés.

Cette thèse présentera dans un premier temps l'aspect réglementaire autour de l'apithérapie et des produits de la ruche. Dans cette première partie il sera aussi mentionné les méthodes de production et les contrôles pour chaque produit, ainsi qu'une liste non exhaustive des produits commercialisés. Dans un second temps, la composition de chaque produit sera détaillée ainsi que les propriétés thérapeutiques *in vitro* ou *in vivo* uniquement dans le modèle animal. Ces propriétés permettent d'observer le potentiel de l'apithérapie et de comprendre la troisième partie qui exposera l'application *in vivo* chez l'homme de l'apithérapie, élément essentiel pour le conseil officinal.

# **CHAPITRE 1 : RÈGLEMENTATION, CONTRÔLE QUALITÉ ET FORMES COMMERCIALISÉES**

# 1. Réglementation pour l'apithérapie

## 1.1. Définition de l'apithérapie

L'apithérapie n'est actuellement pas définie par la langue française (pas de définition de l'Académie Française). Mais certains scientifiques ont établi leur propre définition :

- Selon le Docteur Yves DONADIEU (1975) : « L'apithérapie est le traitement des maladies par les produits récoltés, transformés ou sécrétés par l'abeille, et tout particulièrement le pollen, la propolis, le miel, la gelée royale et le venin. Ce sont essentiellement des thérapeutiques de terrain qui visent la prévention des maladies mais aussi ont des vertus curatives. » (1)
- Le Docteur Albert BECKER (médecin et apiculteur) donne, en 2007, une définition plus conforme aux réalités scientifiques du XXI<sup>e</sup> siècle : « L'apithérapie est le traitement préventif ou curatif des maladies humaines ou vétérinaires par les produits biologiques issus ou extraits du corps même de l'abeille, sécrétés par elle ou récoltés et transformés par elle. » (2)

De plus, l'utilisation du terme « apithérapie » varie d'un continent à l'autre. Ainsi, en Europe, l'apithérapie peut faire référence à la cicatrisation par le miel. Aux Etats-Unis, « apitherapy » signifie thérapie par le venin, alors qu'au Japon, cela concerne les traitements à base de propolis (2).

L'apithérapie est de fait multiple. C'est aussi l'usage par l'allopathie de médicaments extraits ou synthétisés à partir des produits de la ruche. Ces médicaments utilisés traditionnellement ont vu, pour certains, leur activité thérapeutique scientifiquement prouvée. Actuellement, l'apithérapie mélange donc une médecine dite « scientifique » et un usage traditionnel à visée thérapeutique.

Le champ d'application principal de l'apithérapie moderne se situe dans le traitement des infections bactériennes, broncho-pulmonaires, gastro-intestinales ou virales comme l'herpès,

ou la varicelle. Elle est très intéressante dans le traitement des brûlures et dans la cicatrisation des plaies de tous types. L'intérêt de l'apithérapie est conforté par la recherche en chimie dont les techniques modernes y trouvent des sources importantes de molécules à valeur thérapeutique.

## 1.2. Législation autour de l'apithérapie

Pour considérer que les produits de la ruche sont des médicaments, ils doivent répondre à la définition du médicament : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. » (Article L5111-1 du code de la Santé Publique)

De plus, on peut établir un parallèle avec la définition des médicaments à base de plantes du CSP article L5121-1 alinéa 16 : « Médicament à base de plantes : tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. »

Pour les médicaments contenant des produits de la ruche, on peut proposer une définition telle que : « médicament utilisé en apithérapie : tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances provenant de la ruche ou de l'abeille, ou

préparations à base de produits de la ruche ou extrait d'abeille ou une association de plusieurs de ces substances ou préparation de ces substances »

### **1.3. Médicament ou complément alimentaire**

Ce paragraphe ne relate pas le conflit médicament/complément alimentaire qui peut exister. Il faut cependant rapidement distinguer la différence entre le statut du médicament et celui du complément alimentaire, ainsi que l'approche qui en découle pour chacun.

Un complément alimentaire est défini comme suit : « On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. » (Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 qui transpose la directive européenne n°2002/46/CE). Ce texte concerne essentiellement les vitamines et minéraux, il n'existe pas de règles spécifiques pour les phytonutriments, les extraits ou poudres de plantes (3). Cependant, il sera mis en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2015 une liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires (Arrêté du 24 juin 2014) (4).

Le médicament, pour être commercialisé, obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui garantie la sécurité, l'innocuité et l'efficacité du médicament pour le consommateur. Cette notion ne doit jamais être oubliée.

Pour résumer et simplifier, le médicament est reconnu pour une action pharmacologique. Tandis que le complément alimentaire est à considérer comme ayant des propriétés nutritionnelles et « rééquilibrantes » pour l'organisme : une action physiologique pour maintenir les fonctions physiologiques.

Dans la réalité, les aspects commerciaux et réglementaires y sont mêlés. Quand un médicament a obtenu une AMM, ce dépôt est contraignant car rigoureux et aussi coûteux. *A contrario* l'autorisation de commercialisation des compléments alimentaires est plus

« laxiste » que pour l'AMM et les paramètres financiers sont moindres. C'est pour cela que l'on peut avoir une même substance, souvent une plante ou un oligo-élément, dans des médicaments et des compléments alimentaires. Parfois, cette substance est plus dosée dans le complément alimentaire que dans le médicament ! Dans les deux cas, la substance active peut être nocive dans certaines conditions et à certaines doses. L'organisme, lui, se préoccupe peu de savoir si il a pris un médicament ou un complément alimentaire. Pour un conseil à l'officine, il est donc préférable de raisonner en substance active plutôt qu'en statut légal. C'est pour cela qu'il faut connaître les différentes gammes à conseiller : médicament et complément alimentaire confondus. En parallèle, il ne faut pas oublier les aspects qualité et sécurité du produit.

En ce qui concerne les produits de la ruche commercialisés, ils sont assimilés à des phytonutriments ou à des extraits de plantes. La majorité possède le statut de complément alimentaire. Quant aux médicaments, ils sont souvent associés à d'autres substances comme par exemple Activox® miel citron, même si l'action principale est due à l'erisymum et la matricaire. Il existe également quelques dispositifs médicaux pour le miel dans la cicatrisation : Melipharm®, Medihoney®, Revamil®.

#### **1.4. Les Pharmacopées française et européenne**

Les produits de la ruche n'ont pas tous une monographie à la pharmacopée. Voici les produits en possédant une (5)(6) :

- cire blanche et cire jaune (Annexe 1)
- propolis pour préparation homéopathique (Annexe 2)
- pollen pour produits allergènes (Annexe 3)
- venins d'hyménoptères pour produits allergènes (Annexe 4)
- miel (Annexe 5)

Il faut noter que seules les monographies du miel et de la cire sont spécifiques aux produits eux-mêmes, au contraire des monographies de la propolis, du pollen et du venin. La monographie de la propolis la présente pour les préparations homéopathiques, celle du pollen ne précise pas le pollen récolté par les abeilles mais concerne le pollen en général et celle du venin n'est pas spécifique à l'abeille. Seule la gelée royale n'a pas de monographie aux pharmacopées française et européenne.

## 1.5. Problème de la standardisation

Il faut retenir que les produits de la ruche sont des produits de la nature. Comme tous produits non synthétisés par l'homme, il existe une variabilité dans la composition. Même si nous vivons dans une société où tout doit être standardisé, les produits ne peuvent pas être identiques d'un lot à l'autre, d'une année à l'autre. Il y a de nombreux paramètres qui modifient les compositions. On peut citer la flore, qui est le principal paramètre influant, mais aussi la santé du rucher, la saison, l'année, la date d'extraction ...

C'est pour cela qu'il faut privilégier les produits dont on connaît la provenance. Ils possèderont une régularité de composition et une standardisation des contrôles pour chaque lot.

## 1.6. Cas particulier du miel au CHU de Limoges

Le CHU de Limoges utilise depuis 1984 le miel dans la cicatrisation. Actuellement, il en utilise deux sortes : le miel en tube Melectis® du laboratoire Melipharm, décrit dans le paragraphe sur les produits commercialisés et un miel d'apiculteur.

La majorité des services utilise les tubes de 30g de Melectis® uniquement dans les cicatrisations difficiles. Seul le service de chirurgie viscérale utilise le miel d'apiculteur, sous format de 1kg, pour toutes les cicatrisations. Ce miel est actuellement un miel de lavande provenant de Gironde. Il remplit le cahier des charges demandé par le CHU. Le seul contrôle effectué au CHU est le contrôle bactériologique. La pharmacovigilance demande une tolérance zéro au niveau contamination bactériologique pour les bactéries pathogènes. Le laboratoire doit observer 0 UFC (Unité Formant une Colonie). En revanche, une tolérance est acceptée pour les bactéries commensales.

# 2. Définition et production des produits de la ruche

Cette partie rappelle succinctement comment l'abeille confectionne ses produits et comment l'homme les exploite. Elle cite les définitions officielles des produits de la ruche

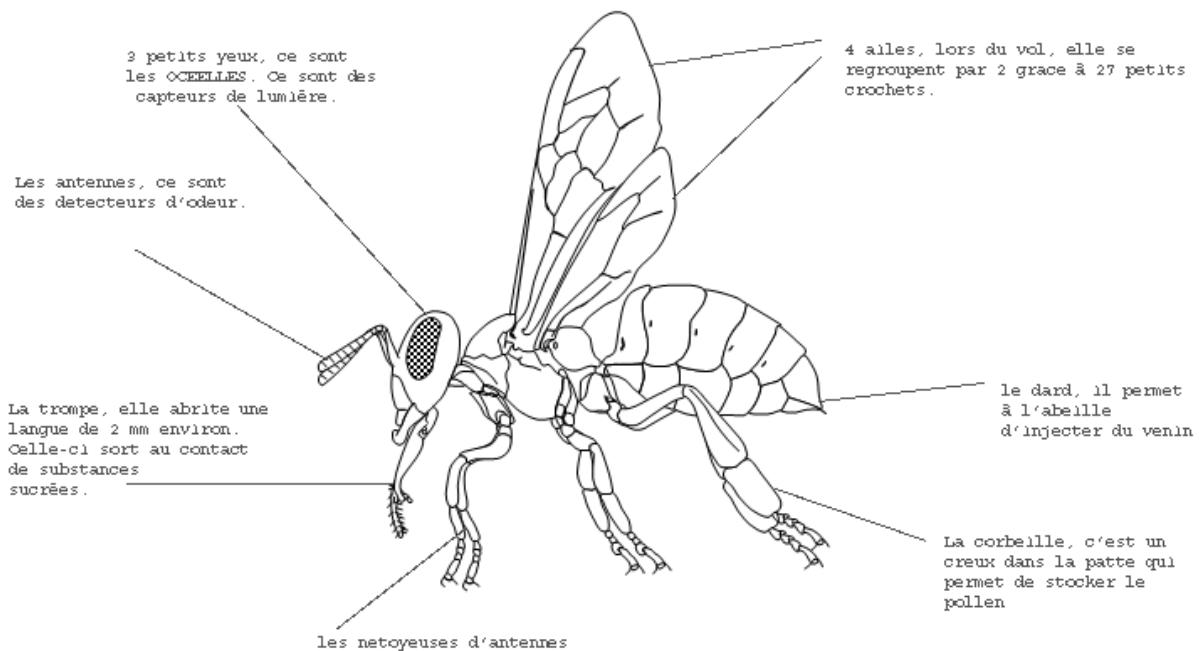
quand il en existe. Dans un premier temps, la morphologie de l'abeille sera décrite pour mieux appréhender la suite.

## 2.1. La morphologie de l'abeille

L'abeille à miel, *Apis mellifera*, est un insecte de l'ordre des hyménoptères et de la famille des *Apidae*. A travers le schéma de la Figure 1, nous allons nous intéresser à l'anatomie de l'abeille en lien avec les produits de la ruche.

Tout d'abord, la trompe et sa langue permettent de récolter le nectar ou le miellat. Une paire de mandibules entoure cette trompe. C'est avec ses mandibules que l'abeille applique la cire et la propolis au sein de la ruche. A l'opposé, le dard avec son sac à venin, l'ensemble caché dans l'abdomen, permet la piqûre. Ce dard présente des crochets qui empêchent son extraction lors de la piqûre. On trouve sur le thorax les trois paires de pattes. C'est sur la paire postérieure que se situe les corbeilles permettant de loger le pollen et la résine récoltée pour la propolis. Au niveau de l'abdomen, les glandes cirières produisent la cire.

Figure 1 : Schéma simplifié d'une abeille ouvrière



<http://lesabeillesparis.e-monsite.com/pages/divers/schema-abeille.html>

## 2.2. Définition et production du miel

- Définition :

Le miel est une substance alimentaire naturelle. La directive européenne 2001/110/CE et le Décret n°2003-587 du 30 juin 2003 le définissent comme suit :

« Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes ou des excréptions laissées sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche. A l'exception du miel filtré, aucun pollen ou constituant propre au miel ne doit être retiré, sauf si cela est inévitable lors de l'élimination de matières organiques et inorganiques étrangères » (7) ([www.eur-lex.europa.eu](http://www.eur-lex.europa.eu) ; [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)).

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

- Production du miel par l'abeille :

Pour produire le miel, l'abeille butine les fleurs en récoltant soit le nectar (Figure 2) afin de faire du miel de nectar, soit le miellat excrété par les pucerons (Figure 3) des arbres pour en faire du miel de miellat.

**Figure 2 : Fleur butinée par une abeille**



<http://www.au-miel.fr/fabrication-du-miel.html>

**Figure 3 : Puceron avec la goutte de miellat**



[http://myrmecofourmis.fr/spip.php?page=forum&id\\_article=80](http://myrmecofourmis.fr/spip.php?page=forum&id_article=80)

Lors de leur voyage, les abeilles stockent le nectar dans leur jabot. Lorsqu'elles arrivent à la ruche, elles le transmettent à d'autres abeilles. Ce séjour dans le jabot permet au nectar de s'enrichir en enzymes. Ensuite, les abeilles le stoquent dans des cellules, ou alvéoles (Figure 4), et augmentent la température de la ruche pour le déshydrater. Une fois le miel au bon taux d'hygrométrie (18%), elles operculent la cellule d'une fine couche de cire. A l'origine, ce miel permet de nourrir toute la ruche. Mais dans l'apiculture, il est ajouté des rehausses de cire vierge. En voyant cet espace vide, l'abeille s'active pour le remplir de sa réserve alimentaire : le miel.

**Figure 4 : Cellules operculées et non operculées**



<http://www.au-miel.fr/fabrication-du-miel.html>

- Récolte du miel :

Le travail de l'apiculteur est de récolter le miel quand la majorité des alvéoles sont operculées. A cette étape, il désopercule les cadres et extrait le miel. Il le filtre puis le conditionne.

### **2.3. Définition et production de la cire d'abeille (E901)**

- Définition :

La définition européenne est la suivante : « la cire jaune d'abeille est la cire obtenue en fondant les parois des rayons de miel réalisés par l'abeille commune, *Apis mellifera L.*, en utilisant de l'eau chaude et en éliminant les matières étrangères. La cire blanche est obtenue en décolorant la cire jaune » règlement 231/2012 de l'UE.

- Production de la cire par l'abeille :

La cire d'abeille est produite par les glandes cirières. Ces glandes se situant au niveau de l'abdomen libèrent la cire. Celle-ci forme de fines écailles au niveau de l'abdomen (Figure 5) qui sont brossées par la 3<sup>e</sup> paires de pattes pour être ensuite mastiquées et former la cire prête à être utilisée.

**Figure 5 : Ecailles de cire sur la face ventrale de l'abdomen**



<http://abeilles.techno-science.ca/francais/les-abeilles/la-ruche-et-la-colonie/fabrication-cire.php>

L'abeille se sert de la cire pour établir la structure de la ruche avec les cadres et les alvéoles. Elle l'utilise aussi pour la propolis et pour operculer les alvéoles.

- Récolte de la cire :

La récolte de la cire se fait à partir des opercules, lors de l'extraction du miel, ou directement avec les cadres de la ruche après l'extraction du miel. Les opercules et les cadres sont tout simplement chauffés puis filtrés pour n'en retirer que la cire qui est alors refroidie.

## 2.4. Production de la propolis

- Production de la propolis par l'abeille :

« La propolis est une substance résineuse élaborée à partir de la salive des abeilles et de la résine récoltée sur les bourgeons et les écorces d'arbres blessés » (8). L'abeille ajoute aussi un peu de cire. Des traces de pollen sont retrouvées.

L'abeille l'utilise pour momifier des cadavres d'animaux (petits insectes) ou pour obturer des interstices dans la ruche.

**Figure 6 : Grille à propolis**



<http://geleeroyale.biz/producteur-gelee-royale>

- Récolte de la propolis :

Pour récolter la propolis, l'apiculteur place des grilles à propolis en haut des rehausses (Figure 6). Les abeilles vont alors obturer les interstices de la grille par de la propolis que l'apiculteur récupère.

## 2.5. Production du venin

Le venin est sécrété par deux glandes, l'une produisant un liquide acide débouchant dans le réservoir à venin, l'autre sécrétant un produit alcalin utilisé dans la lubrification du dard.

Seules les femelles sont pourvues d'un dard et d'organes de production et de stockage du venin. La reine a la particularité de posséder un dard lisse (comme les guêpes). Ceci lui permet de le retirer de sa victime sans dommages. Les ouvrières ont un dard dentelé et ne peuvent, en général, pas le retirer. Elles laissent donc tout leur appareil vulnérant accroché à la victime et finissent par mourir dans les heures qui suivent. C'est donc une arme à usage unique. Les mâles n'ont pas de dard et sont donc inoffensifs. Il faut noter qu'un mâle meurt dès qu'il s'est accouplé avec une reine car ses organes sexuels restent accrochés à cette dernière, mais pour lui la mort est immédiate.

Après la piqûre, la poche à venin, qui est restée accrochée à l'aiguillon, est animée de spasmes contribuant à injecter le venin. Une piqûre injecte entre 0.2 et 0.3 mg de venin. En proportion le venin est beaucoup plus efficace chez les vertébrés que les autres animaux. Chez le rat ou le lapin la dose mortelle est de l'ordre de 3 à 4 mg/kg.

**Figure 7 : Dispositif pour récolter le venin d'abeille**



<http://apiculture-populaire.com/venin-abeille.html>

Pour la récolte du venin, un dispositif est placé à l'entrée de la ruche. La méthode est un peu barbare mais ne tue pas les abeilles. Le principe consiste à placer sur la planche de vol une planchette recouverte d'un grillage électrifié (Figure 7). Après stimulation électrique, l'abeille pique la planchette, fine membrane située quelques millimètres au dessus d'un fond en verre amovible. La finesse de la membrane permet à l'abeille de retirer son dard sans en mourir. Le venin se dépose alors sur la plaquette de verre.

Le venin contenant de la phéromone d'attaque (acétate d'isoamyle), les autres abeilles viennent très rapidement en renfort et piquent aussi la membrane sans qu'il soit nécessaire de les soumettre aux stimuli électriques. Avec cette méthode on peut récolter 50 mg de venin par ruche. Il faut donc exciter une bonne vingtaine de ruches pour obtenir 1 gramme de venin. Ensuite le venin est soit lyophilisé, soit conservé tel quel ou dilué. La lyophilisation change la composition chimique puisque des composés volatils sont évaporés.

## 2.6. Production du pollen

Lorsque l'abeille butine les fleurs, elle récolte en même temps le pollen sur les étamines. Elle l'agglomère sur la corbeille de sa 3<sup>e</sup> paire de pattes avec un peu de salive. Le pollen est la principale source de protéine et de lipide pour les abeilles.

Pour récolter le pollen, l'apiculteur dispose à l'entrée de la ruche un peigne à pollen (Figure 8) qui ôte le pollen de la corbeille lors du passage de l'abeille. Un bac se situe en dessous de celui-ci pour le réceptionner.

Figure 8 : Peigne à pollen à l'entrée de la ruche



<http://laruchecharentonneaise.skyrock.com/2.html>

## 2.7. Production de la gelée royale

Au 4<sup>e</sup> jour de sa vie, l'abeille ouvrière produit la gelée royale à partir de ses glandes hypopharyngiennes et mandibulaires.

Figure 9 : Cellule avec la larve baignant dans la gelée

Cette gelée royale n'est pas destinée à l'alimentation de tous les résidents de la ruche. La reine s'en nourrit de façon exclusive tout au long de sa vie. Toutes les larves jusqu'au 3<sup>e</sup> jour sont également nourries de gelée royale (Figure 9). Les larves destinées

royale



<http://www.apiservices.com/gpgr/index.htm>

à être reines s'en alimentent, tandis que les larves d'ouvrières et de mâles sont nourries de bouillie larvaire qui est un mélange de pollen fermenté et de nectar.

**Figure 10 : Cadre de ruche avec les barettes de cupules**



<http://apiculture-populaire.com/propolis.html>

Pour récolter la gelée royale, l'apiculteur fait croire à la ruche qu'il n'y a plus de reine. Pour cela, il cloisonne la ruche, et comme il n'y a qu'une reine, une des parties se retrouve orpheline. Par instinct, les abeilles vont mettre en place un élevage de reine avec les larves restantes. Ces larves sont disposées par l'apiculteur dans des petites cupules sur des barrettes de bois (Figure 10), c'est le greffage. Ces cupules sont replacées dans les ruches où les abeilles vont les remplir de gelée royale. Lors de la récolte, la larve est retirée et la gelée royale est aspirée puis conservée au réfrigérateur.

### **3. Qualité des produits de la ruche et leur contrôle**

Les paragraphes suivant exposent les principes de conformité des produits de la ruche, ainsi que leur analyse avant commercialisation. Les contrôles sont faits dans le cadre d'une utilisation alimentaire, comme le miel, ou d'une utilisation plus spécifique, comme la cire pour la formulation galénique.

#### **3.1. La qualité de la cire**

Il faut distinguer la cire jaune (*Cera flava*) de la cire blanche (*Cera alba*). La cire jaune est la cire naturelle principalement utilisée par les apiculteurs comme support des alvéoles. La cire blanche est une cire jaune qui a été blanchie. Elles ont toutes deux une monographie dans la Pharmacopée européenne. La cire blanche est une matière première dans de nombreuses formulations galéniques.

Actuellement, la cire est contrôlée par le laboratoire Ceralyse (9) à Brême (Allemagne). Le contrôle qualité se fait en quatre étapes (10) :

- analyse sensorielle
- contrôles physico-chimiques d'après la monographie de la Pharmacopée européenne

- analyse par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)
- contamination

### **3.1.1. Analyse sensorielle**

Cette analyse se fait par des moyens de contrôle simple et s'apparente à une analyse macroscopique.

Les critères de l'analyse sensorielle sont les suivants (10) :

- couleur : jaune à jaune-brun
- odeur : agréable et miellée
- test du chewing-gum : ne colle pas aux dents
- cassure : elle doit faire apparaître une structure granulaire, émoussée, non cristalline
- découpe : la cire ne doit pas coller au couteau
- grattage : avec l'ongle ou le couteau, les éclats doivent avoir une forme de spirale
- pétrissage : la cire doit être plastique après 10 minutes de malaxage
- cohérence

### **3.1.2. Les contrôles de la monographie de la Pharmacopée européenne**

Les monographies des cires blanche et jaune (Annexe 1) citent des tests macroscopiques et des essais : le point de goutte, l'indice d'acide, d'ester, de saponification, la présence de paraffines de glycérol et d'autres polyols.

### **3.1.3. Analyse par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)**

La CPG est un complément du contrôle. Elle permet d'analyser les nombreux hydrocarbures qui composent la cire. Le profil obtenu par CPG permet de détecter des anomalies en comparant avec des profils de cires référentes (10).

### **3.1.4. Contamination**

Des traces de produits toxiques peuvent être présentes dans la cire. Ce sont essentiellement des molécules lipophiles provenant de l'industrie phyto-agro-alimentaire. On trouve des

pesticides et acaricides, par exemple du dichlorobenzène et de la naphtaline utilisés contre les mites qui peuvent être présentes dans les ruches. Les concentrations usuellement retrouvées sont comprises entre 0,5 et 10 mg/kg de cire (10).

Pour se prémunir contre cette contamination, il faut encourager les méthodes d'agriculture biologique. Si nécessaire, les pesticides peuvent être extraits de la cire par des traitements chimiques.

Il existe un autre type de contamination : celle de spores de *Penibacillus larvae*. Un moyen de s'en débarrasser est de chauffer la cire à 140°C pendant 30 minutes. Cette chauffe n'est pas toujours effectuée en raison d'un risque de dénaturation de la cire. De plus, ces spores n'ont pas montré un pouvoir pathogène élevé aux concentrations retrouvées.

### **3.2. La qualité de la propolis**

La diversité de la propolis pose problème pour la qualité et la standardisation des analyses. Le contrôle de qualité s'effectue ainsi (10) :

- analyse macroscopique
- analyse physique
- analyse chimique
- pour les préparations homéopathiques : monographie de la Pharmacopée française 11<sup>e</sup> édition [Annexe 2 : Monographie de la propolis pour préparations homéopathiques (5)]

D'une manière générale, les critères essentiels d'une propolis sont :

- une faible teneur en débris (bois, abeilles mortes, ...)
- une faible teneur en cire
- peu ou pas de contamination par les pesticides et métaux lourds
- une teneur élevée en baume [oléorésine naturelle particulière caractérisée par la présence de constituants benzoïques et/ou cinnamiques (11)]
- une teneur élevée en métabolites secondaires

### 3.2.1. Analyse macroscopique

Les contrôles macroscopiques sont les suivants (10) :

- consistance : la propolis est molle au dessus de 30°C. Elle est dure et cassante en dessous de 15°C
- odeur : agréable, résineux
- goût : amer, âcre
- couleur : en fonction de l'origine : brun-jaune (propolis de peuplier : Europe), brun-vert (propolis de Baccharis : Brésil), rouge foncé (propolis de Dalbergia : Amérique latine) ...

### 3.2.2. Analyse physique

Les propriétés physiques doivent respecter les critères suivants (10) :

- densité : 1,11 à 1,14
- point de fusion : 80-105°C
- solubilité : faible solubilité à l'eau et à l'éthanol. Meilleure solubilité avec les mélanges éthanol-chloroforme ou éthanol-toluène en fonction des proportions

### 3.2.3. Analyse chimique

L'aspect qualitatif dépend de l'origine de la propolis. Le Tableau 1 propose des normes pour la propolis majoritairement récoltée en Europe : la propolis de peuplier (12).

Tableau 1 : Normes de la composition chimique de la propolis de peuplier

Composition	Valeurs minimales : en g/100g de propolis de peuplier
<b>Baume</b>	45
<b>Phénols totaux</b>	21
<b>Flavones et flavonols totaux</b>	5
<b>Flavonones et dihydroflavonols totaux</b>	4
<b>Soit un taux de flavonoïdes totaux</b>	T = 9
<b>Cire d'abeille</b>	Maxi 25
<b>Matière insoluble</b>	Maxi 5

### **3.2.4. La propolis pour préparations homéopathiques : monographie de la Pharmacopée française 11<sup>e</sup> édition**

La propolis est utilisée en homéopathie sous forme de teinture mère. Cette monographie concerne uniquement la teinture mère de propolis (Annexe 2).

## **3.3. La qualité du venin**

Il existe peu de standardisation du contrôle du venin d'abeille malgré l'utilisation thérapeutique. Les venins d'hyménoptères pour produits allergènes possèdent une monographie à la Pharmacopée française (Annexe 4). Celle-ci identifie les venins par profil protéique et activité enzymatique de la phospholipase A2 et de la hyaluronidase. Evidemment, les contrôles macroscopiques et analytiques sont réalisés ainsi que la toxicité sur des souris (10).

L'évaluation de la contamination environnementale ne se pose pas pour le venin. En revanche, il peut y avoir contamination par divers débris lors de la récolte du venin : excréments d'abeille, poussière, débris de végétaux ... C'est à la charge du producteur de s'assurer de la qualité de la récolte et du stockage.

### **3.3.1. Contrôle physico-chimique**

Le venin frais doit respecter les critères suivants (10) :

- teneur en eau : entre 55 et 70%
- aspect : liquide opalescent jaunâtre voire incolore
- odeur : miellée
- goût : chaud, aromatique, amer, acide
- solubilité : soluble dans l'eau et les acides dilués. Insoluble dans l'éthanol
- pH = 4,5-5,5
- densité : 1,13

### **3.3.2. Contrôle analytique**

Ces contrôles sont fait principalement sur du venin d'abeille séché. Les quantités admises sont (10) :

- teneur en eau : < 2%
- substances insolubles dans l'eau : < 0,8%
- glucides : < 6,5%
- profil protéique (cf. Pharmacopée française 11<sup>e</sup> édition, Annexe 4)

### **3.3.3. Toxicité du venin**

Les tests de toxicité sont fait par injection intraveineuse sur des souris. La dose létale tuant 50% de l'échantillon doit correspondre à :  $DL_{50} = 3,7 \pm 0,6 \text{ mg/kg}$  (10).

### **3.3.4. Activité enzymatique**

Le contrôle de l'activité enzymatique est décrit dans la monographie des venins d'hyménoptères pour produits allergènes. L'activité de la phospholipase A2 participe à l'identification du venin. De plus, l'activité de la hyaluronidase est évaluée. On doit retrouver 600 à 1300 unités/mg de venin d'abeille (*Apis mellifera*).

## **3.4. La qualité du pollen**

### **3.4.1. Contrôle macroscopique**

En raison des origines florales très variées du pollen, les caractéristiques macroscopiques ne sont pas fixes. Cependant, le pollen doit s'approcher des critères suivants (10) :

- couleur : variable, mais principalement jaune à jaune-brun
- apparence : en pelote
- odeur : foin
- goût : sucré, amer, aigre, épice
- critères de mauvaise qualité : odeur de fermenté, rance, présence d'impuretés

### 3.4.2. Contrôle chimique

Le pollen est avant tout présenté comme un complément alimentaire. Les analyses réalisées sont essentiellement nutritionnelles. Il y a six contrôles effectués sur le pollen : hygrométrie, protéines, glucides, lipides et contamination microbiologique et chimique (pesticides). Le Tableau 2 présente les exigences nutritionnelles pour la vente de pollen.

**Tableau 2 : Qualité nutritionnelle recommandée du pollen (10)**

Composition	Critères (en % m/m)
<b>Eau</b>	< 8
<b>Protéines</b>	> 15
<b>Glucides</b>	> 40
<b>Lipides</b>	> 1,5

La teneur en eau ne doit pas excéder 10%. Sinon il y a un risque de fermentation. L'analyse hygrométrique se fait par la méthode infra-rouge ou la méthode de Karl Fischer. En ce qui concerne les protéines, leur quantité est déterminée par la méthode Kjedahl.

### 3.4.3. Contamination

Il existe plusieurs contaminations du pollen. Les plus évidentes sont les contaminations microbiologiques et chimiques. Le pollen ne doit pas contenir de bactéries pathogènes ou de champignons. Si c'est le cas, des traitements existent pour les supprimer, mais ils peuvent générer des produits toxiques. Ces protocoles sont l'irradiation, le traitement à l'ozone ou la fumigation chimique. La contamination aérienne, essentiellement due aux pesticides et métaux lourds, est la principale cause de pollution du pollen. Pour une meilleure qualité, les zones de collecte du pollen devraient se situer à plus de 3 km des zones agricoles utilisant des pesticides et des routes très fréquentées (10).

Depuis quelques années, un risque de contamination génétique dû aux OGM (Organisme Génétiquement Modifié) apparaît. En effet, le pollen correspond littéralement à une concentration de gamètes mâles des plantes et contient donc un patrimoine génétique. Avec l'augmentation des cultures d'OGM, et la pollinisation non contrôlée, on peut retrouver des traces d'OGM dans les compléments alimentaires à base de pollen. Actuellement, il est impossible de connaître les conséquences de ces ingestions. Dans l'Union Européenne, la

présence d'OGM supérieure à 0,9% doit être notifiée pour tout aliment et donc pour le pollen en vrac (13).

### 3.5. La qualité de la gelée royale

La gelée royale doit respecter les critères suivants (10) :

- couleur : blanc à jaune
- odeur : piquante, aigre
- goût : aigre, doux
- consistance : visqueuse

En plus des caractéristiques macroscopiques, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) a établi des critères physico-chimiques que doit respecter la gelée royale (14). Le Tableau 3 expose les normes de la DGCCRF pour la consommation de gelée royale.

Tableau 3 : Normes de la DGCCRF pour la gelée royale (14)

Eléments	Normes DGCCRF Marseille
<b>Humidité</b>	64 à 68 %
<b>Protéines</b>	12 à 15 %
<b>Lipides</b>	3,5 à 5,5 %
<b>Fructose</b>	4,5 à 7,5 %
<b>Glucose</b>	5 à 8 %
<b>Saccharose</b>	1 à 3 %
<b>Maltose</b>	0 à 1 %
<b>10-HDA</b>	2 à 3,5 %

Il faut noter que les normes de la DGCCRF reprennent la composition de la gelée royale, mais sont plus restrictives. Par exemple, le 10-HDA compose entre 2 et 4% de la gelée royale tandis que la DGCCRF le norme entre 2 et 3,5%.

En raison d'une production difficile et d'un coût plutôt élevé, la gelée royale subit des fraudes. La principale est l'ajout de miel jusqu'à 20%.

### 3.6. La qualité du miel

Le miel est le produit de la ruche le plus consommé et donc le plus contrôlé. Sur le site de l'institut de l'abeille (ITSAP) de nombreux organismes de contrôle sont répertoriés (15). Parmi eux, le Laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée (LEAV), organisme public conventionné par FranceAgriMer, propose les examens de contrôle/qualité cités ci-dessous (15).

Ces contrôles sont demandés par des apiculteurs mais aussi et surtout par des conditionneurs en vue d'une commercialisation.

Une monographie du miel est inscrite à la Pharmacopée européenne (Annexe 5).

#### 3.6.1. Analyse sensorielle

L'analyse sensorielle consiste à analyser les propriétés du miel par un examen visuel, odorant et gustatif réalisé par des dégustateurs formés.

#### 3.6.2. Analyse physico-chimique

Le Tableau 4 expose les analyses physico-chimiques réalisées par le laboratoire LEAV.

**Tableau 4 : Analyse physico-chimique du miel réalisée par le laboratoire LEAV (15)**

Examen	Méthode d'analyse	Réglementation
pH/acidimétrie	Potentiométrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Miel destiné à la consommation directe <math>\leq 50</math> mEq/Kg d'acides libres</li> <li>- Miel destiné à l'industrie <math>\leq 80</math> mEq/Kg d'acides libres</li> </ul>
Coloration	Spectrophotométrie	En fonction de l'appellation monoflorale
Conductivité électrique	Conductimétrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En général <math>\leq 0,8</math> mS/cm</li> <li>- Miel de miellat, de châtaignier : <math>\geq 0,8</math> mS/cm</li> <li>- Exceptions : miel de tilleul, eucalyptus...</li> </ul>

Examen	Méthode d'analyse	Réglementation
Indice diastasique (ID) (activité enzymatique diastase/amylase)	Spectrophotométrie, méthode de Phadebas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En général (hors miel destiné à l'industrie) : ID &gt;8 (échelle de Schade)</li> <li>- Miels d'agrumes... : ID &gt;3 (échelle de Schade) si HMF &lt; 15 mg/Kg</li> </ul>
Profil des sucres (glucose-fructose-sucrose- maltose-turanose-mélezitose-gentiobiose-erlose)	HPLC/RI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Total de fructose + glucose : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Miel de fleurs <math>\geq</math> 60 %</li> <li>- Miel de miellat <math>\geq</math> 45 %</li> </ul> </li> </ul>
Humidité	Réfractométrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En général <math>\leq</math> 20 %</li> <li>- Seuil conseillé pour éviter la fermentation &lt; 18 %</li> </ul>
Teneur en hydroxyméthylfurfural (HMF)	HPLC/UV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En général <math>\leq</math> 40 mg/Kg</li> <li>- Miel tropical <math>\leq</math> 80 mg/Kg</li> </ul> <p>Selon cahier des charges :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Miel biologique <math>\leq</math> 10 à 15 mg/Kg</li> </ul>

### 3.6.3. Analyse palynologique (pollinique)

C'est un élément déterminant dans la majorité des appellations monoflorales. Elle donne des informations sur les espèces qui ont été butinées par les abeilles, sur la présence éventuelle de miellat, sur une éventuelle fermentation et sur l'origine géographique du miel. Elle est réalisée par détermination microscopique.

### 3.6.4. Analyse d'adultération

L'analyse d'adultération se fait en établissant le profil glucidique du miel par HPLC/RI. L'élément essentiel à observer est la présence de saccharose. Ce sucre est souvent ajouté au miel afin de diminuer son coût.

### 3.6.5. Autres contrôles possibles pour le miel

Il est possible d'analyser le miel sur d'autres paramètres que ceux vus précédemment. La présence d'antibiotiques, comme les tétracyclines, les streptomycines, les sulfamides, est décelable par méthode semi-quantitative ELISA. Le chloramphénicol, un autre antibiotique, interdit en Europe, est quant à lui décelé par chromatographie. Aucune présence d'antibiotique n'est tolérée dans le miel.

Les pesticides et les métaux lourds sont aussi recherchés. Leur présence est tolérée dans le miel, hormis dans le miel provenant d'agriculture biologique où elle est proscrite.

### **3.6.6. Contamination du miel par des pollens OGM**

Le Parlement européen définit le pollen, dont le pollen génétiquement modifié, comme "*un composant naturel du miel*" et non "*un ingrédient*". Rejoignant la position de la Commission européenne, il a revu ses conditions d'étiquetage. Les apiculteurs doivent donc étiqueter leur miel "avec OGM" (Organisme Génétiquement Modifié) si une présence de pollen transgénique supérieure à 0,9% dans la masse totale du miel est décelée. Cependant, il faut savoir que le miel contient environ 0,5% de pollen, il est donc difficile d'atteindre les 0,9% d'OGM dans un miel (16). Dans ce cas, très peu de miels auront l'étiquetage « avec OGM ».

## **4. Les formes commercialisées**

Les paragraphes suivants traitent des produits de la ruche qui peuvent être commercialisés en France. C'est une liste non exhaustive, mais elle permet de conseiller des produits en lien avec les indications proposées dans la partie 3.

Les produits sont présentés sous la forme de tableaux avec le nom, la composition apicole, le laboratoire et l'indication. Le statut du produit est précisé après son nom entre parenthèses avec les légendes suivantes : CA = Complément Alimentaire ; DM = Dispositif Médical ; H = Hygiène et cosmétique ; M = Médicament. Les produits sont classés par voie d'administration pour faciliter la recherche en lien avec l'application. Ces produits sont répertoriés dans le Vidal (17) et commercialisés dans des magasins bio, des parapharmacies ou sur des sites Internet.

## 4.1. La cire

Tableau 5 : Liste des produits commercialisés composés de cire

Voie d'administration	Indication	Nom	Composition	Laboratoire
Articulaire, cutanée	Douleurs musculaires et articulaires, d'affections rhumatismales,	Thermopin-pak® compresse à la cire d'abeille (H)	Cire, propolis	Pino
Auriculaire	Otites (avec avis médical), oreille bouchée, acouphènes, hyperacousie	Auri Clean® (H)	Cire, propolis	Auri Clean
Auriculaire	Otites (avec avis médical), oreille bouchée, acouphènes, hyperacousie	Bougies d'oreille Hopi® (H)	Cire	Abel Franklin
Auriculaire	Protection auditive	Boules Quies® (DM)	Cire	Quies

## 4.2. La propolis

Tableau 6 : Liste des produits commercialisés composés de propolis

Voie d'administration	Indication	Nom	Composition	Laboratoire
Buccale	Hygiène bucco-dentaire, apaise la gorge, action antibactérienne, système immunitaire	Propolis spray oral (CA)	Extrait aqueux de propolis, HE <i>Tea tree</i> , HE <i>Eucalyptus globulus</i> , HE <i>Lemon</i>	Aroma Celte
Buccale	Protection des gencives	Dentolis pâte dentifrice propolis (H)	Propolis, argile	Cattier
Buccale	Irritation pharyngée	Caron spray buccal propolis 20ml (H)	Extrait de propolis, miel, extrait de sureau ( <i>Sambucus nigra</i> )	Pierre Caron

Voie d'administration	Indication	Nom	Composition	Laboratoire
Buccale	Hygiène buccale	Propolia® sol hydro-alcoolique propolis Fl cpte-gttes (CA)	Propolis	Apimab
Buccale	Plaies et infections bucco-pharyngées et cutanées	Propolis noire française 100% spray ou cpte-gttes (H)	Extrait de propolis noire à 36%	Ballot-Flurin
Buccale	Hygiène buccale et hydratation cutanée	Propolis française 100% - sans alcool spray ou cpte-gttes (H)	Propolis blanche	Ballot-Flurin
Buccale, dentaire	Poussée dentaire	Dentibaby (H)	Propolis, fleur de camomille, racines de valériane	LDPSA
Capillaire	Cheveux fragiles dévitalisés	Bioformule shampooing miel propolis bio Fl/200ml (H)	Propolis, miel	Bioxydiet France
Capillaire	Cheveux fragiles	Sabounia shampooing propolis (H)	Propolis	Sabounia France
Cutanée	Irritation cutanée, petites plaies	Biocrème® propolis cr réparatrice (H)	Propolis de Baccharis (Brésil)	Propos Nature
Labiale	Lèvres abimées	Bioformule stick lèvres propolis bio (H)	Propolis	Bioxydiet France
Labiale	Herpès	Herp Apaisyl (H)	Extrait de propolis purifiée ACF™ 3%, Petrolatum	Merck
Nasale	Rhinite et nettoyage nasale	Caron spray nasal propolis 20ml (H)	Extrait de propolis	Pierre Caron

Voie d'administration	Indication	Nom	Composition	Laboratoire
Nasale	Hygiène nasale et rhinite	Spray nasal des Pyrénées (H)	Extrait propolis blanche (50%), extrait de thym de Provence (25%), extrait de ronce sauvage (25%)	Ballot-Flurin
Orale	Système immunitaire, anti-asthénique	Propolis susp buv (H)	Propolis, miel, vitamine C	3 Chênes
Orale	Système immunitaire, anti-asthénique	Arkogélules propolis (CA)	Propolis	Arkopharma
Orale	Système immunitaire, anti-asthénique	Arkoroyal ® propolis verte susp buv (CA)	Propolis de Baccharis (Brésil), extrait de racine d'échinacée	Arkopharma
Orale	Système immunitaire, anti-asthénique	Caron propolis gélules (CA)	Propolis 250mg	Pierre Caron
Orale	Système immunitaire, anti-asthénique	Caron propolis susp buv (CA)	Propolis 500mg pour 12 gtt	Pierre Caron
Orale	Système immunitaire, anti-asthénique	Caron propolis sirop Fl (CA)	Miel, extraits de propolis, de pollen, de cannelle, de cynorrhodon	Pierre Caron
Orale	Anti-asthénique, aide à la digestion	Propos Nature propolis bio cpr (CA)	Propolis de Baccharis	Propos Nature
Orale	Adoucie la gorge	Propolia® propolis gom à mâcher (CA)	Propolis	Apimab
Orale	Anti-asthénique	Seb propolis gél (CA)	Propolis	Iphym
Orale	Défense immunitaire, infection hivernale	Propolis gélules (CA)	Extrait de propolis d'Asie (18%)	Dieti natura

### 4.3. Le venin d'abeille

Tableau 7 : Liste des produits commercialisés composés de venin d'abeille

Voie d'administration	Indication	Nom	Composition	Laboratoire
Cutanée	Anti-inflammatoire, antalgique pour douleurs articulaires	Apitox cream (H)	Venin d'abeille, miel, menthol, harpagophytum, glucosamine, chondroitine, salicylate de méthyl	Prismanatural
Sous-cutanée	Diagnostic cutané des allergies aux piqûres d'abeille. Hyposensibilisation par immunothérapie spécifique des manifestations d'allergie au venin d'abeille.	Alyostal venin abeille <i>A. mel</i> (M)	Venin d'abeille lyophilisé	Stallergènes

Il n'y a pas d'aiguilles d'acupuncture imprégnées de venin d'abeille commercialisées. L'une des solutions pratiquée en Chine pour l'apipuncture est de piquer directement avec le dard de l'abeille ! Cette pratique n'est évidemment pas à conseiller au comptoir.

### 4.4. Le pollen

Le pollen est vendu soit en vrac, en pots ou en sticks. Il arrive qu'il soit dilué dans des ampoules avec d'autres produits comme de la gelée royale, du ginseng ou de l'échinacée. Il faut cependant privilégier sa prise en vrac (sous forme fraîche ou congelée). C'est sous cette forme qu'il conserve sa richesse vitaminique. Plusieurs laboratoires le vendent dans des pharmacies ou des magasins spécialisés. On peut citer la Famille Mary, Ballot-Flurin, Pollenergie ...

## 4.5. La gelée royale

Tableau 8 : Liste des produits commercialisés composés de gelée royale

<b>Voie d'administration</b>	<b>Indication</b>	<b>Nom</b>	<b>Composition</b>	<b>Laboratoire</b>
Cutanée	Hydratant cutané	Burt's Bees® Lait hydratant gelée royale (H)	Gelée royale	AEGIS Pharma
Orale	Tonus et immunité	Efficacité gelée royale pure gelée (CA)	Gelée royale	3 Chênes
Orale	Tonus, vitalité et immunité	Arkogélules gelée royale (CA)	Gelée royale	Arkopharma
Orale	Revitalisant, augmente l'énergie et la mémoire	Gelée royale bio française, pure et fraîche (CA)	Gelée royale française	Ballot-Flurin
Orale	Vitalité et immunité	Caron Gelée royale Gél (CA)	Gelée royale	Pierre Caron
Orale	Vitalité et immunité	Cooper gelée royale susp buv Amp (CA)	Gelée royale	Coopération Pharmaceutique Française
Orale	Tonus et vitalité	Elusanes fluide gelée royale susp buv sticks (CA)	Gelée royale	Pierre Fabre Naturactive
Orale	Vitalité et immunité	Escofine gelée royale bio gelée pot (CA)	Gelée royale biologique	Pileje
Orale	Vitalité et immunité	Herba Viva gelée royale bio gelée sachet (CA)	Gelée royale	Kalisterra
Orale	Vitalité et immunité	Melvita gelée royale fraîche bio gelée pot (CA)	Gelée royale biologique	Melvita
Orale	Vitalité et immunité	Superdiet gelée royale bio gelée pot (CA)	Gelée royale issue de l'agriculture biologique	Super Diet

<b>Voie d'administration</b>	<b>Indication</b>	<b>Nom</b>	<b>Composition</b>	<b>Laboratoire</b>
Orale	Vitalité et immunité	Gelée royale 1500mg AB (CA)	Gelée royale issue de l'agriculture biologique	Vitaflor

## 4.6. Le miel

Dans cette liste ne sont pas cités les produits dans lesquels le miel intervient uniquement comme arôme, même si le mot miel apparaît dans leur dénomination. Le dernier paragraphe traite du miel Melectis®. Ce produit est détaillé à titre d'exemple.

### 4.6.1. Liste des produits commercialisés composés de miel

Tableau 9 : Liste des produits commercialisés composés de miel

<b>Voie d'administration</b>	<b>Indication</b>	<b>Nom</b>	<b>Composition</b>	<b>Laboratoire</b>
Cutanée	Escarres, ulcères et brûlures	Revamil® (DM)	Miel	Melibio tech
Cutanée	Soins des plaies	Melectis® (DM)	Miel	Melipharm
Cutanée	Soins des plaies	Activon, Algivon, Actilite, Actibalm (DM)	Miel de manuka	Advancis (laboratoire anglais)
Labiale	Soins des lèvres	Burt's Bees ® bme lèvres miel (H)	Miel	AEGIS Pharma
Orale et cutanée	Assainir la sphère ORL et l'estomac, effet réparateur sur les lésions cutanées et brûlures, contre piqûres d'insectes	Comptoirs et Compagnies miel de manuka bio (CA)	Miel de manuka	Comptoirs et Compagnies

#### **4.6.2. Exemple : le miel Melectis®**

Melectis® est un miel médical, du laboratoire Melipharm, avec le statut de dispositif médical (classe IIB). Il se présente en tube et sous 2 formats : 5 et 30g. Il est composé de 3 miels : thym, sarrasin et miellat. Il est fourni par plusieurs producteurs locaux et européens (18).

Les analyses effectuées sont la quantité en glucide, l'origine florale via les traces de pollen, la quantité de métaux lourds et de pesticides. L'activité bactéricide est également étudiée, *in vitro*, sur des cellules cutanées. Ce dernier examen permet la standardisation de l'activité antibactérienne du produit. Après conditionnement, les tubes sont stérilisés par irradiation aux rayons  $\gamma$  de 10 kGy.

Ce miel est utilisé par les services du CHU de Limoges et est référencé chez tous les grossistes pour les officinaux. Il est indiqué sur les plaies aiguës et chroniques telles que : brûlures du 1<sup>er</sup> et 2<sup>nd</sup> degré, désunions post-opératoires de cicatrice (cicatrisation dirigée), traitement post-opératoire des cavités résiduelles des sinus pilonidaux, cicatrices chirurgicales infectées après mise à plat, ulcères (veineux, variqueux) et escarres (sacrum, malléole, talon...), plaies traumatiques et crevasses (19).

## **CHAPITRE 2 : COMPOSITION ET PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES PRODUITS DE LA RUCHE**

Cette seconde partie expose la composition chimique des produits de la ruche ainsi que les propriétés thérapeutiques de ces derniers ou de leurs molécules. Seules les propriétés qui n'ont pas encore d'application chez l'homme sont répertoriées. Ces propriétés donnent une piste pour l'application thérapeutique. Les données sont établies à partir de la littérature scientifique.

## 1. La cire

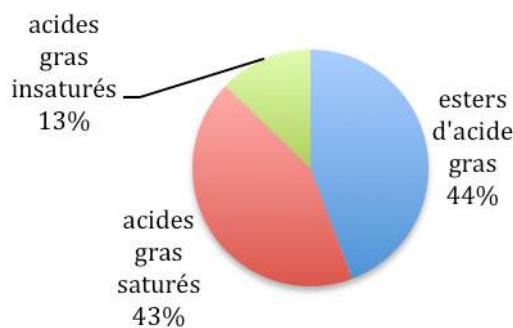


<http://relaisfeucheres.canablog.com/archives/2011/02/21/20448971.html>

### 1.1. La composition de la cire

La composition de la cire est ici illustrée au travers de cires portugaises, récemment étudiées (20). Dans l'extrait analysé, la cire d'abeille comporte sept séries homologues de composés lipidiques : les acides gras saturés, les acides gras mono-insaturés et plusieurs esters : palmitate, oléate, hydroxypalmitate avec des alcools à longue chaîne. Au sein de ces sept séries, plus de 50 composés ont été décelés. La Figure 11 résume la composition de la cire d'abeille en pourcentage.

**Figure 11 : Pourcentage des familles de composants dans la cire d'abeille vierge**



On remarque que les principaux constituants sont les acides gras saturés et les esters. Pour les acides gras saturés, la longueur des chaînes est de 17 à 35 carbones. On retrouve majoritairement l'heptacosane (HC 27:0), le nonacosane (HC 29: 0) et l'hentriacontane (HC 31:0). Les acides gras insaturés ont des chaînes carbonées de 21 à 35 carbones.

## 1.2. Les propriétés de la cire

La cire a peu de propriétés thérapeutiques connues. Cependant, c'est une matière première fréquemment ajoutée à la formulation de nombreux produits. Elle permet aussi le polissage des comprimés.

Quelques études ouvrent des pistes sur son intérêt thérapeutique. Ainsi, une expérience sur des cochons de Guinée montre une activité antiulcèreuse (21). Les animaux à qui on a induit une ulcération ont été traités par l'extrait D-002. Cet extrait D-002, un mélange d'alcools primaires aliphatiques supérieurs, est isolé et purifié à partir de cire d'abeille. Les résultats montrent une diminution de l'inflammation, avec baisse des leukotriènes (LTB4) et des thromboxanes (TXB2). L'extrait D-002 a donc un effet protecteur dans la phase ulcéreuse chez le cochon de Guinée.

## 1.3. Conclusion

La cire est le plus simple des produits de la ruche. C'est un corps gras qui intervient essentiellement dans l'industrie comme composé lipidique.

## 2. La propolis



<http://mr-ginseng.com/propolis/>

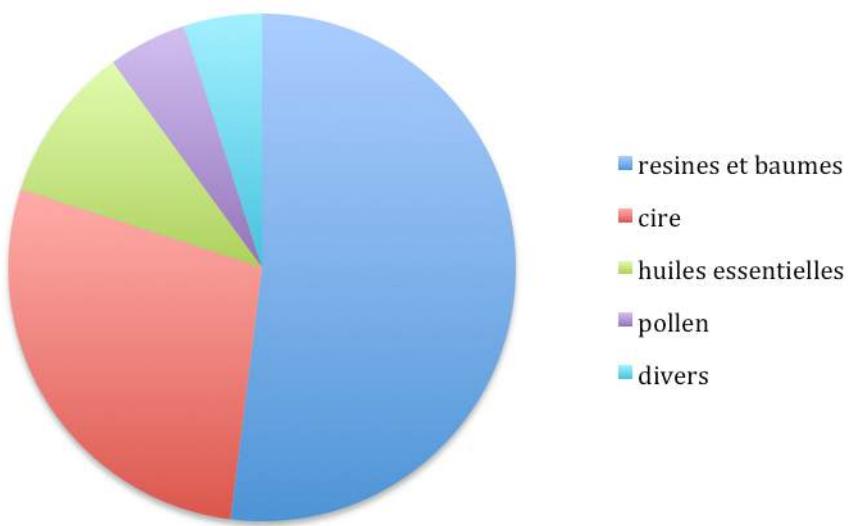
### 2.1. La composition de la propolis

La propolis est un produit qui s'obtient par extraction hydro-alcoolique. D'un point de vue quantitatif, sa composition varie en fonction de la localisation de l'essaim et de la saison. D'un point de vue qualitatif, une composition basique dans la majorité des propolis est retrouvée. Les mêmes familles chimiques sont identifiées : cires, résines, baumes, hydrocarbures aromatiques, éther, pollen. Des vitamines (B1, B2, B6, C et E) sont présentes dans la composition ainsi que des minéraux tels que : argent, césium, mercure, manganèse, calcium, aluminium ... (22)

L'analyse quantitative est très difficile à établir en raison de la grande variété de propolis existante. Cependant, sa composition peut se synthétiser comme suit (Figure 12) (23):

- 50 à 55% de résines et baumes, dont des métabolites secondaires
- 25 à 35% de cire
- 10% d'huiles essentielles
- 5% de pollen
- 5% de matières diverses organiques et minérales

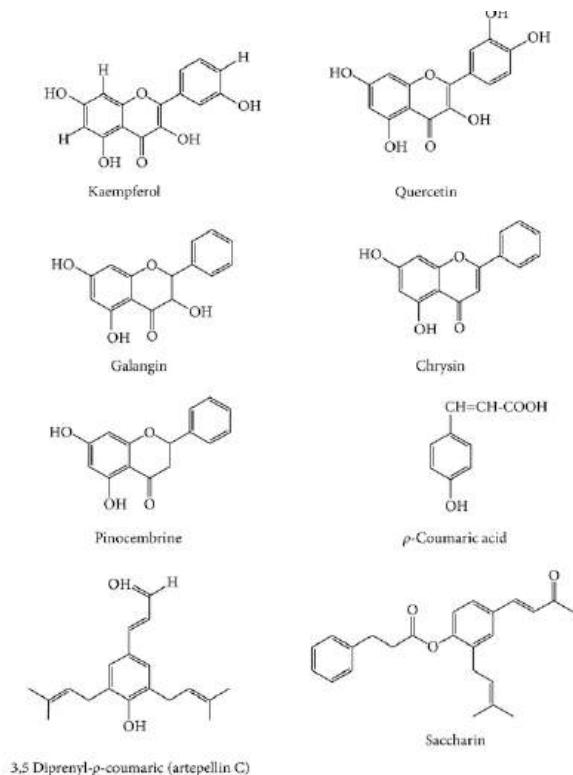
**Figure 12 : Composition simplifiée de la propolis**



L'Annexe 5 (34) liste la majorité des molécules retrouvées dans différentes variétés de propolis. Ainsi, de nombreuses molécules sont identifiées, dont certaines sont déjà connues pour leurs propriétés thérapeutiques telles que des vitamines, le salicylate de méthyle, le bisabolol, le 1,8-cinéole ...

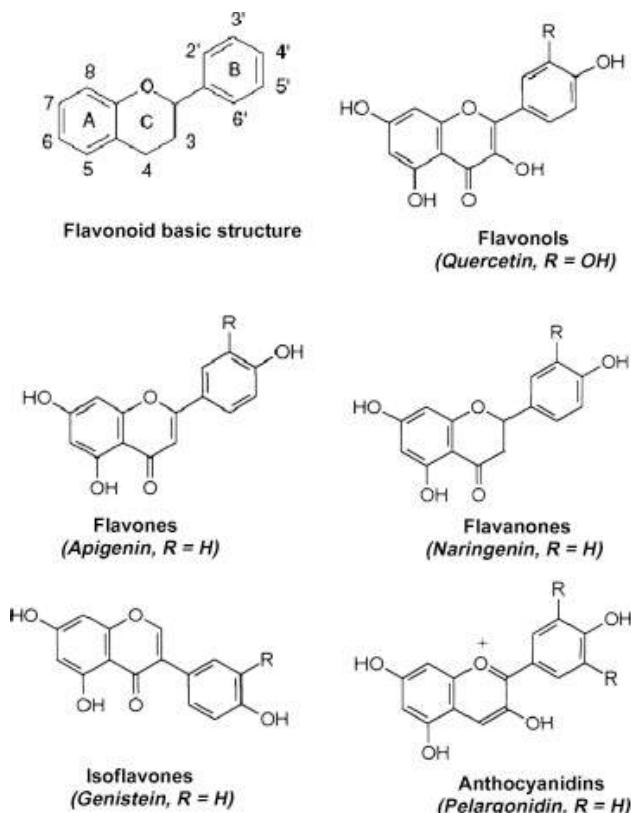
La Figure 13 rappelle la structure des flavonoïdes, des acides phénoliques et de la saccharine composant la propolis (24). Ces flavonoïdes sont communs à d'autres produits de la ruche. Néanmoins, c'est la propolis qui présente la plus grande complexité dans sa teneur en flavonoïdes, phénols et dérivés.

**Figure 13 : Molécules souvent retrouvées dans la propolis**



La Figure 14 représente la structure chimique des classes de flavonides souvent retrouvées dans les propolis (25).

**Figure 14 : Structures chimiques des principales classes de flavonoïdes**



Le suisso-bulgare Stefan Bogdanov, docteur en biochimie, consacre la majorité de ses recherches aux produits de la ruche. Il a répertorié les principales molécules de la propolis en fonction de leurs origines géographiques (26)(27) (cf. Tableau 10).

**Tableau 10 : Molécules majoritaires en fonction de l'origine géographique de la propolis(26)(27)**

Type de Propolis	Origine géographie	Origine florale	Principaux constituants
Peuplier	Europe, Amérique du nord, Asie (sauf région tropical), Nouvelle Zélande	<i>Populus</i> spp. Le plus souvent <i>P. nigra</i> L.	Flavones, flavanones, acide cinnamique, ester d'acide cinnamique, acide caféïque
Verte	Brésil	<i>Baccharis</i> spp. et surtout <i>B. dracunculifolia</i>	Acides p-coumariques prénylés, acides diterpéniques
Bouleau	Russie	<i>Betula verrucosa</i> Ehrh.	Flavones et flavonols (pas les mêmes que dans le type peuplier)
Rouge	Cuba, Brésil, Mexique	<i>Dalbergia</i> spp.	Isoflavonoïdes (isoflavanes, pterocarpanes), benzophénones, labdane

Type de Propolis	Origine géographie	Origine florale	Principaux constituants
Méditerranéen	Sicile, Grèce, Crète, Malta	Cupressaceae	Diterpènes (type acide labdane)
Clusia	Cuba, Venezuela	Clusia spp.	Benzophenones polyprénylées
Pacifique	Région pacifique : Okinawa, Taiwan, (Indonesia)	Macaranga tanarius	Flavanones C-prénylées

## 2.2. Les propriétés de la propolis

### 2.2.1. Propriété antibiotique

La propolis est connue pour son activité antibiotique. De nombreuses études le démontrent. Par exemple, une propolis d'Argentine (28) présente une activité antibiotique avec une CMI 50 de 10 µg/mL sur les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM). Cette activité serait due à des chalcones (2',4'-dihydroxy-3'-methoxychalcone, 2',4'-dihydroxychalcone et 2',4',4-trihydroxy-6'-methoxychalcone) et des flavones (5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone, 4',5-dihydroxy-3,7,8-trimethoxyflavone et 7-hydroxy-5,8-dimethoxyflavone).

Une étude de 2000 (29) portant sur des propolis européennes compare la composition et l'activité de trois propolis : allemande, autrichienne et française. En ce qui concerne la propolis française, celle-ci est principalement constituée de caféate de benzyle, de pinocembrine et d'acide trans-p-coumarique. L'activité antibiotique a été étudiée sur *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Ces pathogènes sont sensibles à la propolis française, mais les propolis allemande et autrichienne sont plus efficaces de part leur composition en pinocembrine, galangine, acide caféique et acide férulique qui sont à l'origine de l'effet antibactérien.

### 2.2.2. Propriété antifongique

La propolis est également antifongique. Des propolis de plusieurs origines (Nouvelle-Zélande, Brésil, Japon) ont été testées sur des cultures de *Trichophyton mentagrophytes* et de

*Candida albicans* (30). Toutes ont eu une activité antifongique. Cependant, elles sont moins efficaces sur *Candida albicans* que ne l'est l'HE de Thym à thymol.

Cette étude a permis d'observer les molécules majoritairement présentes dans ces propolis et qui pourraient être à l'origine de l'activité antifongique. Pour les propolis du Brésil, les principaux composants sont l'artepilline C et la drupanine. Pour celles de Nouvelle-Zélande, il s'agit de la pinocembrine, la galangine et l'alkylphénol. En revanche, aucune molécule ne s'est véritablement démarquée dans la propolis de Chine.

Les propolis d'autres origines telles que la France, l'Allemagne ou l'Autriche (29) ont montré une activité antifongique sur *Candida albicans* avec une efficacité plus importante pour celles d'Allemagne et d'Autriche.

La synthèse des études précédemment citées démontre que l'activité antifongique est liée à la présence de : pinocembrine, pinobanksine, acide caféïque, ester benzylique, sakuranetine, artepilline C, drupanine et ptérosilbène.

### **2.2.3. Propriété antioxydante**

Comme tout produit contenant des phénols et des flavonoïdes, la propolis a une activité antioxydante. L'étude d'extraits aqueux de propolis de Chine (31) le démontre. Les molécules suivantes : épicatechine, acide p-coumarique, morine, 3,4-diméthoxycinnamique, naringénine, acide férulique, acide cinnamique, pinocembrine et chrysine sont les principaux composés phénoliques fonctionnels dans ces extraits. La propolis de peuplier est aussi antioxydante par la présence d'acide caféïque et d'artepilline C (32)(33). De plus, les extraits aqueux de propolis contiennent une plus grande proportion de molécules antioxydantes que les extraits éthanoliques de Propolis.

La propolis a une activité antioxydante plus puissante (30) que l'HE de Thym à thymol qui est pourtant reconnue comme un bon antioxydant (34).

### **2.2.4. Propriété anticancéreuse**

La propolis fait l'objet d'études pour le traitement des cellules cancéreuses. Nombreuses sont les propolis étudiées comme celle de Taiwan (35) qui est cytotoxique sur des cellules cancéreuses de la prostate et d'hépatome humain. Les nymphaeols A, B et C, de la famille des flavonones prénylées, ont été isolés et testés séparément sur les cellules. D'après cette étude,

ces trois flavonones sont plus puissants que le 5-FU prescrit dans les traitements anticancéreux.

L'artepilline C présente aussi une activité protectrice face à la génotoxicité du méthanesulfonate de méthyle (MMS) (33).

### **2.2.5. Intérêt de la propolis dans les traitements de l'asthme**

Dans une étude brésilienne de 2014 (36), des chercheurs ont comparé la prise de propolis *per os* avec un traitement de dexaméthasone en injectable. Les résultats ont montré une diminution de l'inflammation péribronchovasculaire, de l'infiltration des polynucléaires, ainsi qu'une diminution du taux sérique de l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec la dexaméthasone. Cette étude ouvre des perspectives sur l'activité corticoïde-like de la propolis.

### **2.2.6. Hypoxémie provoquée par la propolis**

Dans une propolis verte du Brésil (37), les molécules suivantes baccharine, beturetol, kaempferide, isosakuranetine et drupanine ont été identifiées. Elles présentent une activité sur le HIF-1 (hypoxia-inducible factor). Cette activité possède un intérêt dans la régularisation de l'hypoxémie tumorale, mais des études supplémentaires sont nécessaires. Cependant, elles ne sont pas cytotoxiques.

De plus, le beturetol induit la transcription de HIF-1, ce qui présente un intérêt dans les maladies ischémiques essentiellement cardiovasculaires.

### **2.2.7. Activité IMAO, intérêt comme antidépresseur ?**

Une étude préliminaire *in vitro* menée par des chercheurs turcs (38) a mis en évidence une activité inhibitrice de la mono-amine oxydase (MAO) de la propolis, du miel et du pollen tous trois monofloraux de châtaignier.

Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO) interviennent dans le traitement de plusieurs maladies d'action cérébrale. La MAO métabolise les noradrénaline, dopamine et sérotonine. Les IMAO-A augmentent le taux de noradrénaline et de sérotonine tandis que les IMAO-B agissent sur l'augmentation de la dopamine. C'est pour cela que l'on retrouve les

IMAO non sélectifs (iproniazide, Marsilid®) et les IMAO-A (moclobémide, Moclamine®) comme antidépresseurs et les IMAO-B (rasagiline, Azilect® ; sélegiline, Deprenyl®) dans les traitements antiparkinsoniens (39).

La propolis présente l'activité IMAO la plus puissante par rapport au miel et au pollen. Cependant, l'étude ne précise pas la sélectivité des MAO.

### **2.2.8. Activités connues des molécules composant la propolis**

Les propriétés de la propolis peuvent s'expliquer par le mode d'action de certains de ses constituants. On sait par exemple que l'acide caféoylquinique augmente la mobilité et la diffusion des macrophages (40). Par ailleurs, l'acide cinnamique et l'acide caféique inhibent la production de  $H_2O_2$  par les macrophages (40).

D'autres molécules sont connues pour leur activité antimicrobienne sans connaître réellement leur mode d'action. Le Tableau 11 présente ces quelques molécules.

**Tableau 11 : Activité antimicrobienne de quelques molécules de la propolis (41)**

<b>Propriété</b>	<b>Molécules actives</b>
Antibiotique	Acide p-coumarique, acide férulique, acide caféique, pinocembrine, galangine, acide diterpénique, aldéhyde syringique, lignanes
Antifongique	Acide benzoïque, acide férulique, acide p-coumarique, ester de benzyle, acide caféique, ester de l'acide caféique, pinocembrine, pinobanksine, sakuranetine, pterostilbène
Antivirale	Acide caféique et ses dérivés, utseoline, quercétine

### **2.3. Conclusion**

La propolis est un des produits les plus complexes de la ruche. Il faut retenir qu'elle est riche en composés phénoliques et flavonoïdes. Grâce à sa composition, elle est principalement reconnue pour ses propriétés antibactérienne, antifongique, antivirale et antioxydante. De plus, sa complexité moléculaire encourage la recherche à investiguer plus avant dans les

traitements anticancéreux, antiasthmatique ou dans l'activité inhibitrice sur les enzymes telles que les mono-amines oxydases.

### 3. Le venin d'abeille

#### 3.1. La composition du venin d'abeille



PHOTO CAROLLES  
<http://www.abeille-et-nature.com/index.php?cat=Apitherapie&page=apipuncture>

Les principaux composants du venin sont des molécules retrouvées chez la majorité des êtres vivants. On distingue essentiellement des enzymes (phospholipase A2, hyaluronidase), des peptides [mellitine, apamine, peptide mastocyte cell degranulating (MCD)] ainsi que des neuromédiateurs (histamine, catécholamines et sérotonine) (42).

Le Tableau 12 énumère la majorité des composants du venin d'abeille (43)(44).

Tableau 12 : Les principaux constituants du venin d'abeille (43)(44)

Classe des molécules	Composants	% dans le venin sec	Concentration (nM) dans une piqûre
<b>Protéines (enzymes)</b>		15-17	
	-Phospholipase A2	10-12	0,23
	-Phospholipase B	1	
	-phosphomono-esterase	1	
	-Hyaluronidase		
	-Phosphatase	1,5-2	0,03
	- $\alpha$ -Glucosidase	1	
	-Lysophospholipase	0,6	
		1	0,03

Classe des molécules	Composants	% dans le venin sec	Concentration (nM) dans une piqûre
<b>Petites protéines et peptides</b>	-Mellitine	48-58	
	-Apamine	40-50	10-12
	- peptide MCD	2-3	0.75
	-Adolapine	2-3	0.6
	-Inhibiteur de la protéase	0,5-1	0,06
	-Inhibiteur de la protéase	0,1-0,8	0,07
	-Tertiapine	0,1	0,03
	-peptide cardioactif	<0,7	
	-Procamine A, B	1-2	
	-Petit peptides (moins de 5 AA)	13-15	2
	-Secapine	0,5-2	0,13
	-Pamine	1-3	
	-Minimine	2-3	
<b>Phospholipides</b>		1-3	
<b>Neurotransmetteurs</b>		3	
	-Histamine	0,5-2	5-10
	-Dopamine	0,13-1	2,7-5,5
	-Noradrénaline	0,1-0,7	0,9-4,5
<b>Acides aminés</b>		1,5	
	$\gamma$ -aminobutyric acid	1	
	$\alpha$ -amino acids	0,5	
<b>Sucres</b>	Glucose, fructose	2-4	
<b>Substances volatiles (phéromones)</b>	-Complexes éthers : acétate d'isopentyle, acétate de n-butyle, isopentanol, acétate de n-hexyle, acétate de n-octyle, 2-nonanol, acétate de n-decyle, de benzyle, alcool benzyllique, (2)-11-eicosen-1-ol	4-8	
<b>Minéraux</b>	P, Ca, Mg	3-4	

Les principaux composants sont donc la mellitine (40 à 50%), la phospholipase A2 (10 à 12%) et l'apamine (2 à 3%). Ces trois composés sont principalement à l'origine des propriétés du venin.

### **3.2. Les propriétés du venin**

La bibliographie montre que le venin d'abeille présente une activité de type anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS).

Dans certaines médecines traditionnelles, il a été utilisé comme antalgique, anti-inflammatoire essentiellement dans les maladies articulaires telles que la sclérose en plaques ou la polyarthrite. Plusieurs études lui confèrent une activité anti-inflammatoire, antalgique et aussi anti-cancéreuse (43).

Les paragraphes suivant exposent quelques propriétés du venin. Ces activités sont essentiellement des pistes dans la prise en charge de certaines pathologies. Mais avant de détailler l'intérêt thérapeutique potentiel du venin, un premier paragraphe rappelle l'activité des principaux constituants, ce qui permet de voir le mécanisme global lors d'une piqûre d'abeille et aussi d'y voir des pistes thérapeutiques.

#### **3.2.1. Activité connue des constituants du venin lors d'une piqûre d'abeille**

##### **3.2.1.1. La Mellitine**

La mellitine induit un désordre dans les bicouches phospholipidiques, provoquant une lyse cellulaire. Elle active plusieurs enzymes comme la protéine G, la protéine kinase C, l'adényl-cyclase, les phospholipases C et D. Elle est également un puissant activateur de la phospholipase A<sub>2</sub> (44).

##### **3.2.1.2. La Phospholipase A<sub>2</sub>**

La phospholipase A<sub>2</sub> est une enzyme qui intervient dans le processus inflammatoire. Elle métabolise les phospholipides membranaires en acide arachidonique. Cet acide est le substrat de la cyclo-oxygénase (COX), elle-même cible des anti-inflammatoires (45).

##### **3.2.1.3. La Hyaluronidase**

La hyaluronidase dégrade les acides hyaluroniques, ce qui permet une diminution de la viscosité de la matrice extracellulaire. Ainsi, les cellules et molécules ont une meilleure diffusion. Ce processus est retrouvé dans le phénomène de l'inflammation (46).

### **3.2.1.4. L'Apamine**

L'apamine est un neurotoxique. C'est un puissant bloqueur des canaux potassiques SK, canaux activés par le  $\text{Ca}^{2+}$  cytosolique, et ce, de manière irréversible (47). Cette action sur ces canaux explique son intérêt contre la maladie de Parkinson. De plus, et *a contrario* des autres peptides du venin, l'apamine inhibe les lipopolysaccharides et diminuerait la libération d'histamine (48), d'où son intérêt dans l'inflammation articulaire.

### **3.2.1.5. Le peptide MCD**

Le peptide MCD permet la dégranulation des mastocytes, libérant ainsi de l'histamine (49), d'où la réaction de prurit et d'inflammation lors d'une piqûre.

## **3.2.2. Intérêt dans la trypanosomose**

L'équipe de C.M. Adade, au Brésil, étudie l'intérêt du venin d'*Apis mellifera* dans le traitement de la maladie de Chagas induite par *Trypanosoma cruzi* (50).

Actuellement, cette maladie est traitée par le benznidazole, dérivé imidazolé. Cependant, le benznidazole est efficace uniquement dans la phase aigüe de la maladie et il présente de nombreux effets indésirables. Il faut savoir que dans le corps humain, ce parasite se présente sous deux formes : trypomastigote (intracellulaire et dans la circulation sanguine) et amastigote (intracellulaire). L'insecte vecteur a les formes trypomastigote (dans son estomac) et épimastigote (dans l'ampoule rectale et les déjections de l'insecte). Le benznidazole traite uniquement la forme trypomastigote.

Le venin d'abeille a par ailleurs montré des propriétés anti-cancéreuses dans certaines études. Le venin d'abeille permet l'induction d'une mort cellulaire de type apoptose-like. C'est dans cette idée que le venin est étudié contre *Trypanosoma cruzi*. Cette étude montre que le venin d'*Apis mellifera* peut affecter la croissance, la viabilité et la structure de *Trypanosoma cruzi*, et ce, pour toutes les formes du parasite, y compris l'amastigote intracellulaire. Les doses efficaces du venin sont 15 à 100 fois moins importantes que les doses toxiques chez les mammifères.

Le venin induit une mort cellulaire différente pour chaque forme du parasite.

Pour la forme épimastigote, la mort cellulaire est plutôt une autophagocytose. Des organites autophagosomes-like sont retrouvés. Il y a aussi la présence de monodansylcadaverine (MDC) qui confirme la présence de vacuoles autophagiques (51).

Pour la forme trypomastigote, la mort cellulaire est apoptosique. L'observation d'une chromatine condensée et d'un ADN désorganisé confirme ce mécanisme.

Les formes amastigotes ont présenté plusieurs mécanismes de mort cellulaire, avec une prédominance pour l'apoptose.

Actuellement, le venin d'abeille ne permet pas de traiter la maladie de Chagas *in vivo*, mais l'étude de C.M. Adade ouvre des pistes sur de nouvelles thérapies.

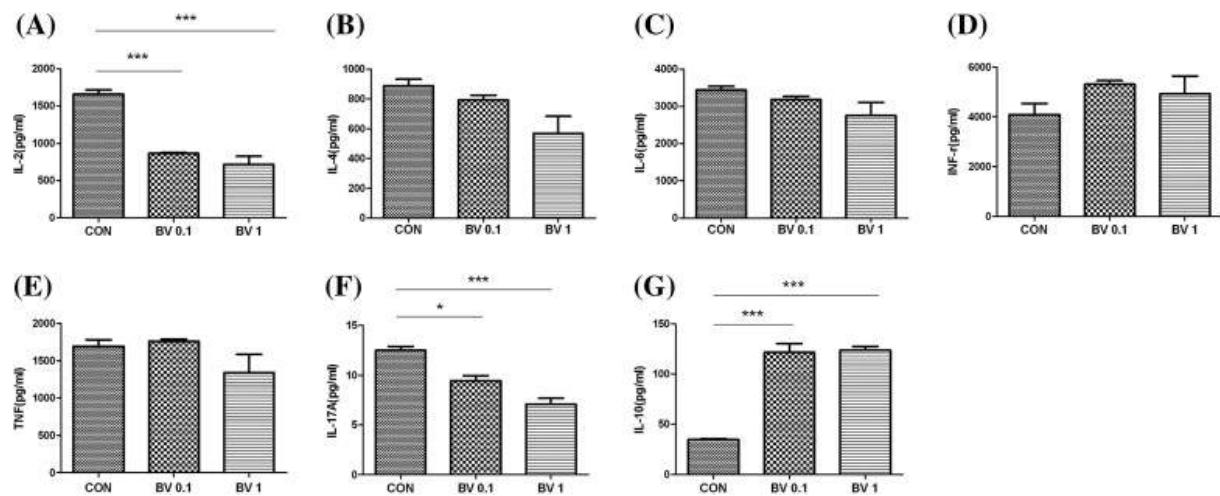
### **3.2.3. Intérêt dans les asthmes allergiques**

L'asthme est une maladie potentiellement mortelle inflammatoire des poumons caractérisée par la présence d'un grand nombre de lymphocytes T auxiliaires (Helper ou Th) de type CD4+. Ces cellules produisent entre autre des cytokines Th2 et Th17. Ces cytokines interviennent dans l'inflammation associée à l'asthme.

L'étude de Myoung Suk Choi *et al.* (52) a évalué l'efficacité du venin d'abeille provenant de St. Louis (USA) sur un modèle de culture de cellules T régulatrices (Treg) et de souris asthmatiques. Dans cette étude, il est observé que le venin peut diminuer l'asthme. La régulation des Treg en est la cause.

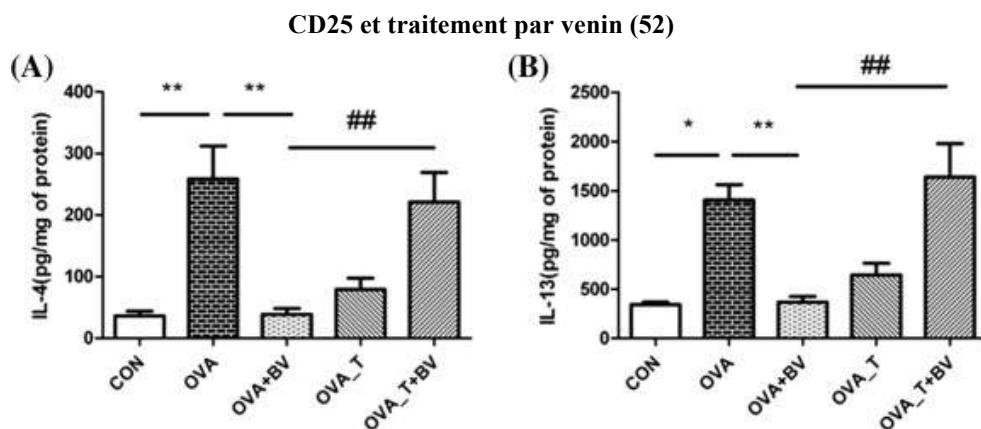
Concernant l'étude *in vitro*, le traitement de trois jours par venin a augmenté la population de Treg de 50%. Il a diminué la production des cytokines Th1, Th2 et Th17, y compris IL2 (-50%), IL4 (-30%) et IL17 (-40%). Fait intéressant, la production d'IL10, une cytokine anti-inflammatoire sécrétée par les Treg, a été multipliée par trois par le traitement au venin (Figure 15).

**Figure 15 : Concentration des cytokines IL-2 (A), IL-4 (B), IL-6 (C), INF (D), TNF (E), IL-17 (F) et IL-10 (G) pour les cultures témoins (CON), le traitement de BV à 0,1 µg/mL (BV 0,1) et BV à 1 µg /mL (BV 1) (52)**



La suite de l'étude portait sur l'évaluation du venin sur un modèle de souris murines auxquelles il a été induit un asthme allergique. L'analyse cellulaire du lavage bronchoalvéolaire (LBA) et l'analyse histopathologique ont démontré que des infiltrats de cellules inflammatoires péribronchiques et périvasculaires ont été significativement diminués après le traitement par venin. De plus, le venin a également amélioré l'hyperréactivité bronchique, un symptôme caractéristique de l'asthme. En outre, les concentrations d'IL4 et 13 dans le liquide de LBA ont diminué dans le groupe traité par le venin d'abeille (Figure 16).

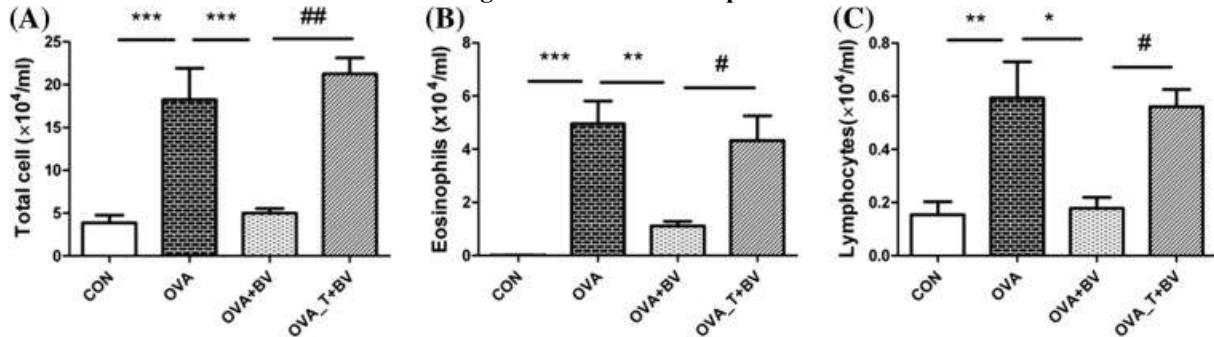
**Figure 16 : Concentration de IL4 (A) et IL3 (B) dans le lavage bronchoalvéolaire. CON : souris témoins. OVA : souris avec asthme induit. OVA+BV : souris OVA avec traitement par venin. OVA-T : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25. OVA-T+BV : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25 et traitement par venin (52)**



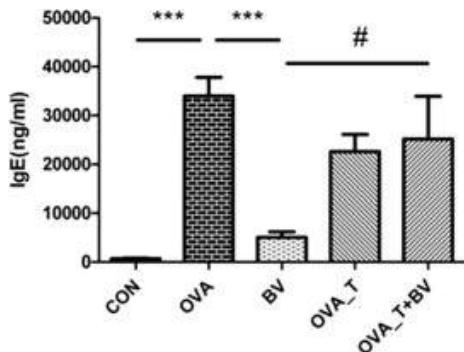
On retrouve des résultats similaires avec le taux de cellules inflammatoires dans le LBA (Figure 17) ainsi que le taux d'IgE dosé dans le sérum (Figure 18).

**Figure 17 : Concentration cellulaire dans le LBA.** CON : souris témoins. OVA : souris avec asthme induit. OVA+BV : souris OVA avec traitement par venin. OVA-T+BV : souris OVA avec injection d'anticorps

anti-Treg CD25 et traitement par venin.



**Figure 18 : concentration sérique des IgE.** CON : souris témoins. OVA : souris avec asthme induit. BV : souris OVA avec traitement par venin. OVA-T : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25. OVA-T+BV : souris OVA avec injection d'anticorps anti-Treg CD25 et traitement par venin.



Étonnamment, les effets bénéfiques du traitement par venin sur l'asthme ont été éradiqués après épuisement des Treg par injection d'anticorps anti-CD25, ce qui suggère que les principales cibles thérapeutiques du venin étaient les Treg. Ces résultats indiquent que le venin diminue efficacement l'inflammation bronchique dans un modèle animal et que cet effet pourrait corréler avec les lymphocytes Treg, qui jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et la suppression de la fonction d'autres cellules T pour limiter la réponse immunitaire. Ces résultats suggèrent également que le venin d'abeille a une valeur thérapeutique potentielle pour le contrôle des réactions allergiques liées à l'asthme.

### **3.2.4. Rôle du venin sur l'activité cardiaque : une piste dans le traitement des arythmies cardiaques**

La terpiapin-Q est un peptide muté du venin d'abeille. Actuellement, ce peptide inhibe le canal potassique rénal Kir1.1b. Par l'intermédiaire de la modélisation informatique, Tamsyn A. Hilder et S. Chung (53) supposent un intérêt d'une seconde forme mutée de terpiapin-Q dans le traitement d'arythmie cardiaque. D'après leurs modélisations moléculaires, le changement de l'isoleucine en position 8 par une lysine ou une arginine permet l'inhibition des canaux Kir2.1. Ce canal cardiaque n'avait pas encore d'inhibiteur connu. De plus, le canal Kir2.1 peut être muté dans le syndrome d'Andersen. Ce syndrome provoque essentiellement des fibrillations auriculaires ainsi qu'un syndrome du QT court.

De plus, une étude menée au Caire (54) a observé le comportement cardiaque par traitement au venin d'abeille sur des cœurs de rats *in vivo* et *in vitro*. Il s'avère que le traitement à base de venin permet une meilleure contraction lors de la stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. De plus, la concentration en calcium dans les cœurs prélevés est augmentée. On peut supposer que celui-ci provient de la réserve du réticulum endoplasmique, qui est la réserve classique de calcium pour les cellules musculaires. En plus des canaux potassiques, il se pourrait que le venin contrôle d'autres canaux de types calcium comme les SERCA (55).

La modélisation informatique de la terpiapine ainsi que l'effet inotrope positif ouvrent des pistes pour de nouveaux traitements antiarythmiques.

### **3.2.5. Traitement des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrose.**

Le venin d'abeille est déjà utilisé dans certains pays dans le traitement des arthroses chez l'homme. Ces traitements humains sont expliqués dans la troisième partie. Ce paragraphe relate les résultats physiologiques de ce traitement et les mécanismes pharmacologiques induits par le venin, *via* des études sur des rats.

Tout d'abord, le traitement au venin d'abeille par injection sous-cutanée permet de modifier plusieurs paramètres physiologiques. Les œdèmes inflammatoires et l'infiltration

cellulaire au niveau des articulations sont diminués. De plus, le score de boiterie est également diminué. Ces résultats sont comparés avec un traitement de prednisolone *per os*, il n'y a pas de différence significative entre la prednisolone et le venin (56).

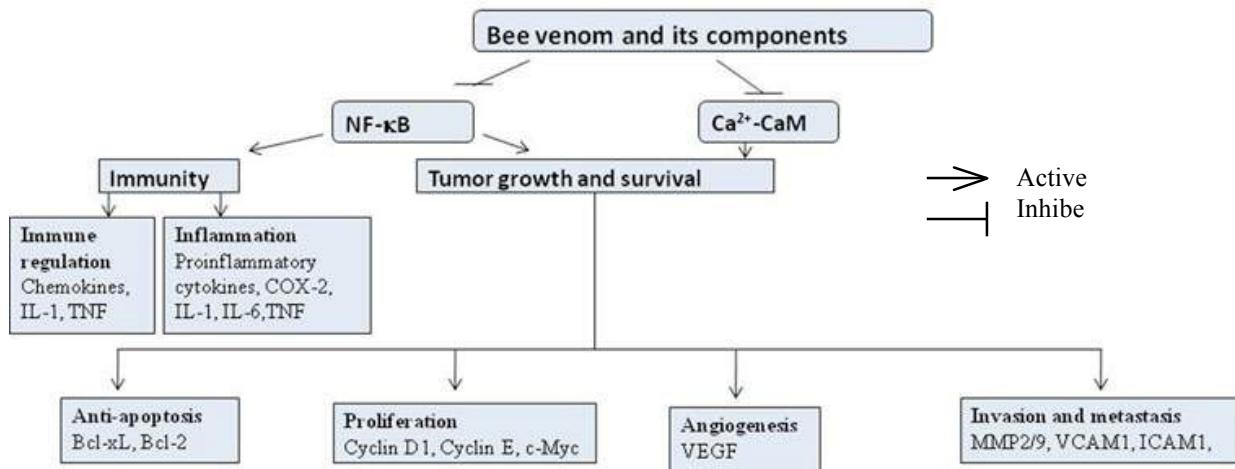
D'un point de vue pharmacologique, plusieurs explications sont proposées. La mellitine est présentée comme étant la principale molécule active du venin. En effet, elle présente une activité anti-inflammatoire et anti-arthrosique. De plus, le venin d'abeille a montré des effets anti-nociceptifs sur des douleurs inflammatoires, digestives et thermiques. Plusieurs suggestions sont proposées telles que l'activation des récepteurs opioïdes et  $\alpha_2$ -adrénergiques. L'activation de la voie sérotoninergique est aussi proposée (57).

### **3.2.6. Activité anticancéreuse**

La mellitine est la principale molécule à l'origine de l'activité anti-cancéreuse du venin. Plusieurs récepteurs sont impliqués. La mellitine stimule la protéine Gi, la protéine kinase C, l'adényle cyclase, la phospholipase C2 (PLC2) et la phospholipase D (PLD). A l'opposé, elle diminue l'affinité des protéines Gs avec le coe-enzyme GTP/GDP, ainsi que l'affinité du complexe Calmoduline- $\text{Ca}^{2+}$ . Elle diminue aussi l'activité de la protéine nuclear factor kappa B (NK- $\kappa$ B). La NK- $\kappa$ B est à l'origine d'un rétrocontrôle négatif de l'apoptose. De plus, en agissant sur la membrane plasmique, la mellitine induit un changement structural de la cellule. Elle permet la formation de pore et de vésicule, l'agrégation de protéines membranaires et la modification du potentiel membranaire (43).

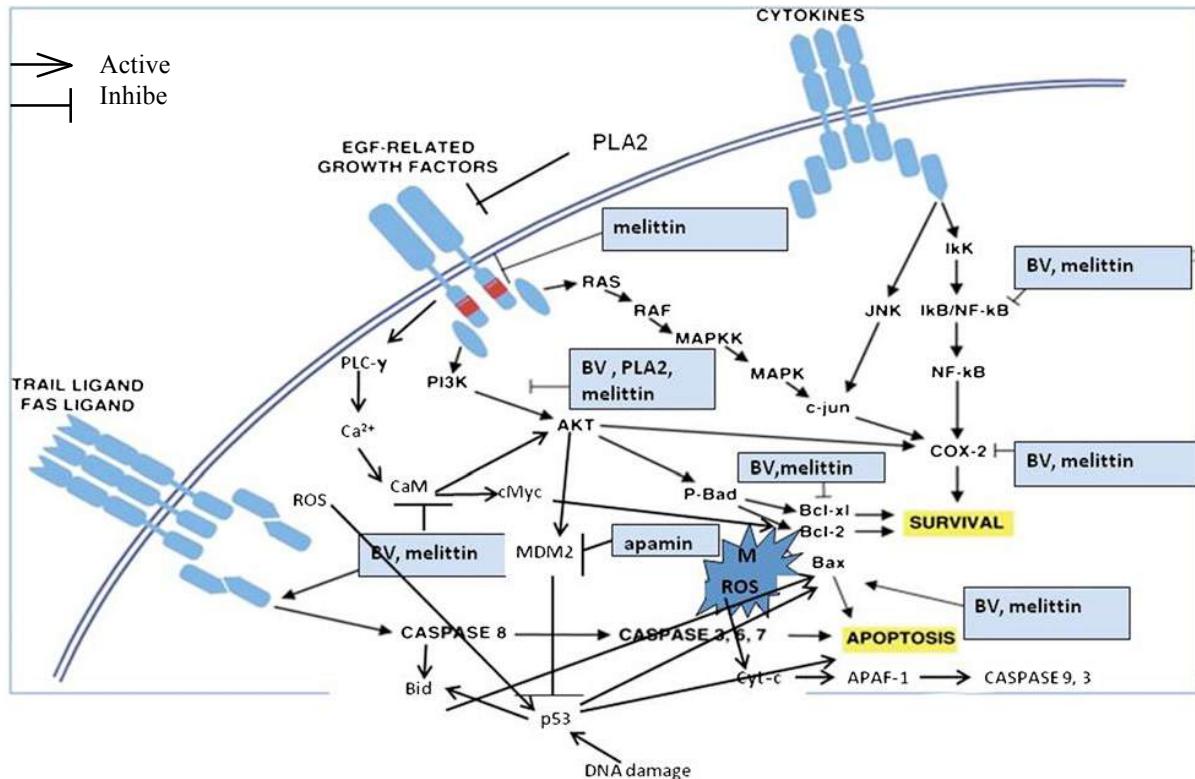
De part l'inhibition de NK- $\kappa$ B et du complexe Calmoduline- $\text{Ca}^{2+}$ , le venin d'abeille permet de diminuer d'une part la régulation immunitaire et l'inflammation et d'autre part, de stopper la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, l'invasion métastasique, ainsi que de stopper les mécanismes anti-apoptotiques. La Figure 19 résume l'enchaînement de ces propriétés.

**Figure 19 : Effet du venin d'abeille sur la calmoduline et NF-κB et ses conséquences sur l'immunité et la survie tumorale (43)**



La mellitine est la principale molécule permettant l'inhibition du NK-κB et du complexe calcium-calmoduline qui sont tous deux en amont de la chaîne de transduction. L'apamine et la phospholipase A2 ainsi que le totum du venin d'abeille ont une activité anti-cancéreuse. On peut, par exemple, détailler par la Figure 20 un mécanisme important dans la mort cellulaire : l'apoptose.

Figure 20 : Cible du venin d'abeille (BV) sur la transduction du signal apoptotique (43)



Récepteurs ou molécules mis en jeu dans les mécanismes cités : NK-κB : nuclear factor kappa B, COX : cyclo-oxygénase, Ca<sup>2+</sup>/CaM : complexe calcium-calmoduline, VCAM1 : vascular cell adhesion molecule, ICAM1 : inter-cellular adhesion molecule 1, HIF-1 : hypoxia-inducible factor 1, MMP : metalloproteinase.

A travers la Figure 20, on observe que le venin inhibe la survie cellulaire à plusieurs étapes du message (par exemple : inhibition du NK-κB et Bcl-xL). De plus, il active certains mécanismes permettant l'apoptose (par exemple : Bax).

On sait que dans de nombreux cancers, la prolifération cellulaire, les métastases, l'inhibition de l'apoptose et l'angiogenèse sont amplifiés. Le venin d'abeille, et surtout la mellitine, ouvre une piste importante pour des voies de traitements non encore explorées. Plusieurs études, *in vitro* et *in vivo*, ont montré un intérêt dans de nouvelles thérapies (43). Cependant, les cibles du venin se retrouvent à la fois dans les cellules cancéreuses et les cellules saines. Une autre voie de recherche intéressante pourrait être alors explorée : la micro ou nano-encapsulation de mellitine afin de cibler uniquement les cellules cancéreuses !

### 3.2.7. Propriété antibactérienne de la mellitine

Plusieurs études (58)(59)(60) ont montré l'efficacité de la mellitine comme antibiotique. Le mécanisme est commun, la mellitine aurait une action cytotoxique par la formation de pores au niveau des membranes plasmiques.

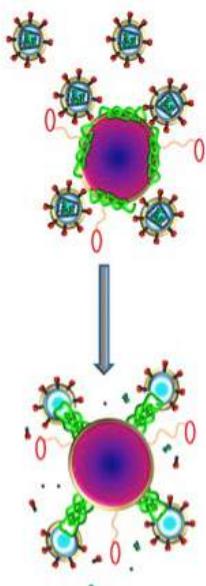
On peut citer une efficacité sur *Borrelia burgdorferi*, responsable de la maladie de Lyme (58). *In vitro*, la population et la motilité du spirochète diminuent considérablement après administration de mellitine dans le milieu.

Des études *in vivo* sur des souris ont montré une activité contre *Chlamydia trachomatis* et *Mycoplasma hominis* (responsables d'infections uro-génitales) (60). Un plasmide recombinant permettant l'expression du gène (GenBank n ° X02007) de la mellitine a permis de prévenir le développement de ces bactéries.

### 3.2.8. Une barrière chimique contre le VIH, en intra-vaginal

Des chercheurs de l'Université Washington de médecine de St. Louis ont développé un gel intra-vaginal anti-VIH (61), s'appuyant sur la mellitine et son activité sur les membranes plasmiques.

**Figure 21 : Mellitine sur sa nanoparticule en contact avec le VIH**



<http://news.wustl.edu/news/Pages/25061.aspx>

La mellitine déstabilise les membranes lipidiques. Il faut rappeler que le virus de l'immunodéficience humaine est un virus enveloppé. La mellitine a tout son intérêt dans ce cas. Cependant, elle est efficace sur la majorité des membranes lipidiques, donc elle s'attaque aussi aux cellules humaines. Le challenge des chercheurs est de mettre au point un médicament qui s'attaque uniquement à l'enveloppe du virus et épargne les cellules vaginales.

Pour cela, ils fixent la mellitine et des macromolécules sur la paroi des nanoparticules. De par leur taille, les macromolécules empêchent le contact direct entre mellitine et cellules. Le virus, étant petit, n'est pas repoussé par les macromolécules. Le contact mellitine/virus est réalisé. Sa membrane est déstabilisée et le contenu viral (instable sans membrane) est relargué (Figure 21) (62).

Ce médicament limiterait la propagation du virus dans des groupes de population à risque, mais surtout permettrait au couple dont un des partenaires est VIH-positif d'avoir des enfants.

Ces nanoparticules antivirales pourraient être administrées par une voie intraveineuse et ouvrent des perspectives à d'autres virus enveloppés tels que les virus de l'hépatite B et C.

### 3.3. Conclusion

Le venin d'abeille est un produit de la ruche un peu particulier par rapport aux autres. Sa composition se résume à la présence d'enzymes, de peptides et de neurotransmetteurs. Une des molécules phares, la mellitine, est à l'origine de nombreuses propriétés.

Le venin modifie la réponse inflammatoire par le biais de la régularisation de cytokines, en particulier reconnue pour l'arthrose. Cette modification de la réponse immunitaire est explorée dans les traitements anticancéreux, antiasthmatique. De plus la mellitine a des propriétés apoptose-like qui sont intéressantes dans les traitements antiparasitaires, antiviraux, antibactériens et anticancéreux. Une activité inhibitrice sur des récepteurs ioniques est explorée, en particulier pour les récepteurs cardiaques (53).

## 4. Le Pollen

### 4.1. La composition du pollen

Le pollen d'abeille est essentiellement vendu comme fortifiant, puisque très riche en protéine.



<http://www.bienfaits.fr/les-bienfaits-du-pollen.html>

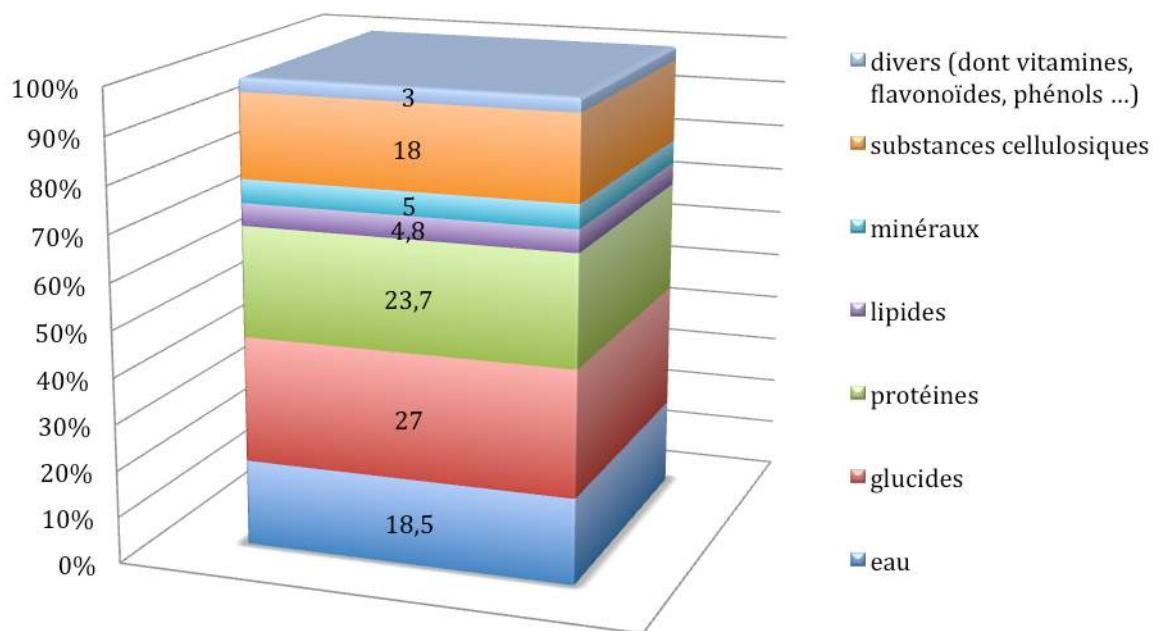
Il est en revanche extrêmement difficile d'établir la composition du pollen récolté par les abeilles. Sa composition varie énormément en fonction de plusieurs critères tels que la flore avoisinante et la saison.

Cependant, on retrouve une corrélation entre les compositions proposées, quelles soient scientifiquement prouvées, ou juste retrouvées sur des sites Internet ou livres de vulgarisation.

Une étude chinoise (63) a analysé plusieurs pollens d'abeille avec des prédominances monoflorales telles que le colza (*Brassica napus* ou *campestris*), la pastèque (*Citrullus lanatus*), les camélias (*Camellia japonica*), la camomille de chine (*Chrysanthemum indicum*), le sarrasin (*Fagopyrum esculentum*), le tournesol (*Helianthus annuus*), le coquelicot (*Papaver rhoeas*), le rosier rugueux (*Rosa rugosa*), la féverole (*Vicia faba*) ou le maïs (*Zea mays*). Certaines de ces espèces sont facilement cultivées dans nos régions européennes et en grande quantité.

En observant plusieurs études (63)(64)(65), on peut synthétiser la composition du pollen par le graphique suivant (Figure 22).

**Figure 22 : Composition simplifiée du pollen d'abeille**



Parmi les glucides (27%), on retrouve dans l'ordre : le fructose (17%), le glucose (13%) et le saccharose (6%). Le tréhalose, l'isomaltose, le maltose, le raffinose, l'érlose, le mélitzite sont retrouvés mais en faibles quantités.

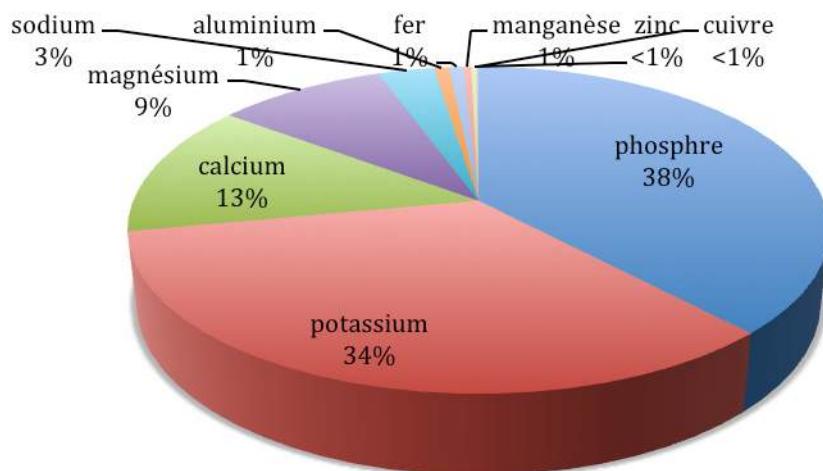
On retrouve les huit acides aminés essentiels : thréonine, valine, méthionine, isoleucine, leucine, phénylalanine, lysine et tryptophane. Il y a aussi d'autres acides aminés non essentiels. La répartition est plutôt homogène avec un peu plus d'1g pour 100g de pollen sec pour chaque acide aminé.

Des enzymes sont également présentes dans le pollen. On retrouve : amylases, diastases, pectases, oxydoréductases, transférases et hydrolases.

Pour les lipides, les acides gras saturés ont des chaînes de 8 à 22 carbones. Pour les acides gras insaturés, il est détecté uniquement l'acide palmitoléique C16:1, l'acide oléique C18:1, l'acide linoléique C18:2, et l'acide linolénique C18:3. La prédominance revient à l'acide linolénique C18:3 (25.1%), l'acide palmitique C16:0 (19.6%) et l'acide oléique C18:1 (17.3%). D'autres substances lipidiques sont présentes telles que la cire mais en quantité moindre.

La composition minérale est variée. Exprimés en mg/kg de pollen sec, les principaux éléments sont le phosphore (P) : 5946 ; le potassium (K) : 5324 ; le calcium (Ca) : 2068 ; le magnésium (Mg) : 1449 ; le sodium (Na) : 483,4 ; l'aluminium (Al) : 129,3 ; le fer (Fe) : 119,3 ; le manganèse (Mn) : 70,23 ; le zinc (Zn) : 45,10 ; et le cuivre (Cu) : 17,35.

**Figure 23 : Composition minérale du pollen d'abeille**



Des vitamines sont présentes dans le pollen. Les vitamines B sont les plus représentées avec les vitamines B1 (9,2 mg/g), B2 (riboflavine) (18,5 mg/g) et B6 (5,0 mg/g). La présence de vitamine C entre 7 et 15 mg/g est aussi notée. De plus, le pollen contient environ 10 mg/g de bétacarotène, précurseur de la vitamine A, et d'importantes traces de vitamines E et B12.

De plus, on retrouve des molécules plus spécifiques tels que des composés phénoliques, de 18 à 32 mg/g (équivalent d'acide gallique) de pollen et des flavonoïdes, de 3,7 à 10 mg/g (équivalent catéchine) de pollen (66).

On peut retrouver de nombreux polluants dans le pollen, dont des pesticides. Dans une étude de l'INRA de 2005 (67), 61% des pollens ont des traces de pesticides avec en moyenne 0,50 mg/kg.

## 4.2. Les propriétés du pollen

### 4.2.1. Intérêt nutritionnel

La valeur nutritionnelle du pollen est d'environ 400kcal/100g. Une cuillère à soupe contient entre 12 et 15g de pollen. Il est souvent recommandé d'en prendre 3 par jour ce qui apporte entre 144 et 180kcal/j.

L'Annexe 7 détaille la composition et la valeur nutritionnelle de quatre pollens mono-floraux (68). On observe que le pollen est un très bon complément alimentaire puisqu'il permet une très bonne complémentation en fibres, en vitamines B, C et E, en minéraux et en acides aminés essentiels (68).

### 4.2.2. Complément alimentaire pour gestation dans le modèle animal

La complémentation par le pollen chez des rates gestantes (69), *versus placebo*, a permis d'observer une augmentation du poids corporel des nouveaux nés ainsi qu'une diminution de la mortalité infantile. Il n'y a pas de malformations osseuses ou viscérales observées chez les fœtus. De plus, les mères ont vu leurs taux d'hémoglobine, protéine totale, fer sérique et albumine augmenter de manière significative.

Au vue de ces données, le pollen pourrait être envisagé dans la complémentation nutritionnelle des femmes enceintes.

### 4.2.3. Influence sur la sécrétion hormonale des ovaires

L'administration régulière de pollen de colza (*Brassica campestris*) sur des cultures d'ovaires de rates (70) a mis en évidence une modification des sécrétions hormonales. L'hormone de croissance IGF-1 est diminuée tandis que les hormones œstradiol et progestérone sont augmentées.

De plus, le pollen augmente l'expression des marqueurs anti-apoptotiques Bcl-2, ainsi que des marqueurs pro-apoptotiques Bax et la caspase-3. Plusieurs hypothèses sont possibles. La dominante pro-apoptotique serait due à l'augmentation de la progestérone ou à la diminution de l'IGF-1. L'augmentation de Bax simultanément avec Bcl-2 est paradoxale, puisque Bcl-2 peut inhiber l'expression de Bax. L'augmentation de ces 2 marqueurs semblerait alors avoir deux origines différentes dans ce cas.

Cette étude ouvre des pistes dans les domaines de la gynécologie, de la fécondation, de l'ostéoporose, de la cancérologie ... Il faut retenir que le pollen est un régulateur de la fonction ovarienne.

#### **4.2.4. Propriétés anticancéreuses**

##### **4.2.4.1. Propriétés antigénotoxiques**

Une expérience sur *Saccharomyces cerevisiae* (66) a permis de mettre en évidence des propriétés anti-génotoxiques du pollen. En effet, *Saccharomyces cerevisiae* dans un premier temps a subi un traitement de l'agent mutagène méthanesulfonate d'éthyle (EMS). En traitant cette levure par un extrait méthalonique de pollen, il s'est avéré que le taux de mutation a considérablement diminué et a permis une survie de 65% des *S. cerevisiae*.

##### **4.2.4.2. Traitement dans le cancer de la prostate**

Le pouvoir apoptotique retrouvé dans le paragraphe précédent a été étudié contre le cancer de la prostate (71). Les extraits chloroformiques de pollen de colza (*Brassica campestris*) ont une activité cytotoxique *in vitro* sur des cellules prostatiques cancéreuses. Cette activité est de type apoptose-like et réalisée par la caspase-3.

De plus, dans une étude plus ancienne (72), un extrait, cette fois-ci aqueux, permet une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses. Il est composé essentiellement d'un acide hydroxamique : le 2,4-dihydroxy-2H-1,4-benzoxazine-3(4H)-one (DIBOA). La principale propriété des acides hydroxamiques est d'être chélateur, raison qui pourrait être à l'origine de l'activité anticancéreuse.

Il est possible d'observer l'activité anti-cancéreuse sur des extraits de polarité différente (chloroforme, eau). Le pollen est donc potentiellement riche en métabolites secondaires de natures variées, ce qui augmente les pistes pour la recherche.

#### **4.2.4.3. Traitement dans le cancer du colon**

Le pollen est actif sur le cancer du colon humain *in vitro* (73) et particulièrement le pollen d'abeille monofloral de rosier du Japon (*Rosa rugosa*) qui inhibe la prolifération des cellules cancéreuses du colon.

Il s'avère que les polysaccharides sont à l'origine de cette propriété. La fraction de polysaccharides de ce pollen est composée de galactose (21,4%), d'arabinose (47,9%), de rhamnose (3,4%), d'acide galacturonique (12,1%), de glucose (11,6%), de mannose (2,6%) et d'acide glucuronique (1,0%). Ce totum est plus efficace que des combinaisons de ces saccharides. Cela explique que les polysaccharides fonctionnent en synergie sur les cellules cancéreuses.

On remarque pour ce pollen que la proportion des glucides varie beaucoup par rapport à la composition moyenne du pollen. Cela montre la grande variabilité de la composition en fonction de l'origine botanique.

#### **4.2.5. Activité anti-inflammatoire**

Le pollen inhibe la peroxydation lipidique, les cyclo-oxygénases (74), les lipoxygénases et la hyaluronidase (66). Il diminue aussi la perméabilité capillaire (66). Cela a pour conséquence de diminuer le processus inflammatoire.

#### **4.2.6. Activité antibiotique et antifongique**

Plusieurs études ont démontré l'activité antimicrobienne du pollen (66)(75). Les espèces suivantes ont été testées : *Listeria monocytogenes* (CCM 4699), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 1960, ATCC 15442, ESA 22), *Staphylococcus aureus* (CCM 3953, ATCC 6538, ESA 159), *Salmonella enterica* (CCM 4420), *Escherichia coli* (ATCC 25922, ESA37), *Candida glabrata* (ATCC 66032, ESA 123). Les antibiogrammes de pollen ont été comparés avec un antibiogramme de gentamicine. Dans le cas des *Candida*, le contrôle a été fait avec du fluconazole.

Le pollen est efficace sur toutes les espèces testées, mais de manière variable. Les deux études s'accordent pour dire que le pollen est le plus efficace sur les *Staphylococcus aureus*. L'action sur les autres espèces est équivalente hormis pour *Escherichia coli* qui présente le plus de résistance.

#### **4.2.7. Propriété antioxydante**

Les traitements antioxydants attirent l'attention depuis plusieurs années. En effet, la diminution de la qualité de la vie occidentale due à la pollution, la mauvaise alimentation ... alerte les esprits. La conséquence pour l'organisme est un stress oxydatif. Il est démontré que ce stress entraîne la formation de radicaux libres. Ces radicaux sont très réactifs et sont à l'origine de mutations génétiques. Cependant, en raison d'un retard entre le stress et ses conséquences, il est difficile d'évaluer l'impact des traitements antioxydants.

Comme d'autres produits, le pollen est proposé comme antioxydant. Plusieurs études le démontrent *in vitro* ou *in vivo* (66)(76)(77), l'activité des catalases, superoxyde dismutases, glutathion-S-transférases est augmentée par le pollen. Ce sont les principales enzymes diminuant la formation des radicaux libres. Dans le même temps, les espèces radicalaires  $\text{NO}^\bullet$  et  $\text{O}_2^{\bullet-}$  diminuent (74). En pisciculture (78), le pollen est préconisé contre le stress oxydatif des poissons provoqué par la mauvaise qualité de l'eau.

Une étude sur plusieurs pollens de Slovaquie a classé le pouvoir antioxydant de trois pollens monofloraux (75). Dans l'ordre décroissant, on retrouve le pollen de colza (*Brassica napus*), puis du pavot (*Papaver somniferum*) et celui du tournesol (*Helianthus annuus*). Ces trois espèces sont également cultivées en France.

La propriété antioxydante du pollen est due essentiellement à la présence de phénols et de flavonoïdes.

#### **4.2.8. Propriété hépatoprotectrice**

Une étude *in vivo* sur des rats a comparé le pollen de châtaignier avec la silibinine (molécule retrouvée dans le chardon-Marie *Silybum marianum*) (79). Les rats ont subi une intoxication hépatique au tétrachlorométhane. Puis, ils ont eu en prise quotidienne pendant 7 jours un traitement à base de pollen de châtaignier ou de silibinine ou d'un placebo. La surveillance hépatique s'est faite par suivi de l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et d'examen histopathologique.

L'Annexe 8 illustre en image l'histopathologie. On observe le maintien des hépatocytes normaux avec le traitement par pollen. Le pollen de châtaignier et la silibinine permettent d'inverser les effets du  $\text{CCl}_4$ . Cependant, la silibinine induit des diarrhées et une perte de

poids chez les rats, tandis qu'il n'y a pas d'effets secondaires mentionnés pour le pollen. La silibinine fait partie de la composition de la spécialité Legalon®. Les effets indésirables de la silibinine mentionnés dans cette étude corrèlent bien avec la monographie du Legalon® (39).

Le pollen d'abeille monofloral de châtaignier est une très bonne piste à l'alternative de la silibinine et des traitements des pathologies hépatocellulaires, tout en ayant moins d'effets secondaires que le Legalon®.

#### **4.2.9. Activité IMAO, intérêt comme antidépresseur ?**

Une étude préliminaire menée par des chercheurs turcs (38) a mis en évidence une activité inhibitrice de la mono-amine oxydase (IMAO) de plusieurs produits de la ruche dont le pollen de châtaignier.

Le pollen présente une importante activité IMAO. Cependant, l'étude ne précise pas la sélectivité des MAO. L'étude est une expérimentation *in vitro*. Il est indiqué que la propolis est un IMAO plus puissant que le pollen ou le miel. Le pollen pourrait alors peut-être être conseillé au comptoir sur des terrains à tendance dépressive.

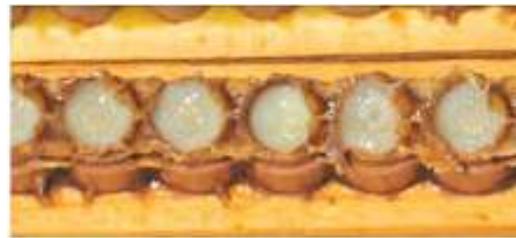
### **4.3. Conclusion**

Le pollen est un « incroyable » complément alimentaire. Il contient la majorité des nutriments nécessaires à l'organisme. Il est riche en glucides, en protéines et en acides aminés dont les huit essentiels. Il contient des fibres, des lipides, des minéraux et de nombreuses vitamines.

De par sa composition en flavonoïdes, il faut retenir que le pollen est un bon antioxydant. Des recherches le présentent également comme anti-inflammatoire, antibactérien et antifongique. Grâce aux propriétés antioxydantes, le pollen fait l'objet de recherche en cancérologie, mais aussi comme hépatoprotecteur.

## 5. La gelée royale

### 5.1. La composition de la gelée royale



<http://www.miel-lerucherdelours.fr/fr/18-gelee-royale>

La gelée royale est théoriquement riche en éléments nutritifs, d'où son intérêt pour la reine et les futures reines. Cet intérêt est dû à une composition variée, mais aussi à la présence de molécules spécifiques de la gelée royale.

Le Tableau 13 propose une composition qualitative et quantitative de la gelée royale (80) :

Tableau 13 : Composition qualitative et quantitative de la gelée royale (80)

Composés	Proportion
<b>Eau</b>	57 – 70 %
<b>Protéines :</b>	9 – 18 %
<b>MRJP 1 (Major Royal Jelly Protein) =</b>	48 %
<b>apalbumine 1</b>	ND
<b>MRJP 2, 3, 4, 5</b>	
<b>Acides aminés :</b>	en mg/g de gelée royale
<b>Proline</b>	2,4 – 5,4
<b>Lysine</b>	0,6 – 2,2
<b>Glutamate</b>	0,5 – 0,9
<b>β-alanine</b>	0,3 – 0,5
<b>Phénylalanine</b>	0,2 – 0,6
<b>Aspartate</b>	0,2 – 0,5
<b>Sérine</b>	0,1 – 0,3
<b>Autres acides aminés</b>	traces
<b>Peptides :</b>	ND
<b>Apisimine</b>	
<b>Royalisine</b>	
<b>Jelleines I, II, III, IV</b>	
<b>Glucides :</b>	6,9 – 16 %
<b>Glucose</b>	3,7 – 8,2 %
<b>Fructose</b>	2,3 – 6,9 %
<b>Saccharose</b>	0,1 – 2,1 %
<b>Maltose</b>	0 – 0,6 %
<b>Autres</b>	

Composés	Proportion
<b>Lipides :</b>	4 – 8 %
Acide 10-hydroxy- décenoïque (10-HDA)	50 %
Acide 8-hydroxyoctanoïque (8-HOAA)	
Acide 3-hydroxydécanoïque (3-HDAA)	
Isomère dextrogyre de l'acide 3,10-Dihydroxydecanoïque	
Acide 9-oxodécène-2-oïque (9-ODA)	
Acide 9-hydroxy- décenoïque (9-HDA)	
<b>24-méthylènecholestérol</b>	
<b>Stérols :</b>	ND
<b>Cholestérol</b>	
<b>Stigmastérol</b>	
<b>Testostérone</b>	
<b>Vitamines :</b>	en mg/g de gelée royale
<b>B1 (thiamine)</b>	1,5 – 7,4
<b>B2 (riboflavine)</b>	5 – 25
<b>B3 ou PP (acide nicotinique)</b>	91 – 149
<b>B5 (acide pantothénique)</b>	65 – 200
<b>B6 (pyridoxine)</b>	2,2 – 10,2
<b>B7 (inositol)</b>	78 – 150
<b>B8 ou H (biotine)</b>	0,9 – 3,7
<b>B9 (acide folique)</b>	0,16 – 0,5
<b>B12 (cyanocobalamine)</b>	ND
<b>C</b>	ND
<b>Bioptérine</b>	ND
<b>Neuromédiateur :</b>	en mg/g de gelée royale
<b>Acétylcholine</b>	467 - 1113
<b>Sels minéraux :</b>	1 – 2 %
<b>Potassium, sodium, calcium, phosphore magnésium, fer, zinc, soufre, cobalt, chromium, bismuth, cuivre, or, manganèse, silicium, nickel</b>	

ND : non disponible

Au sein de la ruche, il existe différents types de gelée royale. La composition varie en fonction de sa destination.

Il faut retenir que la gelée royale est riche en « Protéine Majeure de la Gelée Royale » (MRJP), en acide 10-hydroxy-décenoïque (10-HDA) et en vitamines, principalement les B3, B5 et B7. Les MRJP et la 10-HDA sont les plus intéressantes dans la recherche scientifique. Plusieurs équipes de chercheurs travaillent sur leurs propriétés.

Il faut noter que le 10-HDA est retrouvé uniquement dans la gelée royale. Aucun autre être vivant (animal, végétal ou fongique) n'en contient.

## 5.2. Les propriétés de la gelée royale

Il a été démontré que la gelée royale a de nombreuses propriétés pharmacologiques : anti-tumoral, antibactérien, antihypercholestérolémiant, antiallergique, anti-inflammatoire et des propriétés immunomodulatrices (81).

### 5.2.1. Propriétés de l'acide 10-hydroxy-décenoïque (10-HDA)

Figure 24 : Structure chimique de l'acide 10-hydroxy-décenoïque



- Activité sur le système nerveux

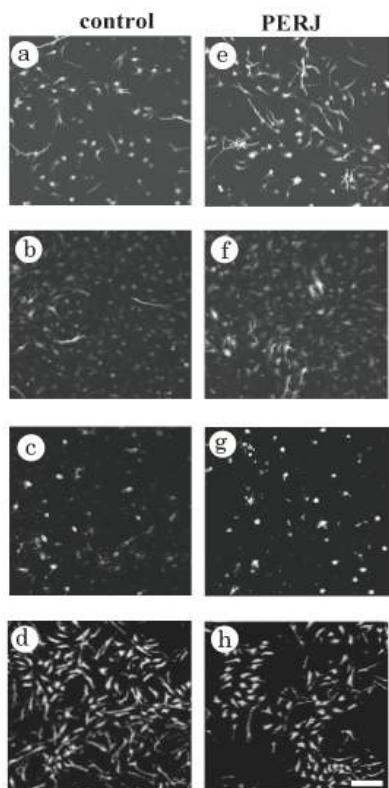
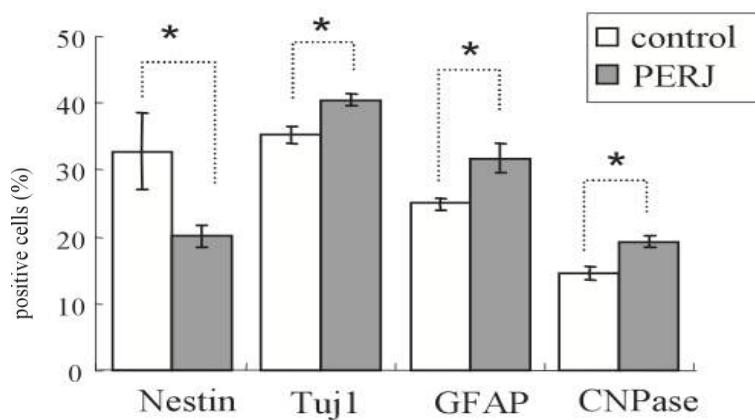


Figure 26 : Photo des cultures cellulaires témoins et celles traitées par la gelée royale

Légende : control : témoin.  
PERJ : PBS-extract of Royal Jelly. a et e : neurone. b et f : astrocytes. c et g : oligodendrocytes. d et h : cellules indifférenciées.

Une étude a été réalisée par Hattori (2009) sur des cellules neuronales d'embryon de rat (82). Le 10-HDA entraîne une augmentation de la cascade Ras/MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) et de la protéine kinase A sur des cellules *in vitro*. L'activation de la cascade se fait par la phosphorylation de ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1 ou 2) et de CREB

Figure 25 : Evolution de la population cellulaire au bout de 5 jours



Légende : control : témoin. PERJ : PBS-extract or Royal Jelly.

Nestin : cellules indifférenciées. Tuj1 : neurones. GFAP : astrocytes. CNPase : oligodendrocytes.

(C-AMP Response Element-binding protein). Ces cascades ont un rôle important dans la transcription génétique.

Par cette induction, l'étude montre une augmentation, sur 5 jours, de la concentration en neurones, astrocytes, et oligodendrocytes. A l'inverse, les cellules indifférenciées diminuent (Figure 25 et Figure 26). Par cette étude, il est démontré que la gelée royale intervient dans la différenciation cellulaire au niveau du système nerveux central.

De plus, le 10-HDA est un acide gras insaturé qui a une activité similaire au BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor, facteur neurotrophique issu du cerveau) (82). Il développe l'activité des neurones. Le BDNF a un rôle important dans le maintien des capacités neuronales et en particulier sur la mémoire à long terme.

Grâce aux propriétés du 10-HDA, on suppose que la gelée royale peut intervenir dans l'équilibre du système nerveux central. Il n'existe pas encore d'études *in vivo* chez l'animal. Cependant la gelée royale semble avoir un intérêt dans les maladies types Alzheimer ou Parkinson.

Le 10-HDA exerce d'autres activités au niveau cérébral. Chez l'abeille, il participe à la différenciation phénotypique entre les futures reines et les futures ouvrières. Le 10-HDA isolé ainsi que la gelée royale inhibent l'histone déacétylase (83). On sait que les réactions d'acétylation et de déacétylation interviennent dans l'expression génétique. Le 10-HDA et la gelée royale ont un rôle dans l'épissage génétique chez les larves d'abeilles.

- Activité anti-tumorale

L'activité anti-tumorale de la gelée royale par l'intermédiaire du 10-HDA est essentiellement due à une inhibition de l'angiogenèse. Le 10-HDA inhibe l'induction du VEGF (Vascular endothelial growth factor = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Le mécanisme est encore inconnu. Cependant une étude *in vitro* sur des endothéliums ombilicaux humains a permis d'observer une diminution de l'angiogenèse (84). Cette propriété est recherchée dans le traitement des cancers, puisque de nombreux cancers induisent une angiogenèse, *via* le VEGF, pour permettre leur croissance et la migration des métastases.

### **5.2.2. Propriétés de la Royalisine**

La royalactine ou royalisine est une protéine de 57 kDa présente dans la gelée royale. M. Kamakura a observé qu'elle jouait un rôle dans la différenciation reine/ouvrière au profit des reines (85). Son expérimentation est réalisée sur des abeilles (*Apis mellifera*) et aussi sur des drosophiles (*Drosophila melanogaster*). Pour les deux espèces, les mêmes résultats sont observés : une augmentation de la taille corporelle, un développement ovarien et une diminution du temps de croissance. Ces résultats seraient expliqués par une liaison au EGFr (Epidermal Growth Factor receptor).

Il faut rappeler que quelques anti-corps monoclonaux anti-récepteur à l'EGF (cétuximab, matuzumab) sont prescrits dans des cancers. De par son action sur l'EGFr, la royalactine pourrait permettre aux chercheurs d'en savoir plus sur les mécanismes induisant les cancers.

La royalisine a une activité antibactérienne contre *Paenibacillus larvae larvae* (86). Cette bactérie est responsable de la loque américaine qui contamine les larves d'abeille. *Paenibacillus larvae larvae* est une bactérie Gram positif. La royalisine est aussi à l'origine d'une activité antibiotique à l'encontre d'autres bactéries Gram positif comme *Bacillus subtilis* et *Micrococcus flavus* ainsi que *Staphylococcus aureus* (87). La royalisine perturbe le fonctionnement des membranes cellulaires. Cette activité n'est pas observée pour les bactéries gram négatif.

### **5.2.3. La croissance fœtale augmentée dans un modèle animal**

D'après l'observation, l'alimentation à base de gelée royale permet aux futures reines d'être morphologiquement plus imposantes que les ouvrières. Il s'avère que ce modèle est valable aussi chez d'autres animaux : une étude (88) menée chez la poule a permis d'observer des résultats similaires. L'expérience consistait à injecter différentes préparations *in ovo*. Les lots ont reçu de la gelée royale pure, de la gelée royale avec antibiotique, une solution de gelée royale filtrée, une solution saline avec antibiotiques, un groupe témoin ne recevant aucune injection. Dans les mesures observées, il s'avère que la gelée royale a provoqué une baisse du taux d'éclosion. En revanche, elle a permis une augmentation du poids corporel, du cœur, du foie ainsi qu'une augmentation du taux d'hormones gonadotrophines FSH et LH comparativement au groupe témoin. La gelée royale augmente donc la corpulence générale et le taux de LH et de FSH. Cependant, l'augmentation de croissance est à relativiser puisque le

taux de natalité ou d'éclosion est diminué. De plus, l'étude n'évalue pas l'impact de l'augmentation des hormones sur le fonctionnement physiologique. Des paramètres restent à explorer mais on s'aperçoit nettement que la gelée royale a un impact sur la croissance fœtale.

#### **5.2.4. Amélioration de l'ostéoporose dans un modèle animal**

La gelée royale est une piste dans le maintien du capital osseux lors de l'ostéoporose. En effet, lors d'une expérience sur le rat (89), l'administration de gelée royale maintient la densité métrique osseuse (DMO). L'ovariectomie a permis d'induire une ostéoporose par diminution du taux d'œstrogène. La prise quotidienne de gelée royale s'est ensuite faite sur 12 semaines après l'opération et par voie orale. La gelée royale est d'origine turque proche de la mer de Marmara. Cela a permis une diminution très faible de la DMO par rapport aux rates qui ont subi l'ovariectomie sans avoir de traitement à base de gelée royale. Pour autant, le groupe qui a pris de la gelée royale a vu sa DMO diminuer par rapport à celle du groupe témoin, sans ovariectomie, dont la DMO est restée stable. Dans cette expérience, la gelée royale a permis de ralentir les symptômes de l'ostéoporose. De plus, les DMO de la tête du fémur et des lombaires ont été mesurées. Il est observé que la diminution de la DMO est moins rapide pour le fémur. La gelée royale est donc plus efficace dans l'ostéoporose fémorale. Aucune étude clinique n'a encore été menée sur le sujet et il reste à déterminer l'origine de cette activité. Est-ce au niveau hormonal ou directement sur les cellules osseuses et le remodelage ?

#### **5.2.5. Amélioration de la protection cutanée**

Il a été vu précédemment que la gelée royale comprend le 10-HDA, un acide gras retrouvé uniquement dans la gelée royale.

Ce 10-HDA a aussi des propriétés au niveau cutané (90). En effet, lors de cultures cellulaires de kératinocytes humains traités par de la 10-HDA, il a été observé une augmentation de la concentration d'involucrine, de la transglutaminase et de la filaggrine.

La transglutaminase et l'involucrine sont, respectivement, une enzyme et une protéine impliquées dans la différenciation des kératinocytes. Elles participent à l'évolution des kératinocytes en cornéocytes et par la même favorisent leur migration vers le *stratum corneum*. La filaggrine, quant à elle, induit l'agrégation des filaments de kératine qui vont

ainsi s'organiser en un réseau pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes. Par la suite, la filaggrine est lysée en acides aminés polaires, en acide urocanique (UCA) et en acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui sont des constituants des « facteurs hydratants naturels » (Natural Moisturizing Factor = NMF)(91).

De plus, le 10-HDA diminue le vieillissement cutané (92) en protégeant les cellules des UV-A. Dans un modèle de culture cellulaire de fibroblastes auxquels il a été induit un rayonnement d'UV-A, il a été observé une diminution de la sénescence cellulaire et une diminution de la formation de radicaux libres (reactive oxygen species = ROS). Le 10-HDA a permis aussi la diminution du taux d'ARNm des MMP-1 et MMP-3 qui sont deux métalloprotéinases matricielles. Elles sont à l'origine du remodelage matriciel essentiellement de type dégradation. Elles interviennent dans de nombreux processus dont la cicatrisation, mais doivent impérativement être bien régulées. En revanche, les UV-A ont tendance à augmenter leur expression, ce qui participe au vieillissement cutané. Le 10-HDA a permis d'accroître la synthèse de collagène (93)(94) par induction du TGF-  $\beta_1$  (Transforming Growth Factor = facteur de croissance de transformation).

En plus de la protection aux UV-A, la gelée royale limite aussi le vieillissement cutané face aux irradiations aux UV-B (93). Des résultats similaires vis-à-vis des irradiations ont été observés aux UV-A et B. La gelée royale permet essentiellement d'induire la synthèse de collagène.

Toujours sur les fibroblastes, la gelée royale permet une meilleure motilité de ceux-ci lors du processus de cicatrisation (95). L'article mentionne essentiellement l'activité du 10-HDA, de la royalisine et de l'apisine. Cette augmentation de la motilité est dose dépendante et est plus efficace en début de cicatrisation.

La gelée royale possède des propriétés sur la synthèse de la mélanine. Dans un modèle *in vivo* de mélanocytes, des chercheurs ont observé une diminution de la synthèse et de l'expression d'une tyrosine impliquée dans la synthèse de la mélanine, entraînant par conséquent la diminution de la mélanine (96). Cette découverte ouvre une piste dans la dépigmentation ou le blanchiment de la peau en cosmétique.

### 5.2.6. Intérêt dans la maladie de Basedow

La maladie de Basedow est une hyperthyroïdie. Cette forme qui représente 60% des hyperthyroïdies est une maladie auto-immune et produit des anticorps antirécepteurs de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) positifs. Ces anticorps copient les effets de la TSH et stimulent en permanence la thyroïde (39). Cette maladie serait due à un désordre de la production des cytokines. Les symptômes sont : goitre diffus, asthénie, thermophobie, perte de poids avec appétit conservé, voire augmenté, palpitations, tachycardie, tremblements, nervosité. Il y a aussi une atteinte oculaire (ophtalmopathie basedowienne) et cutanée. L'ophtalmopathie basedowienne se distingue par une exophthalmie bilatérale (les yeux sortent de leur orbite), avec la présence d'œdème, d'inflammation et de douleur. Les symptômes cutanés sont essentiellement un myxoedème prétilial.

Le traitement de la maladie de Basedow est établi en trouvant un équilibre entre des antithyroïdiens de synthèse (carbimazole, thiamazole ou propylthiouracile *per os*) et la lévothyroxine pour compenser une hypothyroïdie. Les dosages sont surveillés et modifiés régulièrement jusqu'à obtention d'une euthyroïdie et si possible un arrêt des antithyroïdiens de synthèse (39).

Cihangir Erem *et al* (81) se sont penchés sur les effets de la gelée royale dans la maladie de Basedow. Sur des cultures cellulaires de lymphocytes de patients atteints par cette maladie, la gelée royale a permis de diminuer le TNF- $\alpha$ , d'augmenter l'IFN- $\gamma$ . Le ratio des cytokines Th1/Th2 a été modifié en faveur des cytokines des lymphocytes Th1. Par conséquent, la gelée royale peut être efficace comme agent immunomodulateur dans la maladie de Basedow.

### 5.2.7. Activité sur la réponse immunitaire et l'inflammation

Comme vu dans le paragraphe précédent, il s'avère que la gelée royale est un immunomodulateur. Cette propriété est due à la protéine MRJP 3. Sur des études *in vitro*, celle-ci diminue la production de l'IL-4, IL-2 et IFN- $\gamma$  des lymphocytes T (97). Ces cytokines interviennent dans l'immunité allergique ainsi que dans le processus inflammatoire.

Remarque : en comparant les deux derniers paragraphes, l'IFN- $\gamma$  est augmenté pour la maladie de Basedow et diminué pour l'immunité. Ceci est un exemple du problème de la

concordance de certains résultats. On ne peut déterminer la variation de L'IFN- $\gamma$ , mais on observe que la gelée royale influence sa concentration.

Une étude *in vivo* sur des rats (98) a montré une modification de l'inflammation induite par la gelée royale. Une colite a été induite chez les rats, puis traitée par la gelée royale. Il y a une diminution de la prolifération des cellules T CD3+ et CD45+. Celles-ci sont augmentées lors de la colite. L'effet de la gelée royale ne cible que ces cellules. Les lymphocytes T CD5 et les macrophages CD68 n'ont pas eu de modifications.

La recherche doit encore avancer pour s'assurer de l'intérêt de la gelée royale dans l'immunité. On peut retenir néanmoins que la gelée royale influence le système immunitaire.

### **5.2.8. Propriété antioxydante**

La gelée royale a montré son activité antioxydante dans plusieurs domaines sur les animaux. Lors de cancers, elle diminue le stress oxydatif provoqué par les irradiations (99). Elle diminue le stress oxydatif induit par le méthotrexate (100). Elle prévient de l'apoptose dans certains tissus lésés comme les neurones (101). De plus, dans l'atteinte hépatique médicamenteuse avec le paracétamol, la gelée royale permet de limiter l'insuffisance hépatique. La gelée royale est un hépatoprotecteur (102)(103). Ces thérapies sont instaurées chez l'animal sur de longues durées. Pour la plupart, elles interviennent dans un cadre de prévention, et peu en curatif, ce qui revient au problème de l'évaluation des conséquences du stress oxydatif. Il semble donc intéressant de le prévenir par une complémentation à base de gelée royale.

### **5.2.9. Une piste dans la polyarthrite rhumatoïde**

Un des paramètres de la polyarthrite rhumatoïde est de produire des métalloprotéases matricielles (MMPs). Ces protéases participent à la destruction des articulations. L'étude de Xin-Yu Yang *et al.* (102) observe l'activité du 10-HDA sur les MMP-1 et MMP-3 *in vitro*.

L'expression des gènes MMP-1 et MMP-3 a été diminuée. Pour les protéines pro-inflammatoires NF- $\kappa$ B et AP-1, le 10-HDA a inhibé uniquement l'activité du AP-1. L'équipe a observé aussi l'effet du 10-HDA sur l'activité des Mitogen-activated protein (MAP) kinases ERK, p38 et JNK. Les MAP kinases interviennent dans le processus inflammatoire. Le 10-HDA inhibe uniquement la MAP kinase p38.

La gelée royale et le 10-HDA participent donc à la régulation du processus inflammatoire. Cela ouvre des pistes intéressantes pour la polyarthrite rhumatoïde mais aussi pour d'autres maladies inflammatoires.

### 5.3. Conclusion

La particularité de la gelée royale est la présence des apalbumeins (MRJP), de royalisine, d'acide 10-hydroxy-décénoïque. Comme le pollen, la gelée royale est un bon complément alimentaire par la présence de vitamines, d'acides aminés, de glucides, de lipides et de minéraux.

Les propriétés de la gelée sont dues essentiellement à la présence des composés majoritaires précités. Ces molécules sont à l'origine du développement cérébral et de l'organisme dans les modèles animaux. Des propriétés antioxydantes et une influence sur le système immunitaire lui sont accordées. Une activité sur les métalloprotéases matricielles MMP et sur des facteurs de croissance comme l'EGF et VEGF est observée, ce qui peut expliquer le développement des larves des futures reines.

## 6. Le miel



### 6.1. La composition du miel

<http://mapausebeaute.monipag.com/2013/09/15/diy-masques-visage/>

#### 6.1.1. Composition générale

C'est pour la composition du miel que l'on trouve le plus de données scientifiques. La composition exacte est très variable en fonction des différents types de miel et de leur origine. Les paragraphes suivants traitent de la composition de plusieurs types de miel (eucalyptus, thym, etc. ...). L'objectif est d'observer les différences et d'aborder l'intérêt thérapeutique pour chacun. Dans un premier temps la composition basique du miel sera exposée (cf. Tableau 14).

D'une manière générale, le miel est composé essentiellement de glucides. Il contient en moindre quantité de l'eau, des protéines ou acides aminés et des minéraux. Des molécules supplémentaires sont détectées en fonction de l'origine du miel. On retrouve majoritairement les métabolites secondaires des plantes butinées, tels que de nombreux composés phénoliques.

Le Tableau 14 propose une composition généralisée du miel toutes fleurs (26). Le miellat est décrit dans le paragraphe suivant.

**Tableau 14 : Principaux éléments du miel et du miellat (26)**

	<b>Miel de nectar</b>		<b>Miellat</b>	
	moyenne (%)	min.-max. (%)	moyenne (%)	min.-max. (%)
<b>Eau</b>	17,2	15-20	16,3	15-20
<b>Monosaccharides</b>				
Fructose	38,2	30-45	31,8	28-40
Glucose	31,3	24-40	26,1	19-32
<b>Disaccharides</b>				
Saccharose	0,7	0,1-4,8	0,5	0,1-4,7
Autre di	5,0	2-8	4,0	1-6
<b>Trisaccharides</b>				
Mélezitose	<0,1		4,0	0,3-22,0
Erlose	0,8	0,5-6	1,0	0,1-6
Autre tri	0,5	0,5-1	3,0	0,1-6
<b>Glucides complexes</b>	3,1		10,1	
<b>Glucide totaux</b>	79,7		80,5	
<b>Minéraux</b>	0,2	0,1-0,5	0,9	0,6-2
<b>AA, protéines</b>	0,3	0,2-0,4	0,6	0,4-0,7
<b>Acides</b>	0,5	0,2-0,8	1,1	0,8-1,5

Il est intéressant d'observer la différence du pH entre le miel de nectar et le miellat (Tableau 15).

**Tableau 15 : pH du miel et du miellat (26)**

	<b>Miel de nectar</b>		<b>Miellat</b>	
	moyenne (%)	min.-max. (%)	moyenne (%)	min.-max. (%)
<b>pH</b>	3,9	3,5-4,5	5,2	4,5-6,5

### 6.1.1.1. Le miel de miellat

A la différence du miel de nectar, le miel de miellat est d'origine animale. Après succion de la sève, les pucerons et autres parasites végétaux sécrètent un exsudat riche en glucide. Cette sécrétion est récoltée par les abeilles. Les miels de miellat sont essentiellement des

miels de forêt comme du miel de sapin, châtaignier, chêne ... Ils se caractérisent par une couleur foncée.

Le miellat contient plus de méllezitose et de glucides complexes que le miel de nectar. Il est aussi moins acide que ce dernier. Au niveau des propriétés, ils sont similaires au miel de nectar. Il y a évidemment des spécificités en fonction des sortes de miellat comme pour le miel de nectar. Dans la suite de la rédaction, miel et miellat seront confondus sauf pour les cas particuliers.

#### **6.1.1.2. Une richesse en glucides**

Les sucres sont les principaux constituants du miel. Ils représentent une moyenne de 79,7%. Les principaux sont les monosaccharides hexoses : fructose (38%) et glucose (31%). 25 autres sucres différents ont été détectés, mais en quantité plus faible. Les principaux oligosaccharides sont des disaccharides: saccharose, maltose, turanose, erlose, ... (26)

#### **6.1.1.3. Acidité**

Le pH du miel est relativement faible, mais il est important pour le goût du miel. La plupart des acides sont ajoutés par les abeilles. L'acide principal est l'acide gluconique, un produit de l'oxydation du glucose par la glucose oxydase. Cependant, il est présent sous forme ester, une lactone, et dans ce cas, il ne contribue pas à l'acidité du miel. Les autres acides sont l'acide formique, acétique, citrique, lactique, maléique, malique, oxalique, succinique et pyroglutamique. Ils sont tous présents en faible quantité.

La plupart des miels ont un pH compris entre 3,3 et 4,6. Une exception, le miel de châtaignier a un pH relativement élevé : de 5 à 6. Le miel est un tampon, cette propriété est due à la teneur en phosphates, carbonates et autres sels minéraux (32).

#### **6.1.1.4. Acides aminés et protéines**

Les quantités d'acides aminés et de protéines sont faibles, tout au plus 0,7% (voir Tableau 14 ci-dessus). Leur intérêt nutritif est relativement faible. Toutefois, ces composants peuvent être importants pour juger de la qualité du miel.

Le miel contient presque tous les acides aminés physiologiquement importants. L'acide aminé proline, qui est ajouté par les abeilles via le séjour dans leur jabot, permet de mesurer le degré de maturité du miel. La teneur en proline des miels normaux devrait être de plus de 200

mg/kg. Les valeurs inférieures à 180 mg/kg signifient que le miel est probablement altéré. Les autres acides aminés ne jouent pas un rôle important pour la détermination de la qualité ou de l'origine du miel.

Les protéines du miel sont principalement les enzymes. Les abeilles ajoutent des enzymes différentes au cours du processus de maturation du miel. La diastase (amylase) digère l'amidon en maltose et est relativement stable à la chaleur et au stockage. L'invertase (saccharase,  $\alpha$ -glucosidase) catalyse la conversion du saccharose en glucose et en fructose. Elle catalyse également de nombreuses conversions d'autres sucres.

Deux autres enzymes, glucose oxydase et catalase, régulent la production de peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , qui a pour rôle d'être un conservateur antibactérien. Cette production de peroxyde d'hydrogène est la principale raison de l'activité antibiotique du miel. La glucose oxydase en question est spécifique aux abeilles, elle métabolise le glucose en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène de manière lente. Cette lente production de peroxyde d'hydrogène permet une non agression des tissus sains lors d'une application cutanée.

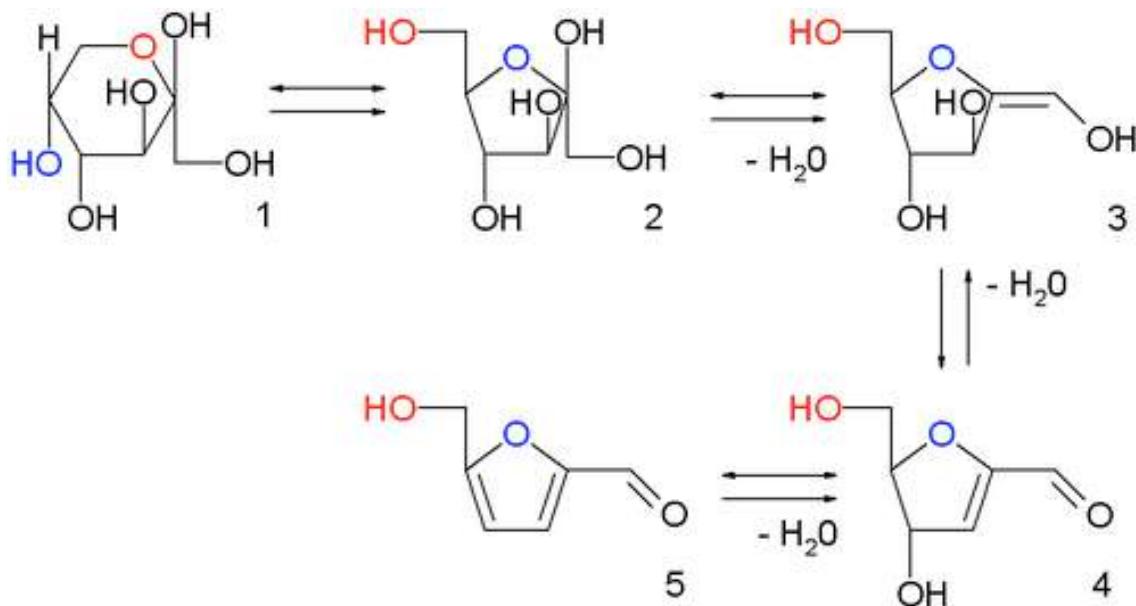
La diastase et l'invertase jouent un rôle important pour juger de la qualité du miel et sont utilisées comme indicateurs de la fraîcheur du miel. Une valeur minimum de 10 unités de diastase se trouve dans le Codex Alimentarius et la directive européenne du miel (European honey directive). Leur activité diminue lors du stockage et du chauffage de miel. L'invertase est plus sensible aux dommages causés par le stockage et la chaleur et est utilisée dans certains pays comme un indicateur de la virginité de miel et de sa fraîcheur. Les miels frais et vierges sont censés avoir au moins 10 Hadorn unités d'invertase, ou 64 unités internationales. Cependant, l'activité de la diastase et de l'invertase varie énormément en fonction de l'origine botanique du miel. Cela pose une limite dans la méthode de détermination de la qualité. L'hydroxyméthylfurfuraldéhyde HMF est le meilleur critère de qualité (26).

#### **6.1.1.5. Hydroxymethylfurfuraldéhyde (HMF), témoin des températures subies par le miel**

L'hydroxyméthylfurfuraldéhyde ou HMF est un produit de dégradation du fructose. La Figure 27 schématise la synthèse du HMF à partir du fructose. Dans le miel frais, il n'est présent que sous forme de traces et sa concentration augmente pendant le stockage et lors d'un chauffage prolongé du miel. La synthèse du HMF dépend du pH. La réaction est

catalysée par un pH acide. Le chauffage du miel sur une courte période n'entraîne qu'une faible augmentation du HMF, même à des températures élevées. Le HMF augmente surtout lors d'un chauffage prolongé. La teneur en HMF est utilisée pour déterminer la fraîcheur et la surchauffe du miel. Le Codex Alimentarius et les normes UE fixent la limite à 40 mg/kg. Un cas particulier est établi pour le miel récolté sous les tropiques et leurs mélanges. La valeur maximale est alors de 80 mg/kg (26) en raison des températures plus élevées qu'en Occident.

Figure 27 : Synthèse du HMF à partir du fructose



Le Tableau 16 met en corrélation la température et la durée de chauffage dans la formation de HMF (104).

Tableau 16 : Relation entre la durée et la température dans la formation de HMF (104)

Température (°C)	Durée pour la formation de 40 mg HMF/kg
4	20 - 80 ans
20	2 - 4 ans
30	0,5 - 1 an
40	1 - 2 mois
50	5 - 10 jours
60	1 - 2 jours
70	6 - 20 heures

### 6.1.1.6. Minéraux et oligo-éléments

Le miel contient des quantités variables de substances minérales représentant 0,02 à 1,03%. L'élément principal est le potassium qui représente environ un tiers de la totalité des minéraux. De nombreux autres minéraux sont présents. Le Tableau 17 liste les oligoéléments retrouvés dans le miel, et si possible leur concentration.

Tableau 17 : Oligoéléments présents dans le miel et leur concentration (104)

Oligoéléments	Concentration (en mg/100g de miel)
<b>Aluminium (Al)</b>	0,01-2,4
<b>Arsenic (As)</b>	0,014-0,026
<b>Baryum (Ba)</b>	0,01-0,08
<b>Bore (B)</b>	0,05-0,3
<b>Brome (Br)</b>	0,4-1,3
<b>Cadmium (Cd)</b>	0,0005-0,015
<b>Cadmium (Cd)</b>	0-0,001
<b>Calcium (Ca)</b>	4-30
<b>Chlore (Cl)</b>	0,4-56
<b>Chrome (Cr)</b>	0,01-0,03
<b>Cobalt (Co)</b>	0,1-0,35
<b>Cuivre (Cu)</b>	0,02-0,6
<b>Fer (Fe)</b>	0,03-4
<b>Fluor (F)</b>	0,4-1,34
<b>Iode (I)</b>	10-100
<b>Lithium (Li)</b>	0,225-1,56
<b>Magnésium (Mg)</b>	0,7-13
<b>Manganèse (Mn)</b>	0,02-0,6
<b>Molybdène (Mo)</b>	0-0,004
<b>Nickel (Ni)</b>	0-0,051
<b>Phosphore (P)</b>	N.D
<b>Plomb (Pb)</b>	0,001-0,03
<b>Potassium (K)</b>	N.D
<b>Silicium (Si)</b>	0,05-24
<b>Soufre (S)</b>	0,7-26
<b>Strontium (Sr)</b>	0,04-0,35
<b>Zinc (Zn)</b>	0,05-2

N.D : Non Disponible

### 6.1.1.7. Les pollutions subies par le miel

La présence de certains métaux soulève le problème de la pollution du miel et de l'environnement où sont situés les ruchers. Depuis plusieurs années, des études sont entreprises pour établir un lien entre les différents polluants et le miel, le pollen et les abeilles comme marqueurs de pollution. Un des indicateurs est le plomb. Le Centre Vétérinaire de la Faune Sauvage et des Ecosystèmes (CVFSE/ONIRIS) des Pays de la Loire analyse plusieurs miels provenant de milieux urbains ou ruraux (105). Il est observé une plus grande

contamination en plomb pour les ruchers urbains. Cependant, il est encore difficile de corrélérer des concentrations limites avec un seuil de pollution.

Il existe d'autres pollutions trouvées dans le miel. Les pesticides sont présents dans 3% des miels avec 0,03mg/kg (67).

#### **6.1.1.8. Composition phénolique**

La composition du miel est aujourd’hui la plus documentée en particulier pour les composés phénoliques et les flavonoïdes. Ces études détaillent essentiellement des miels dont les caractéristiques florales sont connues.

Les composés phénoliques et flavonoïdes contenus dans le miel sont responsables de son odeur. La majorité de ces molécules proviennent de la plante. Cependant, une partie est ajoutée au miel par l’abeille elle-même. Parmi ces molécules, on retrouve les grandes familles de polyphénols et de flavonoïdes. Il s’avère que les miels foncés ou bruns contiennent plus de phénols et moins de flavonoïdes que les miels clairs (26).

Les principaux phénols retrouvés dans les miels sont l’acide protocatéchique, l’acide p-hydroxybenzoïque, l’acide vanillique, l’acide caféique et l’acide p-coumarique (106).

#### **6.1.1.9. Composition microbiologique**

Du fait de sa concentration importante en sucre et par conséquent une pression osmotique élevée, le miel ne permet pas la croissance microbiologique. Seules quelques bactéries comme des *Bacillus* sont parfois retrouvés dans le miel. Mais celles-ci ne sont pas pathogènes pour l’homme (26).

Malgré tout, des spores de *Clostridium botulinum* ont été retrouvées occasionnellement dans certains miels, mais jamais la toxine botulique. Cependant, elle peut être libérée après digestion des spores, et ce, essentiellement chez le nourrisson de moins d’un an. C’est pour cela que certains pays déconseillent la prise alimentaire du miel chez le nourrisson. Il faut pourtant relativiser. En effet, il existe de nombreux aliments plus souvent utilisés que le miel qui présentent plus de risque de contenir la toxine botulique.

### 6.1.1.10. Qualité du miel et fraude

La diminution de la population des abeilles provoque l'augmentation du prix du miel. Pour diminuer son coût, certains vendeurs le transforment. Ces fraudes correspondent à 10% du miel commercialisé (107). L'essentiel proviendrait d'Asie, la Chine étant le plus grand producteur avec 300 000 tonnes par an. Pour la plupart, le miel est coupé avec du sirop de glucose, ce qui rend la fraude difficile à déceler.

L'origine de production peut être également frauduleuse. En effet, l'analyse pollinique permet de déterminer l'origine géographique du miel. Par exemple, le pollen de théier est retrouvé dans des miels étiquetés « origine UE » ou « origine France », alors que le théier ne pousse pas en Europe.

### 6.1.2. Composition de quelques miels monofloraux

Le Tableau 18 expose la composition de plusieurs miels monofloraux. La concentration des différents éléments correspond à une moyenne retrouvée dans la littérature (108). Ce tableau donne une idée approximative de la composition et surtout de voir les différences globales entre les miels.

Tableau 18 : Composition moyenne des miels mono-floraux

Molécules	Concentration en mg/kg de miel <i>en µg/kg de miel</i>					
	Miel toutes fleurs	Miel de thym	Miel de sapin	Miel de pin	Miel de forêt	Miel d'agrumes
Glucose	83	107	89	108	73	112
Fructose	252	305	284	202	224	481
Phénols totaux :						
acide protocatéchique	17	19	35	30	24	14
	1046	471	8058	4512	2394	303
acide p-	1124	1252	1227	2759	1503	889
hydroxybenzoïque						
acide vanillique	201	202	239	358	237	71
acide caféïque	255	122	289	558	445	92
acide p-coumarique	193	179	318	456	288	135
Hydroxymethylfurfurald ehyde	6,1	9	2,9	0,9	3	9,8

Le miel de sapin est le plus chargé en phénols tout comme le miel de pin, tous deux appartenant aux *Pinaceae*. Ils ont une prédominance pour l'acide protocatéchique.

Le miel d'agrumes est le miel le plus sucré. Il possède la plus grande concentration en glucose et fructose. *A contrario*, c'est lui qui est le moins chargé en phénols.

Par conséquent, les miels les plus antioxydants sont les miels de sapin et de pin. Le miel d'agrumes est à utiliser comme édulcorant.

### 6.1.2.1. Composition phénolique du miel d'Eucalyptus



<http://revelessence.com/huile/eucalyptus-radie/>

Pour des miels européens d'eucalyptus, la myricétine (3,5,7,3',4',5'-hexahydroxyflavone), la tricétine (5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone), la quercétine (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavone), la lutéoline (5,7,3',4'-tetrahydroxyflavone) et le kaempférol (3,5,7,4'-tetrahydroxyflavone) sont retrouvés en quantité constante, mais faible, dans ces miels (108). Ces molécules, en effet, ne dépassent pas le milligramme pour 100g de miel. En moyenne, les 10 échantillons analysés dans cette étude présentent 189,3 µg/100 g de myricétine, 682,6 µg/100 g de tricétine, 308,0 µg/100 g de quercétine, 254,9 µg/100 g de lutéoline et 70,7 µg/100 g de kaempférol.

Ces miels contiennent également des composés présents dans la propolis tels que l'acide ellagique, la pinobanksine (555,8 µg/100 g), la pinocembrine (314,0 µg/100 g) et la chrysine (93,9 µg/100 g) (105).

### 6.1.2.2. La composition phénolique en fonction de l'origine florale

L'équipe de M.J. Amiot a établi la composition phénolique de plusieurs variétés de miels : acacia, arbousier, châtaignier, colza, lavande, lierre, sapin et tournesol. La recherche des substances concerne essentiellement les acides benzoïques, les acides cinnamiques et les flavonoïdes. Le Tableau 19 présente la composition en polyphénol dans des miels de plusieurs origines florales (109).

D'un point de vue quantitatif, les acides benzoïques varient de moins de 5% (châtaignier) à plus de 78% (arbousier), les acides cinnamiques de 15% (colza) à 92% (châtaignier) et les flavonoïdes de moins de 1% à 42% (acacia). Les miels les plus riches (arbousier et châtaignier) ont une composition très différente, mais sont tous deux pauvres en flavonoïdes. Cette classe de composés est beaucoup plus importante dans les miels de tournesol, colza, lavande et acacia (supérieure à 25%). Les miels de lavande et de colza sont les plus pauvres

en acides cinnamiques. Le miel de lierre présente la composition la plus équilibrée entre ces trois classes (109).

Tableau 19 : Composés phénoliques retrouvés dans différents miels (109)

Composé phénolique		Miel de ...						
		Tournesol	Sapin	Lierre	Lavande	Colza	Châtaignier	Acacia
Acides benzoïques	Acide gallique		X		X			X
	Acide dihydroxybenzoïque		X	X	X			X X
	Acide 4-hydroxybenzoïque	X	X		X			X X
	Acide 3-hydroxybenzoïque	X			X			X
	Acide vanillique							X
	Acide syringique	X	X	X	X			X
	Acide chlorogénique				X	X		X
	Acide caféïque	X		X	X	X	X	X X
	Acide p-coumarique	X	X	X	X	X	X	X X
	Acide ferulique		X	X	X	X	X	X X
	Acide sinapique					X		
	Acide m-coumarique	X		X	X	X	X	X X
	Acide o-coumarique	X		X	X	X	X	X X
	Acide cinnamique			X		X		X
Flavonoïdes	Rhamnetine	X						X
	Kaempférol		X			X		
	Naringenine	X			X	X	X	X X
	Apigenine					X		
	Quercétine					X		

Cette détermination apporte un intérêt thérapeutique. En effet, on peut ainsi orienter les indications suivant les propriétés de chaque miel.

#### 6.1.2.1. Composition du miel de Manuka



Le miel de Manuka (*Leptospermum scoparium*) est un miel très étudié. Cet arbre est parfois appelé « tea tree » par les anglophones, à ne pas confondre avec l'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) « tea tree » des huiles essentielles.

Ce miel contient une concentration intéressante en composés phénoliques. Sa concentration en phénols (exprimée en équivalent acide gallique) peut varier de 108mg/kg (110) à 899mg/kg de miel (111).

Du méthylglyoxal est aussi présent dans ce miel. Cette molécule est estimée comme étant un marqueur du miel de Manuka. Sa concentration se situe entre 38 et 761 mg/kg miel (112)(113). Aux côtés du méthylglyoxal, il y a également du peroxyde d'hydrogène. Ces 2 molécules sont en partie à l'origine de l'activité antibiotique connue du miel de Manuka.

On retrouve des différences dans la composition des miels de Manuka. Cela permet de confirmer la variabilité entre plusieurs échantillons d'un miel monofloral et de comprendre la difficulté à établir la composition de chaque miel.

## 6.2. Les propriétés du miel

### 6.2.1. Valeur nutritionnelle du miel

Le miel est essentiellement considéré comme un aliment. Le Tableau 20 montre de manière simplifiée sa valeur nutritionnelle.

Tableau 20 : Valeur nutritionnelle pour 100g de miel (114)

Valeur énergétique	290 calories
Eau	20 g
Glucides	76 g
Lipides	0 g
Potassium	47 mg
Magnésium	17 mg
Calcium	5 mg
Fer	0,5 mg
Vitamine B6	0,3 mg
Niacine	0,2 mg
Folates	5 µg

### 6.2.2. Pouvoir édulcorant

En raison de sa composition en glucides, le miel est un bon édulcorant. Il est même à conseiller en priorité par rapport au sucre. En effet, il sucre 1,3 fois plus que le saccharose. De

plus, il est moins calorique que ce dernier. L'énergie apportée par le sucre est de 400cal/100g tandis que le miel représente 300cal/100g (115). La différence est peu importante, mais en cumulant les bienfaits du miel, il est préférable de consommer celui-ci par rapport au sucre.

### **6.2.3. Propriétés anti-inflammatoires sur des kératites**

Le miel permet de stopper l'inflammation. Une équipe l'a testé sur des kératites chez le rat en application locale (116). Le miel a permis une cicatrisation de la cornée plus rapide que pour le placebo. De plus, les expressions du VEGF, du facteur transformant de croissance bêta (TGF- $\beta$ ), de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ), de l'interleukine 12 (IL-12) et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF -  $\alpha$ ) ont été diminués. Ces facteurs interviennent dans le processus inflammatoire. Par conséquent, ces diminutions expliquent les propriétés anti-inflammatoires du miel.

Ces propriétés anti-inflammatoires participent à la propriété cicatrisante, propriété majeure du miel.

### **6.2.4. Activité IMAO, intérêt comme antidépresseur ?**

Une étude préliminaire, *in vitro*, menée par des chercheurs turcs (38) a mis en évidence une activité inhibitrice de la mono-amine oxydase (MAO) de plusieurs produits de la ruche dont le miel.

Le miel présente une importante activité IMAO. Cependant, l'étude ne précise pas la sélectivité des MAO. Il est indiqué que la propolis est un IMAO plus puissant que le pollen ou le miel. Le miel pourrait alors être conseillé comme complément alimentaire en prévention ou sur un terrain favorable aux états dépressifs.

### **6.2.5. Propriété antioxydante**

Comme vu pour les précédents produits de la ruche, la présence de composés phénoliques permet une activité antioxydante (111)(117). Parmi les nombreuses variétés de miel, celui de Manuka serait le plus antioxydant puisque le plus riche en phénols.

Il faut comparer cette propriété avec les autres produits de la ruche comme la propolis et la gelée royale qui sont plus concentrés en phénols. La consommation régulière de miel peut

compenser cette différence de concentration. Cet aliment peut participer à la prévention contre les cancers et d'autres maladies influencées par le stress oxydatif (ex : maladie cardio-vasculaires ...).

### **6.2.6. Propriété anticancéreuse**

Les alternatives aux chimiothérapies et radiothérapies sont de plus en plus explorées. Le miel a été étudié *in vitro* sur des cellules cancéreuses ou *in vivo* chez le rat. Celui-ci a montré son efficacité dans plusieurs cancers comme le cancer de la prostate (106) ou le cancer du sein (106)(118)(119) ou encore les cancers du foie et colorectaux (120).

Ces propriétés anticancéreuses sont expliquées par différents mécanismes (120)(119). On peut lister les cibles du miel permettant l'activité anticancéreuse :

- arrêt du cycle cellulaire : le miel bloque la prolifération des cellules en stoppant le cycle cellulaire en phase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>. Parmi la composition du miel, on retrouve les mêmes propriétés pour les extraits de chrysine. La quercétine et le kaempférol ont permis un blocage des phases G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub>/M.
- activation de la voie apoptotique mitochondriale : l'activation de cette voie participe à la mort cellulaire par perméabilisation de la membrane mitochondriale et libération du cytochrome C. ce qui induit l'activation de la caspase. Les flavonoïdes tels que la quercétine interviennent dans ce mécanisme.
- induction de l'apoptose : en plus de la voie mitochondriale, le miel permet l'augmentation de l'expression de molécules pro-apoptotiques : la caspase-3, p53 et Bax. Il diminue l'expression de Bcl-2 : molécule anti-apoptotique. Le miel inhibe aussi la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) qui participe à la réparation de l'ADN défectueux.
- diminution du stress oxydatif : par la présence de flavonoïdes.
- anti-inflammatoire : une inflammation chronique participe à la formation de cancer et les cancers provoquent l'inflammation des tissus. De plus, l'inflammation participe à l'angiogenèse.
- inhibition de l'angiogenèse : on sait que le miel participe à la cicatrisation des tissus et par conséquent à l'angiogenèse sur les tissus sains. Pour les tissus cancéreux,

l'inhibition de l'angiogenèse est induite en amont, en diminuant certaines cytokines participant à l'angiogenèse.

Le miel agit à différents niveaux contre le développement des cellules cancéreuses. Le Tableau 21 présente les cibles du miel ainsi que son influence sur les propriétés anticancéreuses (120). La quercétine est récurrente dans la littérature comme principal facteur à l'origine de ces propriétés.

**Tableau 21 : Mécanisme moléculaire permettant l'activité anticancéreuse du miel (120)**

<b>Activité du miel sur les cancers par :</b>	
Diminution	Augmentation
Prolifération, progression, cycle cellulaire, kinase I $\kappa$ B $\alpha$ , MAPK, NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , gélatinase, protéase, iNOS, COX-2, IRS-1, Bcl-2, PARP,	Apoptose, Bax, caspase-3, Akt, p53, cytochrome C

### 6.2.7. Propriété antidiabétique

Le miel agit à plusieurs niveaux de la régularisation de la glycémie.

Il participe à la modulation de l'expression de l'insuline en influençant plusieurs facteurs de sa régularisation. Le miel augmente l'expression de l'enzyme Akt qui est impliquée dans la signalisation de l'insuline. Dans la littérature, la quercétine est à l'origine de cette activité. Le miel diminue la sérine phosphorylation du récepteur IRS-1 (Insulin Receptor Substrate = récepteur à l'insuline). Il diminue aussi l'expression de MAPK et NF- $\kappa$ B qui participe, comme la phosphorylation de IRS-1, à la résistance de l'insuline (120).

Le diabète induit de nombreuses complications comme la cécité, la néphropathie, certains troubles hormonaux et sexuels ... Le miel a fait ses preuves *in vivo* chez le rat dans quelques unes de ces maladies. Au niveau hormonal, il permet d'augmenter le taux de testostérone, LH, FSH et insuline. Au niveau testiculaire, il diminue l'atrophie des tubules séminifères provoquée par le diabète. La spermiogénèse et l'épaisseur de l'épithélium germinatif sont augmentées. Ces résultats sont encore plus probants quand le miel est associé avec la metformine (121).

Toujours concernant les conséquences du diabète, l'hippocampe peut être atteint et influencé par des maladies neurologiques comme Parkinson ou Alzheimer. En effet, les

récepteurs à l'insuline sont présents en grande quantité dans l'hippocampe. Des expériences sur des rats ont montré l'influence du miel sur les neurones de l'hippocampe et ont été comparées à l'insuline. Le miel participe au même titre que l'insuline à la prévention contre la mort des neurones de l'hippocampe (122).

### **6.2.8. Propriété antibiotique**

Le miel est connu pour son activité antibiotique en particulier sur les plaies cutanées. Il prévient et guérit des infections en complément de la cicatrisation.

Il a un spectre très large et ne présente, à ce jour, pas de résistance avérée (123). Par exemple, il inhibe *in vitro* la croissance d'*Helicobacter pylori* (124), des *Staphylococcus aureus* ainsi que ceux résistant à la méticilline (SARM) (125), de *Porphyromonas gingivalis* responsable de gingivite (126), d'*Escherichia coli* et de *Salmonella serovar Infantis* (127).

Le miel est antibiotique grâce à plusieurs paramètres. L'acidité du miel est élevée, en moyenne pH=4, ce qui n'est pas propice au développement de la majorité des bactéries. C'est un bon antioxydant. La présence de glucose oxydase permet la production de peroxyde d'hydrogène qui est connu pour ses propriétés antiseptiques. Sa concentration en sucre lui confère une hyperosmolarité, milieu peu propice au développement de toutes cellules. Il contient aussi des composés phénoliques qui ont une activité antibiotique et antiseptique (128)(129). Actuellement, le miel de Manuka est considéré comme le plus antibiotique et antiseptique de tous les miels.

### **6.2.9. Les propriétés anti-inflammatoires**

Il a été observé que le miel diminue l'inflammation. Ce mécanisme est très intéressant dans la cicatrisation des plaies en plus de l'activité antibiotique. Il diminue le taux plasmatique des molécules pro-inflammatoires IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE2 et NO. L'expression de IL-6, TNF- $\alpha$ , iNOS et COX-2 est aussi diminuée (120).

### **6.2.10. Les propriétés cicatrisantes**

Le miel est connu comme un très bon cicatrisant, ce paragraphe illustre les mécanismes qui permettent cette cicatrisation. Un paragraphe dans la troisième partie sera consacré à l'application thérapeutique et aux résultats des études cliniques.

L'origine de cette propriété vient des activités anti-inflammatoire et antibiotique. Le miel permet également une angiogenèse à l'abord de la plaie. La migration cellulaire ainsi que l'apport en nutriment sont favorisés. Il permet l'activation du système immunitaire, ce qui entraîne une meilleure déterioration de la plaie. Il participe aussi à l'augmentation de la production de collagène (130).

D'un point de vue moléculaire, les molécules responsables des activités anti-inflammatoire et antibiotique sont notifiées respectivement dans les paragraphes 6.2.9 et 6.2.8. On peut citer l'activation des macrophages et des kératinocytes par le MRJP-1. L'apigénine et le kaempférol sont responsables de l'inhibition du MMP-9 (Metalloproteinase matricielle 9) qui active la collagénase et la gélatinase.

On remarque bien que le miel utilise plusieurs mécanismes pour permettre la cicatrisation.

### 6.3. Conclusion

Il faut considérer le miel comme un produit riche en glucides. De plus, il contient l'enzyme glucose oxydase d'où la présence d'acide gluconique et du peroxyde d'hydrogène. Il comporte aussi des flavonoïdes.

La présence de fructose en fait un bon édulcorant qui peut être conseillé chez le diabétique. L'acide gluconique explique l'acidité du miel. La production de peroxyde d'hydrogène participe aux propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel. Comme souvent, la présence de flavonoïdes ouvre des pistes sur des propriétés anticancéreuses, antioxydantes et modulatrices de l'inflammation.

## 7. Conclusion de la partie

Cette partie permet de connaître la composition des produits de la ruche ainsi que les propriétés pharmacologiques *in vitro* ou *in vivo* sur animaux. Elle permet surtout de voir le potentiel de chaque produit pour de futures thérapies destinées à l'humain.

Pour les compositions, la cire est la plus simple. A l'opposé, la propolis est la plus complexe, mais cette complexité provient des métabolites secondaires des plantes. Ces métabolites se retrouvent en moins grande proportion dans le miel et le pollen. D'un point de vue nutritionnel, le pollen a une composition équilibrée tandis que le miel a une base glucidique. Il faut retenir la présence de la glucose oxydase à l'origine des propriétés antiseptiques du miel. Quant à la gelée royale et au venin, ils sont entièrement synthétisés par l'abeille. La gelée royale a une composition d'intérêt nutritionnel par la présence de l'acide 10-hydroxy-décenoïque. Le venin contient principalement des protéines, des enzymes et de la mellitine.

Des propriétés identiques sont observées pour plusieurs produits de la ruche. Le miel, la propolis, la gelée royale et le pollen sont tous antiseptiques, antioxydants et possèdent un intérêt nutritionnel. Le venin, le pollen et la propolis sont étudiés en cancérologie. La cire présente peu de propriétés mais contribue régulièrement à la formulation galénique.

La partie suivante, quant à elle, exposera les thérapeutiques déjà pratiquées pour les humains. Certaines sont bien acquises comme le miel dans la cicatrisation, mais la majorité est encore à développer.

## **CHAPITRE 3 : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES À L'OFFICINE**

Les paragraphes suivants traitent des applications thérapeutiques de chaque produit de la ruche. Ils référencent les traitements qui ont fait leurs preuves lors d'études cliniques ou tout simplement d'après l'usage traditionnel. Les traitements apithérapiques cités sont essentiellement ceux conseillés à l'officine. Si possible, il est indiqué les modes d'administration du traitement. Il est précisé si le conseil est en lien direct avec l'étude clinique correspondante ou s'il s'agit d'une réflexion personnelle déduite en fonction de la connaissance scientifique et/ou de l'usage traditionnel.

## **1. La cire**

La cire d'abeille est l'élément de la ruche le plus utilisé dans l'industrie pour la formulation galénique, comme additif alimentaire E901, en cosmétologie ... mais son usage proprement thérapeutique est limité.

### **1.1. Bouchon d'oreille**

Grâce à ses propriétés imperméable et malléable, la cire d'abeille est utilisée comme bouchon d'oreille. Elle permet de diminuer le volume sonore de 27dB. Il existe deux types de produits :

- les boules de cire à introduire dans l'oreille, comme les boules Quies® en cire naturelle (131)
- les bougies d'oreille comme Auri Clean® (132)

### **1.2. Hydratation cutanée**

La cire d'abeille participe très souvent à la formulation galénique des crèmes, pommades ou autres produits de parapharmacie pour ses propriétés hydratante et émolliente. Elle est toujours associée avec d'autres excipients.

Par exemple, le cérat de Galien, qui a une monographie à la Pharmacopée française (Annexe 9) est largement utilisé dans l'hydratation cutanée, essentiellement pour traiter l'eczéma. Plusieurs laboratoires de parapharmacie le déclinent dans leur cold cream.

### **1.3. Anti-inflammatoires articulaires et musculaires en thermothérapie**

La cire est utilisée en thermothérapie pour traiter les douleurs musculaires, articulaires et affections rhumatismales. Elle se présente sous forme de plaques à chauffer puis à appliquer directement sur la zone douloureuse. Elle est parfois associée à de la propolis comme dans le produit PINO® compresses à la cire d'abeille et à la propolis (133).

On peut s'interroger si ces indications sont dues à la thermothérapie ou aux propriétés de la cire. Cependant, le produit PINO® élargit le panel thérapeutique dans cette indication. De plus, grâce à son odeur et sa texture agréable, elle permet un confort pour le patient et par conséquent une amélioration du traitement par l'effet placebo.

### **1.4. Conclusion**

La cire est le produit de la ruche qui a le moins d'application thérapeutique. Il est cependant le produit le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme excipient pour les formulations galéniques.

## **2. La propolis**

### **2.1. Différentes thérapies en fonction des variétés de propolis**

Plusieurs types de propolis existent. En raison de leur composition, leurs indications thérapeutiques seront donc différentes (Tableau 22) (26).

**Tableau 22 : Proposition de l'indication en fonction du type de propolis**

Indication	Type de propolis
<b>Stomatologie</b>	Peuplier et baccharis
<b>Ulcère gastroduodénal à <i>Helicobacter pylori</i>, associé à la trithérapie</b>	Peuplier
<b>Cicatrisation des plaies</b>	Peuplier
<b>Infections ORL</b>	Peuplier
<b>Giardose et autre parasitose intestinale</b>	Cuba
<b>Asthme</b>	Peuplier
<b>Antioxydant</b>	Verte
<b>Augmenter l'immunité</b>	Toutes
<b>Infections cutanées, vaginales</b>	Toutes

Ce tableau peut aider à affiner le conseil sur la propolis. Il faut pour cela avoir à disposition plusieurs types de propolis ou que le patient soit prêt à s'en procurer.

## 2.2. Stomatologie

La majorité des études en stomatologie est réalisée avec de la propolis du Brésil également appelée propolis de Baccharis (134)(135). La raison de cette utilisation est certainement due à la variété chimique que présente cette propolis, mais aussi à l'intérêt plus développé des chercheurs brésiliens pour la recherche de nouvelles thérapies naturelles par rapport aux Occidentaux.

Des études avec la propolis de peuplier, commune en Europe, ont été réalisées aussi pour cette indication (136). Elles présentent des résultats similaires.

### 2.2.1. Prévention des caries

Des études *in vivo* sur rats et humains ont montré que la propolis a un intérêt dans la prévention des caries (135). De par son activité antibiotique, elle diminue la concentration en *Streptococcus mutans*, bactérie qui favoriserait l'apparition des caries. D'autres études sur des rats ont permis de mettre en évidence un effet bénéfique dans une alimentation cariogène. Les molécules telles que l'apigénine, le tt-farnésol (135) et l'acide caféïque (134) sont actuellement étudiées comme principal responsable de cette activité. La recherche cible à isoler ces principes actifs afin d'obtenir des bains de bouche plus efficaces. De plus, il faut savoir que l'efficacité de l'apigénine associée au tt-farnésol est équivalente à la chlorhexidine (135). Cependant, des solutions de propolis se sont montrées moins efficaces que la

chlorhexidine (134). Actuellement, il n'y a pas encore de résultats sur la toxicité de la propolis en bain de bouche à long terme. De plus, il est possible que les bactéries développent des résistances. L'intérêt est donc difficile à évaluer en raison du peu de recherches effectuées. Il reste possible de proposer, pour les patients adeptes de petites cures « rééquilibrantes » et sujets aux troubles bucco-dentaires, ce type de prévention.

Conseil : à l'issue des études cliniques précédentes (134)(135) : 3ml d'une solution hydro-éthanolique (20/80) de propolis à 3% à diluée dans un peu d'eau en bain de bouche, en cure 2 à 3/j pendant 3-4 jours. A renouveler régulièrement.

### **2.2.2. Soin des petites plaies dentaires**

La propolis a un léger effet antalgique et anti-inflammatoire après un soin dentaire de type extraction d'une dent. De plus, elle limite la surinfection grâce à son activité antibiotique. Elle favorise la réparation épithéliale et permet ainsi d'accélérer la cicatrisation (134).

Conseil : à l'issue des études cliniques précédentes (134) : 3ml d'une solution hydro-éthanolique (20/80) de propolis à 3% diluée dans un peu d'eau en bain de bouche, en cure 2 à 3/j pendant 7 jours minimum. A prolonger en fonction de la cicatrisation.

### **2.2.3. Traitement de l'hypersensibilité dentaire**

La diminution de l'hypersensibilité dentaire s'observe après une semaine de traitement, mais il ne faut pas hésiter à continuer le traitement pendant 4 semaines (134). Dans l'hypersensibilité, la dentine ou l'ivoire ont des tubules qui ne permettent plus le rôle de barrière thermique. Après observation au microscope électronique à balayage (MEB), la propolis occulte ces tubules et diminue ainsi l'hypersensibilité.

Conseil : à l'issue des études cliniques précédentes (134) : 3ml d'une solution hydro-éthanolique (20/80) de propolis à 3% à appliquer sur les dents, 2/j pendant 4 semaines.

### **2.2.4. Traitement des mycoses buccales à *Candida albicans***

Un extrait éthanolique de propolis à 20 % (EEP) a été comparé avec les antifongiques suivants : nystatine (Mycostatine®), clotrimazole, éconazole et fluconazole (Triflucan®) (134). L'étude est réalisée sur des *Candida albicans* prélevés chez des patients VIH. Il s'est

avéré que l'EEP est aussi efficace que la nystatine et plus efficace que l'association de clotrimazole, d'éconazole et de fluconazole. La propolis est donc une bonne alternative aux traitements des candidoses buccales. L'indication peut être élargie à plusieurs types de candidose buccale, comme les muguet ... Malgré tout, il faut limiter l'indication exclusivement aux adultes et, par sécurité et manque de recul, éviter son utilisation chez les enfants, chez les personnes présentant une allergie connue à la propolis ou un terrain allergique et chez les femmes enceintes. Il faut également s'interroger sur les risques pour les asthmatiques.

Conseil : à l'issue des études cliniques précédentes (134) : 3ml d'une solution hydro-éthanolique (20/80) de propolis à 3% dilué dans une peu d'eau en bain de bouche, en cure 2 à 3/j pendant 7 jours minimum.

### **2.2.5. Traitement des aphtes chroniques**

Une étude clinique (136) randomisée de propolis *versus* placebo a mis en évidence un intérêt significatif de la propolis dans le traitement des aphtes chroniques (>4/an). Cette étude montre l'efficacité de la propolis dans un traitement préventif. Aucune étude comparative avec des traitements curatifs n'existe à ce jour. La propolis utilisée dans cet essai clinique est commercialisée par Vitamin World à 500mg de propolis par capsule (137).

Conseil : à l'issue de l'étude clinique précédente (136) : propolis à 500mg/j *per os (po)* en cure de 3 mois.

## **2.3. Troubles digestifs**

### **2.3.1. Traitement de l'ulcère gastroduodénal à *Helicobacter pylori***

Actuellement, l'ulcère gastroduodénal induit par *Helicobacter pylori* se traite par une trithérapie qui associe 2 antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine ou métronidazole et clarithromycine) avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pendant 7 à 10 jours avec réévaluation à la fin du traitement (17).

Une étude italienne (138) a démontré l'association bénéfique de clarithromycine avec la propolis (de peuplier) pour combattre *H. pylori in vitro*. En fonction des souches, l'association

a un effet synergique ou additif. De plus, la propolis élargit le panel thérapeutique, ce qui limite les résistances.

Une étude clinique a traité des patients infectés par *H. pylori* par trithérapie seule ou trithérapie associée à de la propolis (139). L'éradication de la bactérie a été augmentée, ainsi que la cicatrisation de l'ulcère, de manière significative dans le traitement avec de la propolis. De plus, la propolis a une activité anti-inflammatoire (138)(139).

Conseil : à l'issue des études cliniques précédentes : trithérapie associée à 40 mg de propolis 3/j *po* pendant 7 à 10 jours.

### 2.3.2. Parasitose intestinale

Toujours grâce à son pouvoir antiseptique au sens large, la propolis peut être proposée dans les parasitoses intestinales communes de types amibiase, oxyurose, ascaridiose ... Le docteur Théodore Cherbuliez la conseille à raison de 3 grammes par jour en 3 prises avant chaque repas (140).

#### Exemple sur la giardose :

La giardiose humaine est une parasitose intestinale. Elle est due à un protozoaire flagellé, *Giardia duodenalis* (ou *Giardia intestinalis*, anciennement *Giardia lamblia*). Son habitat est la partie supérieure de l'intestin grêle. Cette parasitose intestinale est la plus répandue dans le monde (141). C'est une des étiologies parasitaires du syndrome de malabsorption. Sa transmission est oro-fécale directe ou indirecte par l'eau ou des aliments souillés. Les enfants sont les plus touchés. Le traitement est effectué par des azolés : Secnol® (secnidazole) en une prise unique, Flagyl® (metronidazole) pendant 5 jours, ou Fasigyne® (tinidazole) en une prise unique (17).

En 1988, Miyares C & *al.* ont comparé l'efficacité de la propolis par rapport à celle de la Fasigyne® (tinidazole) (142). L'extrait éthanolique de propolis EEP était concentré à 10% pour les enfants, 20% pour les adultes. Le traitement réalisé sur 5 jours a montré une efficacité similaire au tinidazole. De plus, si la concentration de l'EEP est augmentée à 30%, la propolis devient plus efficace que le tinidazole. Il faut noter que cette étude prometteuse d'un point de vue thérapeutique a été réalisée avec de la propolis de Cuba. Il est, en l'absence d'autres études, difficile d'extrapoler ces résultats à d'autres types de propolis, les propriétés

de la propolis de Cuba étant dues à son origine botanique et à sa composition chimique propre. Cependant, on sait d'une manière générale que toutes les propolis ont des activités antibiotique, antiparasitaire et antifongique.

Conseil : d'après les résultats cliniques (141)(142) : 15 gouttes d'EEP à diluer dans un peu d'eau 3/j *po* pendant 5 jours.

Adulte : EEP à 20%.

Enfant : EEP à 10%.

## 2.4. Infections ORL

Des études cliniques ont mis en évidence l'efficacité de la propolis en oto-rhino-laryngologie (ORL), essentiellement dans les infections et inflammations (143)(144). La majorité de ces recherches, dont certaines ont été réalisées dans les années 1970-1980, sont effectuées en Russie et au Brésil. Depuis cette époque, on sait qu'il existe un potentiel dans ce domaine d'application thérapeutique, mais 30 ans après, il n'est toujours pas exploité. Ces pathologies restent simples et se retrouvent très souvent au comptoir.

Conseil :

- sinusite, bronchite, rhume : aérosol d'EEP dans du sérum physiologique ; 3 à 5 inhalations/j pendant la durée des symptômes
- otite externe (après consultation médicale) : tampon imprégné d'extrait de propolis, renouveler l'application dans la journée et pendant 4-5 jours
- angine, pharyngite : 10-15 gouttes d'EEP 20% dilué dans un peu d'eau 3/j en gargarisme puis à avaler ou 300mg de propolis *po* en plusieurs prises quotidiennes, pendant la durée des symptômes

## 2.5. Antioxydant

Le terme « antioxydant » est entré dans notre quotidien à travers notre alimentation. C'est un argument de vente pour beaucoup de produits et compléments alimentaires. D'après les connaissances scientifiques, les antioxydants permettent de prévenir de nombreuses maladies de types dyslipidémie, hypercholestérolémie, diabète, voire les cancers. Il s'agit de limiter

l'accumulation des radicaux libres tels que le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , l'anion superoxyde  $O_2^{2-}$  ou le radical hydroxyle  $HO^{\cdot}$ . La lutte contre les radicaux libres se fait de façon directe, par piégeage, ou indirecte par diminution de leur production ou augmentation de leur élimination. Il y a beaucoup d'enzymes mises en jeu dans cette régulation, comme par exemple la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase.

Plusieurs études *in vitro* ont montré le pouvoir antioxydant de la propolis (145)(32)(146). La diminution du stress oxydant est due à la présence de polyphénols, de flavonoïdes ainsi que d'acide caféïque et d'artepilline C. L'activité antioxydante de la propolis correspond à 70% de celle de la vitamine C (32). Les études réalisées ont utilisé de la propolis du Brésil ou de peuplier d'origine européenne.

Il faut reconnaître qu'il est difficile d'évaluer le pouvoir antioxydant *in vivo*, puisque les maladies qui en découlent mettent plusieurs années à s'installer et les changements visibles sont donc infimes à court terme. L'évaluation ne peut se faire qu'à long terme.

Cependant, Jasprica I *et al.* (147) ont tenté d'observer le pouvoir antioxydant de la propolis sur 30 jours. Ils ont mesuré la variation de différents paramètres biologiques : activité de la superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, glutathion catalase, concentration plasmatique de l'aldéhyde malonique, cholestérol total, de faible densité et haute densité, triglycérides, glucose, acide urique, ferritine et transferrine. Il s'est avéré que la concentration d'aldéhyde malonique a diminué de 23% tandis que l'activité de la superoxyde dismutase a augmenté de 20%. Il n'y a pas eu de variation significative des autres paramètres mesurés.

Le pouvoir antioxydant de la propolis n'est pas complet. Elle n'agit pas sur tous les paramètres qui participent au stress oxydatif. Il faut noter que le stress oxydatif est difficilement mesurable sur seulement 30 jours, ses conséquences s'observent parfois après plusieurs années. La propolis a quand même montré son utilité comme antioxydant.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (147) : une dose de 0,65g de propolis sèche, 3/j *po* pendant 30 jours. Répéter la cure 2 à 4 fois par an.

## 2.6. Augmentation de la réponse immunitaire

Il est souvent dit que les produits de la ruche comme la gelée royale ou la propolis permettent d'augmenter l'immunité. Cette indication fait partie des usages traditionnels de la

propolis proposée en début d'hiver. On peut s'interroger sur son efficacité. Ce paragraphe tente d'expliquer scientifiquement si cette indication est fondée.

De nombreux chercheurs se sont penchés sur cette « soi-disante » propriété : celle d'augmenter les défenses immunitaires. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont tenté d'évaluer cette activité (40)(148). Il s'est avéré que la propolis permet de moduler la synthèse des cytokines, l'activité et la mobilité des macrophages et des lymphocytes. Les chercheurs ont supposé plusieurs mécanismes et voies d'induction. D'une manière générale, la propolis stimule l'immunité innée par activation des macrophages, mais diminue une partie de l'immunité acquise par diminution de la différenciation des lymphocytes T.

D'après les observations, la propolis joue bien un rôle dans l'immunité. Cependant, il est difficile d'évaluer l'efficacité de celle-ci face aux agressions quotidiennes. Les preuves scientifiques prouvent en partie l'usage traditionnel, mais les modes de traitement sont encore à déterminer. Evidemment, on en déduit que le traitement devra être de fond et éventuellement en cure.

## 2.7. Troubles uro-gynécologiques

### 2.7.1. Infection vaginale chronique

Environ 45% des femmes ont des infections vaginales récurrentes. Ces infections concernent les mycoses vaginales mais aussi des infections bactériennes. La propolis a tout son intérêt dans ces infections grâce à ses propriétés antibiotique, antifongique et aussi anti-inflammatoire. L'étude clinique de Imhof I & *al.* (41) a montré une nette amélioration des symptômes après 14 jours de traitement pour 75% des femmes. Parmi elle, 61% n'ont pas eu de récidive 6 mois après l'étude. La propolis utilisée est contenue dans une solution aqueuse commercialisée sous le nom de Melprotect®, propolis du laboratoire melbrosin international (Vienne, Autriche).

Conseil : application d'une solution aqueuse de propolis à 5% (Melprotect®) en douche vaginale 1/j et si possible rester allongé 30 minutes après application (au coucher). A faire pendant 7 à 14 jours.

## 2.7.2. Herpès uro-génital

Actuellement il n'existe aucune traitement radical contre les virus de l'herpès (HSV1 et 2). Les traitements classiques, aciclovir et valaciclovir, permettent une réduction de la durée des symptômes.

Une étude clinique sur 90 patients a démontré l'efficacité de la propolis contre l'herpès (149). Elle compare l'application d'une pommade de propolis à 3%, avec de l'aciclovir en crème et un placebo. L'évaluation se fait sur la durée des symptômes suivant : vésicule, ulcération, croûte et guérison. Il s'avère que la préparation de propolis permet une guérison plus rapide par rapport au placebo et à l'aciclovir.

L'aciclovir en crème a un service médical rendu (SMR) faible dans cette indication. Le traitement le plus efficace s'administre par voie orale avec l'aciclovir ou valaciclovir qui possèdent un SMR important (150). Cependant, il n'y a pas d'études comparant la propolis par voie orale avec ces deux médicaments.

Le conseil à l'officine doit donc rester essentiellement pour une application locale et pour des patients connaissant les symptômes de l'herpès.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (149) : une application de pommade à la propolis 3% 5/j pendant la durée des symptômes. On peut extrapoler ce conseil aux herpès cutanés (cf. lésion cutanée).

## 2.8. Asthme

L'étude clinique réalisée par Khayyal MT *et al.* (151) a exploré le traitement de l'asthme par la propolis en inhalation d'EEP dilué dans du sérum physiologique. Les analyses biologiques ont mis en évidence une diminution significative des cytokines pro-inflammatoires. Les patients ont vu une amélioration de leurs symptômes. La propolis a donc ici tout son intérêt.

Cependant, si un traitement à base de propolis est proposé au patient, il doit être instauré en collaboration avec le pneumologue. Un simple conseil officinal est à éviter du fait du manque de recul pour cette indication. De plus, la propolis contient des terpènes qui sont à limiter sur les terrains asthmatiques.

## 2.9. Infection virale

La propolis est reconnue pour ces propriétés antibactériennes, antifongiques et aussi antivirales (143)(144)(152)(153). Il y a plusieurs études *in vitro* qui démontrent ces propriétés et quelques unes *in vivo* sur animaux. Malgré le manque d'études cliniques concrètes, on peut supposer que la propolis est efficace dans les petites infections virales humaines.

En plus de son activité antivirale, la propolis participe à la réponse immunitaire ce qui augmente les mécanismes pour combattre les pathogènes. L'utilisation traditionnelle de la propolis la préconise contre les herpès labiaux et génitaux, le zona, le Papillomavirus humain (HPV) et surtout contre les verrues cutanées.

### 2.9.1. Herpès simplex (cutané, labial, génital)

Les traitements pour l'herpès ne permettent pas l'arrêt immédiat de la crise herpétique, mais diminuent la durée de celle-ci. Pour la propolis, la crise est terminée dans 100% des cas au bout de 7 jours, tandis que le placebo ne permet un arrêt de la crise qu'à 77,1% (154).

D'après les résultats observés dans le traitement de l'herpès génital, on peut extrapoler aux autres localisations de l'herpès qui sont essentiellement cutanée et labiale.

Conseil : à l'issue des études cliniques (149)(154) : application de pommade à la propolis à 3% ou une solution hydro-éthanolique (20/80) de propolis à 5% 5/j pendant la durée des symptômes. Ce conseil est aussi à proposer aux herpès cutanés (cf. lésion cutanée).

Le traitement de l'herpès oculaire par de la propolis n'est pas à conseiller au comptoir, il est préférable de réorienter le patient vers un ophtalmologiste.

### 2.9.2. Zona

Le traitement du zona par la propolis est préconisé dans un usage traditionnel. Il existe peu d'études sur ce sujet (155). De par ses propriétés antalgique et anti-inflammatoire, la propolis permet de soulager les symptômes du zona. Son usage traditionnel est sûrement à mettre en relation avec son activité antivirale qui peut combattre le virus varicelle-zona (VZV).

## 2.10. Lésion cutanée

Dans ce paragraphe, les lésions cutanées regroupent les ulcères, les plaies et les brûlures. L'exemple littéraire parle de l'application de la propolis sur des brûlures, mais il faut la proposer pour les lésions cutanées en général. En effet, la propolis possède un effet cicatrisant et anti-inflammatoire intéressant sur ces lésions cutanées (156)(157). Pour les brûlures, une étude américaine (157) a observé la différence d'efficacité entre une crème à base de propolis et la sulfadiazine argentique (Flammazine®). Sur des brûlures du second degré, la Flammazine® et la propolis ont la même efficacité dans la limitation de la surinfection. Cependant, la propolis permet une cicatrisation plus rapide avec une diminution de l'inflammation par rapport à la Flammazine®.

Malgré un SMR de niveau faible (150), la Flammazine® est très souvent prescrite pour soigner les brûlures. Il faut savoir qu'il n'y a pas de traitement radicalement efficace contre les brûlures, il s'agit souvent de traitement d'appoint. La propolis a donc un usage intéressant dans cette indication.

Conseil : à l'issue des études cliniques (149)(154) : 1 à 2 applications/j de pommade à la propolis à 3% sur une brûlure du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré jusqu'à guérison. Le même conseil est à proposer pour les autres lésions cutanées.

## 2.11. Mycose cutanée

On sait que la propolis possède des propriétés antifongiques (134)(30)(29) sur *Trichophyton mentagrophytes* et sur *Candida albicans*. Ces deux espèces sont responsables de nombreuses mycoses. Comme vu précédemment, la propolis est plus efficace que l'éconazole sur certaines candidoses. Pour les mycoses cutanées, la prise en charge peut être très simple avec une application locale.

Conseil : extrait éthanolique de propolis à 20 % (EEP) en application locale 2/j pendant 7 jours minimum.

## **2.12. Complément de traitement contre le VIH**

A l'heure où les thérapies anti-VIH arrivent à leurs limites, les chercheurs élargissent le champ d'exploration pour des nouvelles thérapies. Il s'avère que la propolis est étudiée dans ce domaine. Dans une université du Minnesota, Genya Gekker & *al.* (158) étudient l'impact de la propolis sur les lymphocytes CD4+ infectés. Actuellement, les études sont uniquement réalisées *in vitro*, mais elles sont prometteuses. D'après les résultats, la propolis aurait un rôle d'inhibition de l'entrée du virus dans la cellule, et ce, sans que l'origine géographique de la propolis n'interfère. Beaucoup d'études sont à mener avant de passer aux phases cliniques.

Certes, ce paragraphe ne permet pas d'établir un conseil au comptoir, il est encore trop tôt pour la proposer comme thérapie VIH. Il est aussi inutile de la conseiller comme un éventuel « garde-fou » lors de rapport sexuel à risque. Cependant, il est important de continuer les recherches. Cette nouvelle piste fait réfléchir sur l'intérêt des produits faciles à exploiter et peu coûteux en comparaison aux thérapies actuelles du VIH.

## **2.13. Précautions d'emploi de la propolis**

Actuellement la propolis ne semble pas présenter d'importants effets secondaires. En revanche, il existe des allergies à la propolis. Cela se manifeste essentiellement par un rash cutané avec prurit. Les personnes susceptibles de manifester des allergies à la propolis sont celles qui sont déjà allergiques au pollen et aux autres produits de la ruche. Pour ces personnes, il faudra éviter l'utilisation de tous types de produits de la ruche. Il en va de même pour les personnes connaissant une allergie due à un élément botanique quelconque. Par précaution, l'utilisation de la propolis doit être évitée chez les asthmatiques, en raison des huiles essentielles présentes, sans avis concerté avec le médecin.

Toujours par précaution et par manque de données, il faut éviter l'utilisation de la propolis chez la femme enceinte et pendant l'allaitement.

## 2.14. Conclusion

Il faut retenir de la propolis qu'elle est très antiseptique : elle est tant bactéricide, qu'antifongique, qu'antivirale ainsi qu'antiparasitaire. Pour une meilleure efficacité, son utilisation est essentiellement locale.

# 3. Le venin d'abeille

La thérapie par venin d'abeille ne peut pas être délivrée au comptoir. Ces traitements doivent être réalisés sous la surveillance des médecins habitués à pratiquer cette thérapie.

Cependant, le pharmacien doit connaître cette alternative thérapeutique afin de la conseiller si nécessaire à son patient.

## 3.1. Douleurs inflammatoire et rhumatismale

Dans l'usage traditionnel, le venin d'abeille est considéré comme antalgique et anti-inflammatoire essentiellement dans les douleurs articulaires. Son usage est ancestral au Japon. Les paragraphes suivants exposent les preuves cliniques de cette indication.

L'acupuncture au venin d'abeille appelée aussi « l'apiacupuncture » est une technique d'origine japonaise qui associe la piqûre de l'abeille au principe de l'acupuncture. Elle permet ainsi d'allier la méthode traditionnelle de l'acupuncture à l'action pharmacologique du venin, en piquant directement avec le dard de l'abeille. Les études cliniques, quant à elle, utilisent les aiguilles d'acupuncture qui ont baignées dans une solution de venin d'abeille diluée dans du sérum physiologique.

La méta-analyse de Lee & *al.* (159) regroupe plusieurs études cliniques concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose par l'apiacupuncture *versus* acupuncture simple. Toutes permettent une diminution du nombre d'articulations douloureuses et du nombre d'articulations gonflées. L'apiacupuncture diminue aussi la raideur matinale. Concernant les données biologiques, elle diminue la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C

réactive (CRP), marqueurs de l'inflammation. Cependant, les études analysées ne regroupent pas assez de patients pour en tirer des résultats statistiquement probants. Malgré le faible échantillonnage, les résultats restent prometteurs.

Il existe d'autres pathologies articulaires et/ou rhumatismales où l'apipuncture a montré un intérêt pour le patient. Le traitement de la capsulite rétractile de l'épaule (160), de la polyarthrite rhumatoïde associée au méthotrexate (161) font aussi l'objet d'études cliniques actuellement en Corée du Sud.

Plusieurs pays, comme la Chine, la Corée du Sud ou les Etats-Unis, utilisent cette thérapie, sans pour autant se cacher de la communauté médicale. Par exemple, à Pékin, Wang Menglin, acupuncteur de formation, s'est consacré à l'apipuncture. Il a créé une clinique spécialement dédiée à cette thérapie (162).

De plus, plusieurs témoignages oraux d'apiculteurs français rejoignent l'usage traditionnel. Les apiculteurs ayant de l'arthrose remarquent souvent une diminution de la douleur les jours suivant une piqûre involontaire.

L'usage de l'apipuncture est à conseiller toujours sous le contrôle d'un médecin maîtrisant ce domaine. Le choc anaphylactique et d'autres effets secondaires (qui sont décrits brièvement dans le paragraphe « précaution pour la thérapie à base de venin d'abeille ») sont à prendre en compte.

### **3.2. Atteinte nerveuse et névralgie**

L'usage traditionnel préconise aussi l'acupuncture par venin d'abeille dans les névralgies. Toujours en Corée du Sud, les chercheurs explorent les pistes de cette thérapie. Il s'avère que dans des neuropathies périphériques induites par chimiothérapie, l'apipuncture trouve son utilité (163). Après 6 séances pendant 3 semaines, les patients ont vu leurs douleurs diminuer et leurs conditions de vie s'améliorer. Ces améliorations ont été observées jusqu'à 3 semaines après la fin du traitement. L'étude n'a pas exploré au-delà de cette date.

Sur un principe un peu différent, le traitement des névralgies post-zostériennes est actuellement exploré (164). Cette fois-ci, le patient reçoit directement des injections de venin d'abeille dilué au niveau de la zone douloureuse pendant 4 semaines, à raison d'une injection

par semaine. Les douleurs n'ont pas disparu, mais elles sont nettement diminuées et l'efficacité du traitement persiste même un an après les injections.

Toujours dans le même pays, l'apipuncture est explorée dans d'autres maladies atteignant le système nerveux. L'équipe de Cho S-Y a utilisé l'apipuncture comme traitement adjuvant dans la maladie de Parkinson idiopathique (165). En comparaison avec un traitement d'acupuncture simple et un groupe témoin, il s'avère que les groupes recevant l'acupuncture ou l'apipuncture voient une amélioration de leur maladie. L'amélioration par l'apipuncture n'est pas significativement supérieure à celle de l'acupuncture.

Comme pour le traitement des maladies articulaires, l'apipuncture dans les maladies du système nerveux n'en est qu'à ses débuts. Certes, l'usage traditionnel et ancestral préconise le venin d'abeille pour ces maladies, mais l'efficacité scientifiquement prouvée reste à développer. Cependant, les résultats sont encourageants malgré les faibles échantillonnages étudiés.

### **3.3. Maladie cardiovasculaire**

Parfois quelques usages traditionnels préconisent le venin d'abeille dans les maladies cardiovasculaires. Cependant, en raison d'une activité sur certains canaux potassiques et calciques (vu dans la 1<sup>ère</sup> partie), le venin est à éviter dans l'indication des maladies cardiovasculaires. Tout comme il est à éviter chez les patients cardiaques voulant utiliser le venin d'abeille dans une autre indication. Les chercheurs travaillent sur cette indication thérapeutique sans résultat suffisant à l'heure actuelle.

### **3.4. Atteinte cutanée**

Sur de nombreux sites Internet, le venin d'abeille est souvent présenté comme un antiride efficace, se rapprochant des effets du botox. Même la duchesse de Cambridge, Kate Middleton (166), l'utiliseraient parmi ses crèmes de jour ! Associé à des crèmes cosmétiques, le venin d'abeille permettrait la production de collagène et d'élastine. Cependant, quelques études comme celle de Kim KW & *al.* (167) démontrent le contraire. Le venin d'abeille diminue la production de collagène de type II au niveau articulaire pour des arthroses induites

chez le rat. Cependant, il existe plusieurs types de collagènes et le venin a peut-être l'effet inverse sur le collagène de type I, qu'on retrouve au niveau cutané !

En attendant, l'efficacité du venin d'abeille est explorée pour d'autres problèmes cutanés. Par exemple, Han & *al.* l'ont étudié dans le traitement de l'acné vulgaire (168). Ils ont mis en corrélation une étude *in vitro* sur *Propionibacterium acnes*, une bactérie très présente dans l'acné, et une étude *in vivo* avec un gel nettoyant contenant du venin d'abeille. L'étude *in vitro* explique le mécanisme bactéricide du venin. Celui-ci désorganise la structure membranaire de la bactérie. On retrouve ici une des propriétés de la mélittine. En ce qui concerne l'étude *in vivo*, les patients ont été traités avec un gel contenant du venin d'abeille lyophilisé (0,06 mg/mL) 2/j pendant 14 jours. Le groupe témoin appliquait le même gel sans le venin. La Figure 28 montre les résultats de l'étude en photographie. Pour les photographies concernant le groupe B, traité par le venin d'abeille, on observe une diminution des lésions inflammatoires plus importantes que pour le groupe non traité.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (168) : 2 applications/j du gel au venin d'abeille (0,06 mg/mL) sur le visage puis rincer, en usage quotidien.

**Figure 28 : Photographies avant le traitement (gauche) et après 14 jours de traitement (droite) pour le groupe témoin (A) et le groupe traité par le venin (B)**



### **3.5. Maladie de Lyme**

Le venin d'abeille est efficace *in vitro* contre les spirochètes *Borrelia burgdorferi* (58), agent de la maladie de Lyme. L'efficacité est due essentiellement à la mélittine présente dans le venin. Grâce à cette propriété antibactérienne, les résultats ont été extrapolés pour une activité *in vivo*. Actuellement, le docteur Dietrich Klinghard (169), aux Etats-Unis, prétend guérir la maladie de Lyme grâce aux piqûres d'abeille. Une piqûre d'abeille tous les 2-3 jours permettrait de soulager les symptômes et d'éliminer le spirochète (58). Il est facile d'expliquer la diminution des symptômes. En effet, un des symptômes majeur de cette maladie est l'arthralgie, et comme expliqué dans les paragraphes précédents, le venin est efficace contre les douleurs articulaires.

### **3.6. Désensibilisation aux piqûres d'insectes**

Chez certains sujets, les piqûres d'*Apidae* (abeille et bourdon) peuvent provoquer de graves allergies. Cela peut s'accompagner du choc anaphylactique avec des symptômes tels que œdème de Quincke, angioœdème, chute de tension, perte de connaissance, vomissements ... (170). Pour limiter cette réaction, il existe l'immunothérapie au venin (171) ou la désensibilisation. Seuls les patients ayant déjà eu une réaction allergique grave sont traités par un allergologue qui suit un protocole précis. Ce traitement comporte des effets indésirables qui sont les mêmes que le choc anaphylactique. En effet, 14,2% des patients traités déclarent une réaction systémique indésirable au traitement de l'immunothérapie au venin. Malgré cette réaction systémique, l'immunothérapie permet la diminution de 90% du risque d'avoir une nouvelle réaction allergique grave suite à une piqûre. Pour pallier cette réaction systémique indésirable, il est préférable de prendre un traitement préventif de levocétirizine pendant la désensibilisation (172).

### **3.7. Précautions d'emploi du venin d'abeille**

En raison du risque allergique important et des protocoles précis (qui comportent souvent des injections), les traitements à base de venin d'abeille doivent être encadrés par des

professionnels de santé. Malgré cet encadrement, il arrive que l'apipuncture induise des effets indésirables tels que l'anaphylaxie ou des granulomes dus à un reste de dard (173).

Il faut être conscient que le venin reste toxique pour les êtres vivants. L'abeille le produit pour tuer ses ennemis. On considère que la dose létale chez un homme de 65kg est de 1300 piqûres rapprochées (174).

Il est préférable de ne pas utiliser le venin d'abeille quand le patient est sous  $\beta$ -bloquant ou qu'il souffre d'un diabète insulino-dépendant, d'une insuffisance rénale ou d'une maladie cardio-vasculaire (174).

### **3.8. L'abeille en homéopathie**

Le traitement par *Apis mellifica* en homéopathie peut être ici inclus dans la partie des traitements à base de venin. En effet, les dilutions d'*Apis mellifica* sont, à l'origine, indiquées contre les piqûres d'abeille.

La souche *Apis mellifica* est obtenue en noyant les abeilles dans de l'alcool afin d'obtenir la teinture mère. Ce n'est donc pas un produit de la ruche, mais l'abeille elle-même dont il s'agit. Comme toutes souches homéopathiques, les dilutions d'*Apis mellifica* interviennent contre différents symptômes. Un homéopathe saura l'utiliser dans son intégralité en fonction des symptômes et du patient.

A l'officine, le pharmacien peut conseiller *Apis mellifica* d'abord dans la piqûre d'abeille et/ou de bourdon. *Apis mellifica* est aussi à conseiller dans tous les œdèmes inflammatoires soulagés par le froid : par exemple lors de conjonctivite, urticaire, autres piqûres d'insectes, brûlure et coups de soleil.

### **3.9. Conclusion**

Il y a très peu d'utilisation du venin d'abeille, la principale étant la désensibilisation aux piqûres d'abeille. Cependant, le venin possède un potentiel énorme dans des maladies inflammatoires telles que les douleurs articulaires et rhumatismales. Il est dommage que cette application thérapeutique ne soit pas développée dans nos pays européens. Encore une fois, le coût financier serait amoindri.

## 4. Le pollen

### 4.1. Prévention de l'hyperplasie bénigne de la prostate

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), ou adénome de la prostate, est une maladie qui touche de plus en plus les hommes âgés. Les symptômes sont l'envie impérieuse d'uriner, les mictions plus fréquentes, la goutte résiduelle post-mictionnelle ... autant de symptômes qui perturbent la qualité de vie du malade. Actuellement les traitements préventifs sont les  $\alpha$ -bloquants (alfuzosine, tamsulosine), les 5- $\alpha$ -réductases (finasteride), la phytothérapie (Palmier de Floride *Serenoa repens*, Permixon® ou Prunier d'Afrique *Prunus africana*, Tadenan®).

Quelques études des années 1990 (175)(176), ainsi qu'une réalisée en 2008 (177) ont démontré l'efficacité du pollen dans le traitement de l'HBP. Cette efficacité est dose dépendante. Cependant, il faut savoir que le pollen n'est pas toujours significativement plus efficace que le placebo. La majorité des études sont faites sur 12 semaines et il est difficile d'évaluer l'amélioration de symptômes qui mettent plusieurs années à se mettre en place.

Il s'est avéré que l'intérêt du pollen d'abeille dans l'HBP est dû essentiellement à la présence de cernitine (175). Le pollen de seigle est le plus adapté dans cette thérapie.

Ce traitement reste à proposer aux adeptes de la naturopathie. Il faut savoir que la probabilité d'amélioration existe, mais n'est pas constante.

Conseil : à l'issue des études cliniques (175)(176)(177) : une cuillère à soupe 2/j en continu.

### 4.2. Traitement adjuvant de la prostatite chronique

En plus du traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, le pollen est une alternative dans le traitement des prostatites chroniques (178)(179)(180). Les antibiotiques prescrits ne révèlent pas leur entière efficacité. Ainsi, pour augmenter le panel thérapeutique, il est

souvent proposé des  $\alpha$ -bloquants, des neuroleptiques ou de la phytothérapie anti-inflammatoire comme le pollen d'abeille (181).

Si au comptoir, le pharmacien rencontre un patient souffrant de prostatite chronique, il doit s'assurer qu'il est suivi par son médecin et qu'il prend un traitement adapté de type antibiotiques et/ou  $\alpha$ -bloquants. Il peut lui conseiller en plus de faire des cures de pollen d'abeille pour optimiser son traitement.

Conseil : à l'issue d'un réflexion personnelle en lien avec les études cliniques précédentes : une cuillère à soupe 3/j pendant 6 à 12 semaines. Cure à répéter plusieurs fois dans l'année.

### **4.3. Dyslipidémie**

La dyslipidémie est une maladie qui est de plus en plus fréquente dans les pays occidentaux. On observe essentiellement une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Beaucoup prétendent que leurs origines sont dues au régime alimentaire occidental. Ce régime est hypercalorique et il est souvent associé à une baisse de l'activité physique.

Pour contrer ces dyslipidémies, plusieurs thérapies allopathiques, naturopathiques, nutritionnelles ... sont proposées. Le pollen en fait partie. Deux études, russe (182) et bulgare (183), ont démontré l'efficacité du pollen dans la diminution du taux de lipides. Les résultats ont montré une baisse du cholestérol total ainsi que du LDL-cholestérol, de 18% et 23% respectivement (182). En parallèle, le HDL-cholestérol et les triglycérides augmentent légèrement de 12 et 23%. Le pollen participe donc essentiellement à la diminution de la cholestérolémie.

Ces deux laboratoires ont réalisés la même étude en associant le pollen au pain d'abeille (mélange de pollen, miel et sécrétions salivaires), sans différence de résultat.

Conseil : à l'issue d'une réflexion personnelle en lien avec les études cliniques précédentes : pour un patient ayant une hypercholestérolémie, proposer 2 cuillères à soupe de pollen /j en continu.

#### 4.4. Autres indications du pollen

Les indications suivantes sont souvent retrouvées dans l'utilisation traditionnelle du pollen en raison de sa composition. Il n'existe cependant pas suffisamment d'études pour démontrer son efficacité. Il est difficile d'évaluer son bénéfice sur certaines de ces indications, telles qu'antiasthénique ou dans l'amélioration des capacités mentales. Ces indications peuvent néanmoins être citées pour un conseil officinal. Le pollen est en effet un très bon complément alimentaire grâce à sa richesse en acides aminés, vitamines et oligo-éléments. Il faut retenir une posologie usuelle d'une cuillère à soupe par jour. Les indications traditionnelles sont les suivantes, en fonction des composants chimiques qui peuvent expliquer ces activités :

- asthénie : physique, psychique, intellectuelle, sexuelle, convalescence, surmenage : par la présence de calcium, magnésium et fer
- anorexie, amaigrissement, perte d'appétit, carences : grâce à la richesse en protéines
- artériosclérose et hypertension artérielle par son activité antioxydante
- constipation légère, diarrhée, hépatite, entérocolite et colite par la présence de fibres qui régulent le transit et par son activité hépatoprotectrice
- état dépressif et déprime : par la présence de magnésium et par une activité IMAO
- fragilité cutanée et des phanères : par la présence de soufre
- antibiotique et antifongique : par la présence de zinc, cuivre et flavonoïdes
- antioxydant, stimulant de l'immunité : par la présence de flavonoïdes, caroténoïdes, polyphénols et sélénium
- prévention de l'ostéoporose : par la présence de calcium et de phosphore

## 4.5. Les différentes thérapies en fonction des pollens uni-floraux

Le pollen peut avoir des origines florales très variées. Les indications doivent se faire en fonction de cette origine florale (144). Le Tableau 23 permet de cibler le conseil thérapeutique si on a la possibilité d'avoir ces pollens uni-floraux au comptoir.

Tableau 23 : Indication du pollen en fonction de son origine florale

Indication	Origine florale du pollen
<b>Antibiotique</b>	Châtaignier, eucalyptus, maïs, pissenlit, trèfle
<b>Amélioration de la circulation sanguine</b>	Cerisier, châtaignier, marronnier, saule
<b>Insomnie</b>	Acacia, agrumes, aubépine, pavot, tilleul
<b>Toux</b>	Pavot
<b>Diurétique</b>	Bleuet, cerisier, pissenlit
<b>Troubles digestifs</b>	Acacia, lavande, romarin
<b>Cardiaque</b>	Aubépine
<b>Métabolisme hépatique</b>	Châtaignier, marronnier, pissenlit
<b>Fortifiant</b>	Eucalyptus, pommier, saule

Ce tableau est élaboré en fonction de l'usage traditionnel. Il n'y a pas d'études qui prouvent la relation entre l'indication et le type de pollen. Pour certaines indications, il est aisément de faire un parallèle avec la phytothérapie. L'eucalyptus, par exemple, et surtout son huile essentielle, est connu pour ses propriétés antiseptiques. Le pissenlit et le cerisier, surtout les queues de cerise, sont reconnus pour être diurétiques. L'aubépine est indiquée comme sédatif cardiaque...

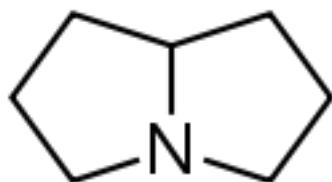
## 4.6. Précautions d'emploi du pollen

D'une manière générale, le pollen d'abeille est très bien toléré. Cependant, il est à éviter chez les allergiques au pollen au sens large.

De plus, un article de la revue *Molecular Nutrition & Food Research* met en garde sur une potentielle toxicité du pollen, ainsi que du miel (184). Cette toxicité est due à la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques (Figure 29), métabolites secondaires de certaines espèces végétales telles que la bourrache ou la consoude. Ces alcaloïdes sont reconnus comme mutagènes et tératogènes lors d'une consommation sur le long terme.

Actuellement, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) n'a pas tranché sur le taux d'alcaloïde pyrrolizidinique toxique. L'EFSA préconise la prudence principalement pour les enfants en attendant les résultats d'études plus précises (185).

**Figure 29 : Structure de la pyrrolizidine, noyaux des alacloïdes pyrrolizidiniques**



#### 4.7. Conclusion

Le pollen présente avant tout un intérêt dans les troubles prostatiques et les dyslipidémies. Il faut surtout retenir que le pollen est un très bon complément alimentaire *stricto sensu*, de par sa richesse en protéines, vitamines, minéraux, il convient parfaitement dans une amélioration de l'apport nutritif.

### 5. La gelée royale

Depuis de nombreux siècles, les civilisations ont considéré la gelée royale comme un aliment étonnant et pourvu de propriétés bénéfiques. Les interrogations sur cet aliment sont nombreuses et recouvrent plusieurs domaines : pourquoi la reine vit plus longtemps que les ouvrières, est aussi féconde ou encore comment cette substance permet une incroyable croissance des futures reines, etc ...

C'est par ces observations que l'homme lui attribue de nombreuses propriétés et que cet aliment est considéré comme pur ou ... royal !

Les paragraphes suivants exposent les propriétés avérées de la gelée royale. Il sera précisé lorsque ces propriétés proviennent uniquement de l'usage traditionnel ou sont le résultat d'études cliniques.

## 5.1. Aide contre le déclin cognitif

L'étude de 2013 de l'équipe de Yakoot (186) s'est intéressée aux propriétés cognitives de la gelée royale (750mg lyophilisée) associée à du *Ginkgo biloba* (120mg) et du Ginseng (*Panax ginseng*) (150mg) dans le complément alimentaire Memo® (187). Lors de l'étude clinique *versus* placebo sur 60 patients, la fonction cognitive des patients via le Mini-Mental State (MMS) ou le test de Folstein a été évaluée (Annexe 10). Avec un score inférieur à 24 au MMS, on considère qu'il y a un début de déclin cognitif. La prise quotidienne, pendant 4 semaines, de l'association de ces trois produits a permis une amélioration du score du MMS de 2 points. Le groupe placebo n'a quant à lui augmenté son score que de 0,133 points.

Il est vrai que l'amélioration reste faible, sachant que la gelée royale est associée à des plantes déjà connues pour leurs propriétés contre le déclin cognitif. De plus, le traitement de 4 semaines n'est pas démonstratif quand on sait que le déclin cognitif met plusieurs années à se déclarer. Cependant, ces maladies devraient toujours être traitées en prévention et non en curatif. C'est pour cela que les compléments alimentaires qui peuvent apporter un bénéfice, même faible, sont à conseiller.

L'étude de 2013 n'est qu'une première étape dans ce domaine. D'autres devraient suivre dans les années à venir.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (186) : 750mg de gelée royale avant le petit déjeuner quotidiennement, on peut l'associer avec du *Ginkgo biloba* et/ou du Ginseng.

## 5.2. Troubles cutanés

### 5.2.1. Xérose ou sécheresse cutanée

L'acide 10-hydroxy-2-decenoïque 10-HDA, présent uniquement dans la gelée royale, ou hydroxydecine®, son homologue synthétique, ont montré leur efficacité dans le traitement des xéroses (ou sécheresses cutanées). Les laboratoires Pierre Fabre et Ducray ont démontré qu'une crème à base hydroxydecine® permet une amélioration de 60% de la sécheresse cutanée sur 21 jours (90).

Cette hydroxydecine® se retrouve d'ailleurs dans la gamme Ictyane® de chez Ducray (188).

Conseil : 2 applications/j de crème Ictyane® jusqu'à guérison. Répéter la cure si récidive.

### **5.2.2. Ulcère cutané**

La gelée royale permet le traitement des ulcères cutanés. Une étude iranienne (189) a observé l'efficacité de la gelée royale sur des ulcères de jambe chez des diabétiques. Il s'avère que les résultats sont très bons.

Cependant, en considérant le prix de la gelée royale, il est préférable de privilégier le miel en raison d'un prix inférieur et d'un recul suffisant sur cette thérapie.

### **5.3. Diminution de la glycémie, effets similaires à l'insuline ?**

Plusieurs études *in vitro* ont observé une analogie fonctionnelle de la gelée royale avec l'insuline, mais très peu d'études ont été réalisées. Une équipe allemande a étudié l'impact d'une dose de 20g de gelée royale avant une Hyper Glycémie Per Os (HGPO) (190). La glycémie est significativement inférieure lors de la prise de gelée royale par rapport à une HGPO avec prise de glucose.

L'étude est réalisée sur des sujets sains, il n'y a donc aucune preuve pour les sujets diabétiques. De plus, l'étude concerne la prise unique de glucose. Il est donc difficile de déterminer l'impact d'une dose quotidienne de gelée royale ainsi que la durée de sa prise.

Au comptoir, on peut préconiser la gelée royale comme léger hypoglycémiant, à raison de 1500 mg par jour.

### **5.4. Effet de la gelée royale sur une longue période**

Il est souvent annoncé que la gelée royale est favorable pour l'organisme sur de nombreux points. On lui confère souvent d'augmenter l'immunité, de favoriser le fonctionnement cérébral et bien d'autres propriétés. Les propriétés vues dans les parties précédentes proviennent toutes d'essais cliniques de courte durée. Seule l'étude japonaise de Morita & *al.* a observé plusieurs paramètres biologiques après la prise régulière de gelée royale sur une longue période (191). Sur une étude randomisée *versus* placebo en double aveugle, deux groupes de volontaires sains ont ainsi été répartis : gelée royale et contrôle. La prise

quotidienne de 3g de gelée royale s'est faite pendant 6 mois. Il faut noter qu'une dose de 3g est importante, les doses usuelles sont plus de l'ordre de 50 à 700mg par jour.

Dans les paramètres observés, il n'y avait pas de différences significatives de l'IMC, du tour de taille, des lipides, des fonctions hépatiques et rénales, de la pression artérielle et de l'hémoglobine glyquée HbA1c.

Parmi les paramètres qui ont varié avec un  $P < 0,05$  : les hématies, l'hématocrite, la testostérone (T), le rapport T/DHEA, le test d'état de santé SF-36© (192) (utilisé pour l'évaluation de la santé perçue, physique ou mentale, de populations de patients ou dans des études de santé publique) ont augmenté. Tandis que la glycémie à jeun, le déhydroépiandrostérone (DHEA) ont baissé.

Etonnamment, les variations des globules blancs, décrites dans un paragraphe suivant, n'ont pas été étudiées. Il aurait été intéressant de comptabiliser le nombre de petites pathologies, tels que les rhumes, la grippe ... contractées pendant ces 6 mois de cure. Cela aurait permis d'observer l'intérêt dans l'immunité tant alloué à la gelée royale.

Cependant, on observe un intérêt dans l'anémie, la glycémie, l'accélération de la conversion DHEA en testostérone, la fonction mentale et la qualité de vie.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (191) : pour les patients anémiés, à tendance diabétiques ou désirant retrouver « une forme physique et mentale », on peut proposer 3g de gelée royale/j pendant 6 mois et plus.

## 5.5. Asthénozoospermie

L'asthénozoospermie, ou asthénospermie, est la diminution de la mobilité des spermatozoïdes induisant une infertilité. On ne peut pas dire strictement que l'homme est stérile, mais la fécondation n'a pas lieu. La solution actuelle est de pratiquer une insémination intra-utérine (IIU) ou insémination artificielle. Cependant, une équipe égyptienne a étudié l'impact d'un mélange de gelée royale avec du miel dans le traitement de l'asthénospermie (193). Le mélange de 100g de miel avec 3g de gelée royale est dilué dans du sérum physiologique. Seulement 10ml de ce mélange est introduit en intra-vaginal avant les coïts. L'étude a été menée sur trois cycles menstruels en comparant le protocole IIU à de celui du

mélange miel/gelée royale. Pour un total de 553 cycles analysés (283 pour le mélange, 270 pour l'IIU), il y eu 23 grossesses (8,1%) pour le mélange miel/gelée royale ; et 7 (2,6%) pour l'IIU. La différence est statistiquement significative (P<0,001).

Il est encore impossible de le conseiller au comptoir. En effet, le mélange demande une préparation spécifique, mais il serait intéressant que la gynécologie se penche dessus. Cela permet d'une part de limiter le coût de la thérapie, mais aussi d'élargir le panel thérapeutique pour cette pathologie avec une thérapie plutôt simple pour le couple.

## 5.6. Hypercholestérolémie

La gelée royale est préconisée pour diminuer le cholestérol. L'équipe de Guo & *al.* s'est penchée sur ces propriétés (194). Après une cure de 6g de gelée royale par jour pendant 4 semaines, ils ont observé les variations des taux sériques du cholestérol total, des lipoprotéines de basses et de hautes densités (LDL et HDL) et des triglycérides chez des patients sains. Il s'avère que la gelée royale diminue significativement le LDL-cholestérol et le cholestérol total. Cette propriété est intéressante sachant que le « mauvais cholestérol » correspond au LDL.

Cependant, cette étude n'a été réalisée que sur 15 patients et à 6g/j de gelée royale, ce qui est une dose importante. De plus, l'étude de Morita & *al.* (191) n'a pas observé de modification significative sur le cholestérol sur 6 mois. L'activité hypcholestérolémiant ressort donc essentiellement de l'usage traditionnel.

La gelée royale comme hypcholestérolémiant est à proposer aux patients qui le demandent, tout en les informant du manque de fiabilité de cette propriété dans l'état actuel du peu d'études menées.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (194) : 6g/j de gelée royale pendant 1 mois et plus.

## 5.7. Ménopause

La gelée royale est parfois citée dans l'usage traditionnel comme traitement des symptômes de la ménopause. Il existe peu d'études sur cette thérapie. Une étude égyptienne (195) a démontré son efficacité mais en association à d'autres composants : huile d'onagre

(250mg), damiana (*Turnera diffusa*) (100mg), ginseng (*Panax ginseng*) (50mg), gelée royale (200mg), présents dans le produit commercialisé Lady 4®. Les patientes ont pris 2 capsules par jour pendant 4 semaines. Il est donc difficile d'imputer l'efficacité uniquement à la gelée royale. Cependant, cette association permet de diminuer les symptômes de 30% par rapport au groupe placebo.

Le produit Lady 4® n'étant pas commercialisé en France, on peut conseiller les produits séparés retrouvés en pharmacie à la même posologie.

## 5.8. Augmentation de l'immunité

La gelée royale est préconisée pour augmenter l'immunité. Cela peut s'expliquer à différents niveaux. Premièrement, sa composition en acide 10-hydroxy-2-decanoïque permet une activité anti-bactérienne (196). Deuxièmement, la présence de sélénium participe à l'augmentation de l'immunité. Celui-ci est conseillé en oligothérapie comme antioxydant et favorisant le système immunitaire. Un paragraphe de la 1<sup>ère</sup> partie expose l'influence de la gelée royale sur les paramètres immunologiques. De plus, une étude préliminaire sur des enfants leucémiques (197) a observé des modifications de la formule sanguine. Les leucocytes, les lymphocytes et les neutrophiles ont vu leur taux augmenter avec une prise quotidienne de 1g de gelée royale sur 4 semaines.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (197) : en prévention des maladies hivernales, 1g/j pour les enfants et 3g/j pour les adultes avant le petit déjeuner pendant les mois d'hiver.

## 5.9. Précautions d'emploi de la gelée royale

La gelée royale reste un concentré de molécules. Il existe évidemment des précautions dans son utilisation.

Le principal risque est l'allergie, avec quelques cas de choc anaphylactique (198). Il faut donc éviter de le proposer chez des patients avec un terrain allergène et chez les asthmatiques. Les personnes allergiques au miel, aux plantes composées, aux pollens, au venin, ou ayant de l'asthme ou des eczémas devront être prudentes et demander un avis médical.

La prise de gelée royale est déconseillée aux personnes atteintes d'un cancer hormono-dépendant ou sujet avec ces antécédents.

De plus, une autre précaution importante est à retenir. Un cas d'interaction médicamenteuse avec la warfarine (199) a été observé. L'INR du patient était monté de 2,4 à 6,8. Après enquête, le seul changement dans l'alimentation du patient était la prise quotidienne de gelée royale depuis une semaine.

Par précaution et en raison du faible recul de cette association, il est déconseillé de donner de la gelée royale aux patients ayant un traitement anti-vitamine K.

## 5.10. Conclusion

Les propriétés de la gelée royale ouvrent des pistes dans de nombreuses indications. Les résultats de la gelée royale sont positifs contre le déclin cognitif, la régulation du métabolisme glucidique et lipidique, l'augmentation de l'immunité, le traitement de la ménopause et même pour certaines stérilités. Les utilisations traditionnelles sur cet aliment restent donc fondés, mais il faut augmenter les études pour que l'on soit sensibilisé à son utilisation. De plus, il faut admettre que les doses utilisées dans les études sont considérables. On peut atteindre 6g/j de gelée royale alors que les pots commercialisés en contiennent 10g ! Il paraît difficile de conseiller cette quantité aux patients, connaissant le coût de la gelée royale.

# 6. Le miel

## 6.1. Intérêt du miel en fonction de l'origine florale

### 6.1.1. Le miel de Manuka

Le Manuka (*Leptospermum scoparium*) est un arbre d'Océanie. Depuis quelques années, son miel fait beaucoup parler de lui. Il est considéré comme le plus antiseptique des miels et le plus cicatrisant. Il est aussi très bien approprié comme antioxydant. Cependant, il n'y a pas beaucoup d'études qui comparent le miel de Manuka avec d'autres miels monofloraux. On peut considérer que son récent intérêt provient de l'origine exotique de ce produit. D'autres miels sont tout aussi efficaces pour ces propriétés.

### 6.1.2. Les autres miels

Les propriétés suivantes sont essentiellement établies d'après l'usage traditionnel (200)(201). Ces indications sont très utiles pour le conseil au comptoir, si il y a à disposition plusieurs variétés de miel.

- miel d'acacia : recommandé dans la prévention ou le traitement de troubles gastriques ou d'ulcères gastro-duodénaux. Il est conseillé pour faciliter le transit intestinal. Il peut être utilisé « comme » édulcorant pour les diabétiques de type II
- miel d'aubépine : calmant voire sédatif, également antispasmodique
- miel de bruyère : diurétique, antioxydant, antalgique, améliore le prostatisme. Conseillé pour les anémiques et contre l'asthénie, il est aussi reminéralisant. A donner aux convalescents et aux personnes âgées
- miel de châtaignier : très riche en minéraux, donc à donner dans les cures d'oligothérapie. Il est dynamisant et reminéralisant. Peut aussi venir en aide aux personnes ayant des problèmes veineux et circulatoires en général. Contre l'anémie, les infections urinaires
- miel de citron : contre les indigestions, les insomnies
- miel d'eucalyptus : calme la toux et autres infections ORL, soulage les voies urinaires. Il favorise la circulation sanguine. Dynamise et reminéralise. Augmente l'immunité
- miel de lavande : excellent antiseptique pour les bronches et les poumons. Conseillé pour les voies respiratoires : antiseptique, anti-inflammatoire. Permet le traitement des plaies, brûlures, piqûres d'insectes et de la dépression
- miel de mélilot : le plus approprié pour traiter les gingivites, sinusites, rhinites, pharyngites, laryngites, angines, aphtes
- miel d'oranger : calmant. Utilisé comme édulcorant, même en pâtisserie. Conseillé pour les voies respiratoires
- miels de pin et sapin (ou miellat) : dans les affections hivernales ORL. Antioxydant
- miel de pissenlit : contre les pathologies gastrique, intestinale, hépatique, biliaire, rénale

- miel de romarin : conseillé pour faciliter la digestion et les troubles du foie
- miel de sarrasin : antioxydant, améliore la digestion, antitussif. Complément à donner aux femmes enceintes et allaitantes
- miel de thym : recommandé pour les infections des voies respiratoires.  
Traitement des plaies
- miel de tilleul : goût mentholé, sédatif, sudorifique, diurétique, permet les soins palliatifs, participe au traitement de la grippe, la toux, la sinusite, les maux de tête, l'insomnie et l'anxiété
- miel de tournesol : spasmolytique pour l'estomac, les coliques intestinales et l'asthme
- miel de violette : sédatif et relaxant

Ces propriétés sont préconisées par l'usage traditionnel du miel. Aucunes études cliniques n'ont été trouvées dans la littérature. Les paragraphes, quant à eux, mettent en valeur les propriétés thérapeutiques appuyées sur des références scientifiques.

## 6.2. Hygiène bucco-dentaire

Le miel, considéré comme un édulcorant, participe dans l'alimentation en tant que sucre. Comme toute sucrerie, il y a le problème des caries qui se pose. Paradoxalement, le miel est mal défini sur la cariogénicité. Certaines études le considèrent comme autant cariogène que le cola ou le saccharose (202). D'autres le préconisent comme carioprotecteur (203). Il serait en particulier carioprotecteur lors d'hyposalie et de xérostomie (204).

Il est difficile de trancher sur le pouvoir cariogène du miel. Il vaut mieux prévenir les caries avec des dentifrices au fluor, contenu dans les dentifrices vendus en pharmacie.

## 6.3. Antibiotique

Il est vu dans la première partie que le miel a des propriétés antibiotique, antiseptique. Cette activité est très utile pour la cicatrisation des plaies. En effet, il évite la surinfection. Il agit essentiellement en local, c'est pour cela qu'il faut le conseiller sur des plaies cutanées, des infections cutanées. Cette propriété antibiotique est très importante dans le processus de

cicatrisation. En effet, l'hôpital de Limoges utilise le miel de thym dans cette indication. Un paragraphe suivant détaille le protocole de l'hôpital.

Conseil : une cuillère à café de miel avec une goutte d'HE de cannelle de Ceylan (205) 3/j, à garder longtemps dans la bouche lors d'infections bucco-pharyngées. Pour l'usage externe, en particulier pour la cicatrisation, un paragraphe détaille son application. Une cuillère à café de miel équivaut à 8g environ.

## 6.4. Antiviral

Malgré un manque de recul sur l'activité antivirale du miel, celui-ci est à proposer lors de lésions herpétiques labiales et génitales (128). Le miel présente une meilleure efficacité que l'aciclovir en topique. Il est aussi proposé dans les zonas essentiellement pour prévenir une fois de plus des surinfections bactériennes et permettre l'activité anti-inflammatoire.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (128) : sur un herpès labial (et génital), 1 application d'une noisette de miel maintenu par une compresse ou un coton pendant 15 min 4 à 5/j jusqu'à guérison. Toujours bien se laver les mains avant et après.

## 6.5. Oncologie

Le miel n'est pas encore proposé comme anticancéreux *in vivo*. Il y a encore de nombreuses étapes avant de voir des traitements à base de miel dans cette spécialité. Cependant, il peut faire partie des traitements adjuvants.

En effet, les chimiothérapies induisent des neutropénies. Une équipe d'oncologues israéliens (206) a étudié l'effet d'un traitement à base de miel lors de neutropénie de grade 4 induite par des chimiothérapies précédentes et d'autres paramètres de la formule sanguine. Le traitement est de 5g/j de miel, commencé le premier jour de la chimiothérapie et pendant 5 jours. L'étude ne s'est faite que sur 30 patients.

60% des patients n'ont plus eu de neutropénie ( $>500/\text{mm}^3$ ). 64% des patients ont vu leur taux d'hémoglobine remonter à la normale ( $>11\text{g/dL}$ ) et 90% des patients n'avaient plus de trombocytopénie ( $>90000/\text{mm}^3$ ).

Le résultat paraît étonnant. Il est à noter que l'échantillon était faible. Les chimiothérapies étaient variées : CEF (cyclophosphamide, epirubicine, 5-FU), paclitaxel et carboplatine, gemcitabine... Le miel sélectionné est un miel riche en *Echinacea pallidum*, *Uncaria tomentosa*, et *Eleutherococcus senticosus*, plantes connues contre la fatigue et pour améliorer l'immunité. On peut citer l'*Echinacea pallidum* connu pour ses propriétés stimulant les mécanismes non spécifiques de défense de l'organisme tels que la phagocytose par les granulocytes et la libération de cytokines (11). L'*Eleutherococcus senticosus*, quant à lui, est considéré comme une plante « adaptogène » diminuant l'asthénie fonctionnelle et favorisant la résistance à l'effort et au stress (11).

Le miel est à conseiller au comptoir pour les personnes sous chimiothérapie. Il peut aider à stimuler le système immunitaire. Cependant, et dans la logique des concentrations des molécules ne concernant pas les sucres, il est préférable de conseiller le pollen et/ou la gelée royale dans cette indication. C'est pour cela que le miel est à conseiller dans cette indication uniquement lors d'une demande expresse de la part du patient.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (206) : 5g/j pendant 5 à 10 jours à commencer le premier jour de la chimiothérapie.

## 6.6. Gastro-intestinal

Le miel permet la protection gastrique (207)(208)(209)(210) de substances irritantes comme l'éthanol ou l'ammoniac. Cette protection n'est cependant valable qu'en préventif.

Il est aussi efficace dans les ulcères gastro-duodénaux (211). Le traitement pendant 15 jours de miel pour des ulcères gastriques permet un taux de guérison de 51 à 70%. Ces résultats sont très similaires avec le sucralfate.

Les ulcères sont provoqués par *Helicobacter pylori* et le miel a une activité antibiotique sur cette bactérie (212). Les miels utilisés dans cette étude sont de trois types : miel toutes fleurs, miel de fleur d'oranger (*Citrus sinensis*) et miel de Cyprès doré de Monterrey (*Cupressus macrocarpa 'Goldcrest'*). Ces 3 miels ont une activité similaire sur *H. pylori*.

Le miel est à proposer chez les patients souffrant d'irritations gastriques ainsi que d'ulcères gastro-duodénaux ou antécédents d'ulcères. Si il y a présence d'un ulcère, le miel est à associer avec les traitements classiques qui sont les IPP et les antibiotiques.

Conseil : à l'issue d'une réflexion personnelle en lien avec l'étude : 1 cuillère à café 2-3/j pendant 15 jours.

## 6.7. Pathologies ORL hivernales : toux, rhume ...

Parmi toutes les indications relevées dans l'usage traditionnel, le miel est le plus préconisé pour les pathologies hivernales. On connaît tous la fameuse cuillère de miel pour le mal de gorge ou la toux. Ce paragraphe tente de prouver l'efficacité de ces traitements à travers plusieurs études cliniques.

- Le rhume

Dans notre vieille Europe, le miel est préconisé essentiellement pour le mal de gorge et la toux, mais en Iran, il est conseillé contre le rhume. Une étude (213) sur 60 patients a comparé un traitement allopathique associé ou non à du miel (50g/j). Le traitement allopathique comprenait du paracétamol (325mg/6h), du naproxène (250mg/12h) et du chlorphénamine (4mg/6h). Les patients ayant pris le miel en complément ont vu la durée de leur rhume diminuer de 1 à 2 jours.

Ce résultat n'est pas des plus démonstratif, mais il existe une légère amélioration qui justifie le conseil au comptoir.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (213) : 50g/j de miel associé à un anti-histaminique H<sub>1</sub> ou un vasoconstricteur jusqu'à la fin des symptômes.

- La toux

En ce qui concerne la toux, les études sont mitigées. Certaines expliquent que le miel n'a pas d'intérêt dans le traitement de la toux et des infections des voies respiratoires (214)(215). Le traitement de la toux avec le miel revient souvent comme efficace dans le traitement des infections des voies respiratoires associées à une difficulté d'endormissement (216)(217)(218). Le traitement par le miel permet une diminution de 47% de la toux, contrairement au placebo qui la diminue de 24%. Le miel est moins efficace que le dextromethorphan, mais au vu des effets secondaires potentiels de ce dernier, il reste préférable de proposer le miel pour les jeunes enfants.

Un fait intéressant, le miel de sarrasin peut être utilisé dans les toux persistantes post-infections (219). Le miel à 20g 3/j a été comparé à un traitement de prednisolone 13mg 3/j et un placebo sur une durée de 3 mois. L'évaluation principale était la fréquence de la toux sur une échelle de 0 (pas de toux) à 3 (toux très fréquente). Le miel a permis de diminuer la note de 2,9 initialement à 0,2. Tandis que pour la prednisolone seule, on est passé de 3,0 à 2,4. Le placebo n'a pas montré de diminution significative.

Malgré quelques études cliniques réticentes, le miel intervient dans le traitement des toux aigües comme chroniques.

Conseil : à l'issue de l'étude clinique (219) : 1 cuillère à soupe 2-3/j jusqu'à disparition de la toux. Une cuillère à soupe équivaut à 24g de miel environ.

## 6.8. Amélioration du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est le regroupement de plusieurs pathologies : le surpoids, l'hypertryglycéridémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertension et le diabète de type 2. Le syndrome métabolique est un terme pour alerter sur les risques cardio-vasculaires, puisqu'il regroupe les pathologies à l'origine de ces risques. Quelques études ont montré l'influence du miel sur ces paramètres.

Une étude de 2004 (220) propose une prise quotidienne de 75g de miel (dilué dans 250ml d'eau) pendant 15 jours chez des patients ayant une ou plusieurs pathologies de ce syndrome. Au bout des 15 jours, une diminution de 7% de la cholestérolémie, 1% du LDL-cholestérol, 2% de la tryglycéridémie, 7% de la CRP, 6% de la glycémie a été observée. A l'inverse, le HDL-cholestérol a augmenté de 2%.

Une autre de 2008 (221) instaure un traitement de 70g/j de miel pendant 31 jours. Les résultats ont montré que le miel provoque une légère réduction du poids corporel (1,3%) et de la masse grasse corporelle (1,1%). Le miel réduit le cholestérol total (3%), le LDL-cholestérol (5.8%), les triglycérides (11%), la glycémie à jeun (4,2%), et la CRP (3,2%) et augmente le HDL-cholestérol (3,3%) chez les sujets ayant des valeurs normales. Tandis que chez les patients avec des variables élevées (patients en hyperlipidémie), le miel a provoqué la réduction du cholestérol total de 3,3%, du LDL-cholestérol de 4,3%, des triglycérides de 19%, et de la CRP de 3,3%.

Une dernière étude de 2009 (222) ne communique pas les valeurs de la diminution des différents paramètres biologiques. Pour un traitement de 75g de miel par jour sur 14 jours chez un patient en hypercholestérolémie, il est noté que la cholestérolémie, le LDL-cholestérol et l'IMC ont été diminués de manière significative. Par opposition, le HDL-cholestérol a eu une augmentation.

Ces études sont toutes en corrélation et montrent facilement que le miel influe de manière bénéfique les paramètres biologiques du syndrome métabolique.

Le miel est un édulcorant avec un indice glycémique moyen (223). Il se situe au même niveau que les pâtes, le riz ou le pain complet. Nazir L & *al.* (224) ont fait le test de l'HyperGlycémie *Per Os* (HGPO) sur 97 patients avec plusieurs doses de miel et comparé avec la dose classique de 75g de glucose. Deux heures après la prise, le glucose provoque une glycémie à 170 mg/dl, tandis que 75g de miel l'augmente à 85 mg/dl et 30g de miel à 30 mg/dl. Cette expérience met en évidence l'indice glycémique du miel inférieur à celui du glucose. Ainsi, le miel est adapté chez le diabétique pour limiter l'hyperinsulinémie post-prandiale.

Un paramètre important dans les risques cardiovasculaires est la formation d'athérome et l'agrégation des plaquettes. C'est pour cela qu'il existe dans les traitements préventifs les anticoagulants oraux et/ou les antiagrégants plaquettaires. Ahmed A & *al.* (225) ont étudié l'influence du miel sur l'hémostase. L'expérience est réalisée non pas *in vivo* mais *in vitro* avec des échantillons de sang dans lesquels ont été ajoutées des solutions de miel (à 3,75 et 7,50%). Le miel inhibe légèrement l'agrégation des plaquettes. En revanche, il retarde la coagulation du sang. L'augmentation du Temps de Céphaline Activée (TCA) est de 19±10 et 62±10% respectivement pour des concentrations de 3,75 et 7,50% ; le Taux de Prothrombine (TP) de 6±5 et 40±5% ; et le Temps de Thrombine (TT) respectivement de 35±15 et 112±30%. Ces trois paramètres sont encore plus augmentés dans du plasma appauvri en plaquettes. Dans ce plasma appauvri, le taux de fibrinogène (facteur I) est diminué de 13±4% et de 86±30% respectivement. Cette étude *in vitro* met en évidence le potentiel anticoagulant du miel malgré des écarts types fort élevés. Des études complémentaires seraient nécessaire pour confirmer des résultats statistiquement significatifs. mais il est possible de le conseiller dans le syndrome métabolique puisque l'augmentation de l'agrégation plaquettaire ou de la coagulation fait partie de ces risques.

En revanche, il faut vérifier lors du conseil que le patient n'est pas sous anticoagulant ou antiaggrégant plaquettaires puisqu'aucune étude associant le miel à ces traitements n'est disponible. Le risque de synergie implique cette précaution d'emploi qui est d'ailleurs retrouvée avec la gelée royale.

Conseil : à l'issue des études cliniques (220)(221)(222) : pour un patient qui rentre dans le cas cité précédemment, il faut lui proposer de remplacer le sucre (saccharose) par du miel ou de prendre 1 cuillère à soupe de miel 3/j (équivaut à 70-80mg/j).

## 6.9. Sommeil

Dans l'usage traditionnel, le miel est connu pour ses vertus sédatives. On connaît tous quelqu'un qui prend parfois une infusion avec une cuillère de miel avant de se coucher. Dans cet acte, il est difficile de déterminer l'efficacité de chaque élément. La tisane est souvent à base de passiflore, aubépine, mélisse, tilleul. Ces plantes sont reconnues pour être sédatives. Le miel peut également être sédatif et aussi apaiser l'esprit grâce à son odeur agréable. La tisane est souvent prise dans des conditions propices : lumières tamisées, chaleur (près du feu !), le corps est au repos dans un fauteuil... Toutes ces conditions préparent l'organisme au sommeil. Il s'agit ici d'un équilibre global.

Certaines études ont observé la qualité du sommeil chez des enfants avec la prise de miel le soir (216)(217)(218). Les enfants ont eu moins de difficulté à s'endormir, mais il est difficile d'évaluer la qualité du sommeil, encore plus quand celle-ci est évaluée par une tierce personne : les parents.

Le miel est à considérer comme favorisant le sommeil. Certes il n'a pas l'effet d'un somnifère allopathique, mais additionné avec d'autres éléments préparant l'organisme au sommeil, il permet d'obtenir l'équilibre. C'est un protocole dont les effets ne sont pas immédiats. Mais en persévérant, on peut éliminer la prise d'hypnotiques qui sont à l'origine indiqués lors d'insomnie occasionnelle ou transitoire et prescrits sur 28 jours maximum.

Conseil : à l'issue d'une réflexion personnelle et en connaissant l'usage traditionnel : avant le coucher, prendre une cuillère de miel à déguster ou pour sucrer une boisson chaude.

## 6.10. Troubles cutanés

Les petites lésions cutanées peuvent être soignées par le miel. On connaît son intérêt sur les plaies et les infections bactériennes cutanées. Il peut également être utilisé sur les petites irritations, les problèmes d'acné, les brûlures, les mycoses ... (226)

Le miel doit rester en contact prolongé. C'est pour cela qu'il faut faire des masques pour le visage, ou utiliser une compresse et un pansement occlusif pour les autres parties du corps.

Conseil : 1 application d'une noisette de miel maintenue par une compresse 2/j jusqu'à guérison.

## 6.11. Cicatrisation

Le domaine où le miel est le plus reconnu pour ses propriétés thérapeutiques est la cicatrisation. La communauté scientifique admet l'efficacité de celui-ci. Plusieurs hôpitaux, en France et dans le monde, utilisent ce « nectar » pour la cicatrisation cutanée. En France, le professeur Bernard Descottes du CHU de Limoges a consacré sa carrière à cette vertue.

Les paragraphes suivants proposent dans un premier temps une explication de l'activité cicatrisante puis les utilisations possibles pour permettre le conseil à l'officine.

### 6.11.1. Mécanisme du miel favorisant la cicatrisation

Le miel permet la cicatrisation des tissus grâce, non pas à une seule propriété, mais à plusieurs propriétés qui forment un équilibre. Ces propriétés sont vues dans les paragraphes précédents et dans la 1<sup>ère</sup> partie.

Tout d'abord, le miel est un bon antibiotique. Il évite donc les infections et les surinfections qui sont souvent la raison d'un retard de cicatrisation.

Le miel possède des propriétés anti-inflammatoires donc il soulage de la douleur.

De par son hyperosmolarité, il est hygroscopique. Il fournit ainsi un environnement de cicatrisation humide et permet en plus le drainage de la plaie, donc la détersion. Cela permet

aussi le débridement autolytique de la plaie, ce qui active le système immunitaire pour dissoudre les tissus nécrosés.

Le miel induit l'angiogenèse dans les tissus sains. Il active le système immunitaire, en particulier les macrophages qui sont les « éboueurs » de l'organisme et permet l'activation des kératinocytes (227).

De manière naturelle, l'organisme induit la cicatrisation à partir du moment où la plaie n'est plus infectée ou lésée. Par ses mécanismes, le miel permet surtout l'accélération de la cicatrisation. Pour les plaies aigües, il accélère la cicatrisation de 4,6 jours et pour les plaies chroniques ou brûlures de 13,6 jours (228).

### **6.11.2. Utilisation dans le soin des plaies**

Le professeur Descottes a utilisé le miel de thym dans la cicatrisation pendant 25 ans (229). Les lésions traitées étaient des lésions diverses, des kystes sacrococcygiens, des plaies après ablation de stomies et essentiellement des désunions de cicatrices. Parmi les lésions diverses, on retrouve des nécroses, ulcérations, escarres, brûlures, plaies ... Au total, ce sont 3 012 lésions qui ont été traitées. Sur 25 ans, le miel a permis une cicatrisation complète et satisfaisante, c'est-à-dire avec une épidermisation non chéloïde, voire esthétique, dans 98% des cas pris en charge (229). Par exemple, la durée moyenne de cicatrisation des plaies types, comme l'ablation d'une stomie digestive, est de 21 jours, contrairement à 28-35 jours pour un protocole habituel (230).

On retrouve le miel dans de nombreux services cliniques (123). Malgré quelques études qui ne trouvent pas que le miel soit aussi efficace que les traitements de références, il s'avère que le miel est plus efficace que les traitements de références dans 82% des cas (231).

Dans le cadre du cancer, le miel peut être utilisé pour la mucite radio-induite, les réactions cutanées induites par la radiothérapie, les plaies chirurgicales externes et buccales (231) et dans l'oncologie pédiatrique (232).

Si l'on s'en tient à l'éthique conventionnelle, le miel ne peut être utilisé en milieu hospitalié. Cependant, certains médecins se préoccupent plus de la guérison du patient que de l'aspect réglementaire. Par exemple le Professeur Olivier Laccourreye, ORL-cancérologue-chirurgien cervico-facial à l'hôpital européen G. Pompidou à Paris, utilise directement le miel

alimentaire du réfectoire de l'hôpital ! Celui-ci se trouve en uni-dose et est fermé hermétiquement (226).

### **6.11.3. Protocole hospitalier d'application du miel dans le traitement des plaies**

Ce protocole reprend le protocole d'application du miel établi par le Pr Descottes en 2008 (233). Ce protocole fait un rappel sur le soin des plaies qui sont à conseiller au comptoir.

La technique est déterminée par les résultats de l'examen de la plaie, elle doit favoriser les trois stades du processus physiologique de la cicatrisation, l'Annexe 12 illustre ces stades :

- stade de détersión
- stade de bourgeonnement
- stade d'épithérialisation

#### **- Stade de détersión**

La plaie revêt un aspect jaunâtre voire blanchâtre. Cette pellicule jaunâtre est liée à la présence de fibrine. Il est parfois possible d'observer des zones de nécrose (noires).

Technique :

1. un rinçage de la plaie est fait par un tensioactif, type Bétadine scrub®
2. un brossage, fait avec une brosse à dent chirurgicale souple et stérile, peut accompagner ce lavage. Le brossage fait à partir de mouvements circulaires doux permet de balayer les résidus de la détersión et de stimuler les tissus sous-jacents
3. une irrigation au sérum physiologique permet d'évaluer l'efficacité du soin
4. une fine pellicule de miel est appliquée sur la plaie, et recouverte par un tulle gras
5. une compresse stérile et un morceau de bande adhésive extensible permettent de maintenir en place le pansement

Le pansement se renouvelle toutes les 24h voir 12h.

- Stade de bourgeonnement

La plaie présente un aspect rouge et saigne facilement au contact. La fibrine a totalement disparu. Les soins apportés aux berge s de la plaie sont essentiels.

Technique :

1. Irriguer délicatement par du sérum physiologique
2. appliquer le miel et un tulle gras
3. ajouter une compresse stérile et une bande adhésive extensible

A ce stade le pansement se fait toutes les 48h.

- Stade d'épithérialisation

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

Technique :

1. sérum physiologique en irrigation douce
2. éviter le contact direct de la compresse avec la plaie
3. appliquer le miel si besoin
4. appliquer de l'éosine alcoolique en fin de cicatrisation
5. la plaie est laissée sans protection, à l'air libre, en fonction de son degré de cicatrisation

#### **6.11.4. Conseil pour les plaies rencontrées en ville**

Les conseils suivants sont à proposer aux patients de ville. Les gestes et le matériel sont simples. Il faut privilégier les miels qui n'ont pas subi de chauffage préalable et n'ont pas été exposés à la lumière. Tous les miels peuvent être utilisés en premier recours lors d'urgence. Sinon pour les autres plaies, les protocoles sont les suivants (234) :

- sur plaie propre : nettoyer au sérum physiologique, appliquer le miel, recouvrir d'une compresse, changer le pansement tous les jours jusqu'à la cicatrisation
- sur plaie souillée : même principe que pour les plaies propres. Cependant, avant chaque pansement, il faut utiliser une brosse stérile pour nettoyer la plaie

- sur brûlures : appliquer immédiatement le miel sur zone brûlée, recouvrir d'une compresse, changer le pansement quotidiennement jusqu'à cicatrisation
- sur les lésions cutanées : gerçure – crevasse : tremper préalablement les mains et les pieds dans un bain d'eau tiède. Sécher la peau si possible avec un « souffleur » ou sèche-cheveux. Appliquer l'équivalent d'un petit pois de miel dans la zone ulcérée. Recouvrir d'une compresse puis d'un pansement occlusif. Changer tous les 24h.

## 6.12. Précautions d'emploi du miel

Son administration *per os* est déconseillée en cas de pathologies graves reconnues chez les diabétiques mal équilibrés, ayant des complications vasculaires sévères, un angor instable, une artérite très évolutive, ainsi que les porteurs de lithiase urinaire oxalique, ceux ayant une hypothyroïdie non traitée, ou ceux atteints de maladies endocriniennes mal équilibrées, les porteurs d'hyperlipémies associant des anomalies métaboliques et lipidiques sévères dont une hypertriglycéridémie importante. Dans tous ces cas, un avis médical est absolument indispensable avant toute consommation régulière et importante de miel.

L'association avec des anticoagulants oraux et antiaggrégants plaquettaires est à limiter et à surveiller.

Le miel doit être évité chez le nourrisson de moins de 1 an. Son tube digestif est immature. Et le miel peut contenir le *Clostridium botulinum* qui libère la toxine botulique.

## 6.13. Conclusion

Le miel a des propriétés sur le métabolisme comme la gelée royale. On retrouve aussi les mêmes propriétés antiseptiques chez le miel la propolis et. Cependant le miel est moins concentré en molécules que la propolis donc moins efficace en application de courte durée. Le paramètre très important du miel est qu'il est un très bon cicatrisant, en plus d'être antiseptique. Mais pour cela, il faut l'utiliser en application de longue durée. Son application est principalement en cutanée, mais il peut être utilisé en application bucco-pharyngée, et même dans la cicatrisation gastrique.

# CONCLUSION

Actuellement, la recherche s'intéresse timidement à l'apithérapie. Depuis un demi siècle, plusieurs propriétés sont reconnues. En effet, le venin, le pollen, la gelée royale et la propolis sont prometteurs en cancérologie et dans plusieurs infections (bactérienne, virale, fongique et parasitaire). Il serait sans aucun doute utile de développer la recherche dans ces domaines. Aujourd'hui, le domaine juridique au niveau commercial est en perpétuel mouvement entre les médicaments, les dispositifs médicaux et les compléments alimentaires.

En application thérapeutique, l'apithérapie est déjà utilisée. De nombreux particuliers pratiquent ces thérapies, sans pour autant qu'elles soient référencées. Au niveau professionnel, une clinique japonaise traite l'arthrose par le venin. En France, le meilleur exemple est le CHU de Limoges qui utilise le miel dans la cicatrisation depuis déjà 30 ans. Les résultats qui en ressortent sont excellents pour une thérapie à faible coût. Cette pratique n'a malheureusement pas « essaimé » dans d'autres hôpitaux. En effet, les propriétés des produits de la ruche sont très larges. Le miel et la propolis sont cicatrisants, antibiotiques, antiviraux et antifongiques. Le venin, quant à lui, possède une activité anti-inflammatoire articulaire. Le pollen, enfin, devrait être proposé en prévention de l'hypertrophie bénigne de la prostate et est un très bon complément alimentaire. Mais comme tous médicaments allopathiques, les effets secondaires existent.

De plus en plus de patients sont demandeurs des thérapies naturelles. Par conséquent, il est intéressant d'installer un rayon d'apithérapie dans les pharmacies d'officine. Le pharmacien peut alors exercer son rôle de conseiller, gardant toujours en mémoire les limites des thérapies, qui existent aussi en apithérapie. C'est dans le but d'apporter un bagage scientifique, de conseiller les patients et de mettre en garde que cette thèse a été pensée.

Il faut rappeler que l'apothicaire « d'autrefois » soignait par les plantes. Le pharmacien a toujours développé les médicaments à partir des matières premières de la nature, et encore actuellement (ethnopharmacie ...). Quand la nature nous offre quelque chose, il serait regrettable de ne pas l'essayer ! De plus, d'un point de vue économique, le marché est encore peu exploité et les produits restent simples donc à un prix convenable.

C'est pour cela que les scientifiques doivent approfondir leur recherche en apithérapie pour que celle-ci soit généralisée. La collectivité scientifique et médicale devrait prendre conscience de l'énorme intérêt de ces recherches, du fait du potentiel de découvertes

prometteuses. La recherche devrait donc être pionnière dans ce domaine où tout est/reste à construire avec la certitude de résultats probants.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Monographies des cires blanche et jaune (6)

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 8.0

Cire d'abeille jaune

### 01/2008:0069 CIRE D'ABEILLE BLANCHE

#### Cera alba

##### DÉFINITION

Cire obtenue par blanchiment de cire d'abeille jaune.

##### CARACTÈRES

**Aspect** : morceaux ou plaques blanches ou blanc-jaunâtre, translucides en sections minces, à cassure à grains fins, mate et non cristalline. Chauffés dans la main, ils deviennent mous et malléables.

La cire d'abeille blanche présente une odeur semblable à celle de la cire d'abeille jaune mais plus légère et jamais rance. Elle est insipide et ne colle pas aux dents.

**Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'éthanol à 90 pour cent V/V chaud et complètement soluble dans les huiles grasses et les huiles essentielles.

**Densité** : environ 0,960.

##### ESSAI

###### Point de goutte (2.2.17) : 61 °C à 66 °C.

Faites fondre de la cire d'abeille blanche en la chauffant au bain-marie, puis versez-la sur une plaque de verre. Laissez refroidir jusqu'à consistance pâteuse. Remplissez la cupule métallique en enfonçant l'extrémité la plus large dans la cire. Répétez cette opération jusqu'à ce que la substance sorte par l'extrémité la plus étroite de la cupule. Enlevez à la spatule l'excès de matière et insérez immédiatement le thermomètre. Enlevez de nouveau l'excès de cire. Laissez reposer à température ambiante pendant au moins 12 h avant de déterminer le point de goutte.

**Indice d'acide** : 17,0 à 24,0.

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 2,00 g (m g) de cire d'abeille blanche, puis ajoutez 40 mL de *xylène R* et quelques billes de verre. Chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 0,5 mL de *solution de phénolphthaléine R1*. Titrez la solution encore chaude par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* jusqu'à virage au rouge persistant pendant au moins 10 s ( $n_1$  mL). Effectuez un essai à blanc ( $n_2$  mL).

$$\text{Indice d'acide} = \frac{28,05 (n_1 - n_2)}{m}$$

**Indice d'ester (2.5.2)** : 70 à 80.

**Indice de saponification** : 87 à 104.

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 2,00 g (m g) de cire d'abeille blanche, puis ajoutez 30 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *xylène R* et quelques billes de verre. Chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et chauffez à reflux pendant 3 h. Titrez immédiatement la solution encore chaude par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphthaléine R1* ( $n_1$  mL). Chauffez la solution à ébullition à plusieurs reprises pendant le titrage. Effectuez un essai à blanc ( $n_2$  mL).

$$\text{Indice de saponification} = \frac{28,05 (n_2 - n_1)}{m}$$

**Céresine, paraffines et certaines cires étrangères.** Dans un ballon de 100 mL à fond rond, introduisez 3,0 g de cire d'abeille blanche, puis ajoutez 30 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 40 g/L dans l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Faites bouillir doucement à reflux pendant 2 h. Enlevez le réfrigérant et introduisez immédiatement un thermomètre. Placez le ballon dans un bain-marie à 80 °C et laissez refroidir

sans cesser d'agiter. Il ne se forme pas de précipitation avant 65 °C, bien que la solution puisse être légèrement opalescente. A partir de 65 °C, la solution peut devenir trouble et une précipitation peut se former. La solution est trouble à 59 °C.

**Glycérol et autres polyols** : au maximum 0,5 pour cent m/m, calculé en glycérol.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, introduisez 0,20 g de cire d'abeille blanche, puis ajoutez 10 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Ajoutez 50 mL d'*acide sulfurique dilué R* et refroidissez. Filtrez et lavez le ballon et le filtre avec de l'*acide sulfurique dilué R*. Réunissez le filtrat et les liquides de lavage, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acide sulfurique dilué R*. Dans un tube à essai, placez 1,0 mL de cette solution et ajoutez 0,5 mL d'une solution de *periodate de sodium R* à 10,7 g/L. Mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL de *solution de fuchsine décolorée R* et mélangez. Si un précipité s'est formé, il disparaît. Placez le tube dans un vase à précipiter contenant de l'eau à 40 °C. Au cours du refroidissement, observez la solution pendant 10-15 min. S'il se développe une coloration bleu-violet dans la solution, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 1,0 mL d'une solution de *glycérol R* à 10 mg/L dans l'*acide sulfurique dilué R*.

01/2008:0070

### CIRE D'ABEILLE JAUNE

#### Cera flava

##### DÉFINITION

Cire obtenue par fusion, à l'aide d'eau chaude, des parois des alvéoles construites par l'abeille domestique *Apis mellifera L.* et élimination des matières étrangères.

##### CARACTÈRES

**Aspect** : morceaux ou plaques jaunes à brun clair, à cassure à grains fins, mate et non cristalline. Chauffés dans la main, ils deviennent mous et malléables.

La cire d'abeille jaune présente l'odeur faible et caractéristique du miel. Elle est insipide et ne colle pas aux dents.

**Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'éthanol à 90 pour cent V/V chaud et complètement soluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles.

**Densité** : environ 0,960.

##### ESSAI

###### Point de goutte (2.2.17) : 61 °C à 66 °C.

Faites fondre de la cire d'abeille jaune en la chauffant au bain-marie, puis versez-la sur une plaque de verre. Laissez refroidir jusqu'à consistance pâteuse. Remplissez la cupule métallique en enfonçant la plus large extrémité dans la cire. Répétez cette opération jusqu'à ce que la substance sorte par l'extrémité la plus étroite de la cupule. Enlevez à la spatule l'excès de matière et insérez immédiatement le thermomètre. Enlevez de nouveau l'excès de cire. Laissez reposer à température ambiante pendant au moins 12 h avant de déterminer le point de goutte.

**Indice d'acide** : 17,0 à 22,0.

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 2,00 g (m g) de cire d'abeille jaune, puis ajoutez 40 mL de *xylène R* et quelques billes de verre. Chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 0,5 mL de *solution de phénolphthaléine R1*. Titrez la solution encore chaude par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M*

Monographies  
C

jusqu'à virage au rouge persistant pendant au moins 10 s ( $n_1$  mL). Effectuez un essai à blanc ( $n_2$  mL).

$$\text{Indice d'acide} = \frac{28,05(n_1 - n_2)}{m}$$

**Indice d'ester** (2.5.2) : 70 à 80.

**Indice de saponification** : 87 à 102.

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 2,00 g (m g) de cire d'abeille jaune, puis ajoutez 30 mL d'un mélange à volumes égaux d'éthanol à 96 pour cent R et de xylène R et quelques billes de verre. Chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 25,0 mL d'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M et chauffez à reflux pendant 3 h. Tirez immédiatement la solution encore chaude par l'acide chlorhydrique 0,5 M en présence de 1 mL de solution de phénolphthaleïne R1 ( $n_1$  mL). Chauffez la solution à ébullition à plusieurs reprises pendant le titrage. Effectuez un essai à blanc ( $n_2$  mL).

$$\text{Indice de saponification} = \frac{28,05(n_2 - n_1)}{m}$$

**Cérésine, paraffines et certaines cires étrangères.** Dans un ballon de 100 mL à fond rond, introduisez 3,0 g de cire d'abeille jaune, puis ajoutez 30 mL d'une solution d'hydroxyde de potassium R à 40 g/L dans l'alcool exempt d'aldéhyde R. Faites bouillir doucement à reflux pendant 2 h. Enlevez le réfrigérant et introduisez immédiatement un thermomètre. Placez le ballon dans un bain-marie à 80 °C et laissez refroidir sans cesser d'agiter. Il ne se forme pas de précipitation avant 65 °C, bien que la solution puisse être légèrement opalescente. A partir de 65 °C, la solution peut devenir trouble et une précipitation peut se former. La solution est trouble à 59 °C.

**Glycérol et autres polyols** : au maximum 0,5 pour cent m/m, calculé en glycérol.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, introduisez 0,20 g de cire d'abeille jaune, puis ajoutez 10 mL de solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Ajoutez 50 mL d'acide sulfurique dilué R et refroidissez. Filtrez et lavez le ballon et le filtre avec de l'acide sulfurique dilué R. Réunissez le filtrat et les liquides de lavage, puis complétez à 100,0 mL avec de l'acide sulfurique dilué R. Dans un tube à essai, placez 1,0 mL de cette solution et ajoutez 0,5 mL d'une solution de periodate de sodium R à 10,7 g/L. Mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL de solution de fuchsine décolorée R et mélangez. Si un précipité s'est formé, il disparaît. Placez le tube dans un vase à précipiter contenant de l'eau à 40 °C. Au cours du refroidissement, observez la solution pendant 10-15 min. S'il se développe une coloration bleu-violet dans la solution, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 1,0 mL d'une solution de glycérol R à 10 mg/L dans l'acide sulfurique dilué R.

01/2009:0599  
corrigé 7.0

## CISPLATINE

### Cisplatinum



$\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$   
[15663-27-1]

**DÉFINITION**  
*cis*-Diamminedichloroplatine(II).

$M_r$  300,0

**Teneur** : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent.

### CARACTÈRES

**Aspect** : poudre jaune, ou cristaux jaunes ou jaune-orangé.

**Solubilité** : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le diméthylformamide, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

*Effectuez l'identification B, les essais (sauf celui de l'argent) et le dosage à l'abri de la lumière.*

### IDENTIFICATION

*Première identification : A, B.*

*Seconde identification : B, C.*

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

*Comparaison : cisplatin SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

*Solution à examiner.* Prélevez 1 mL de solution S2 (voir Essai) et complétez à 10 mL avec du diméthylformamide R. *Solution témoin.* Dissolvez 10 mg de cisplatin SCR dans 5 mL de diméthylformamide R.

*Plaque* : plaque recouverte de cellulose pour chromatographie R1.

*Prétraitement* : activez la plaque en chauffant à 150 °C pendant 1 h.

*Phase mobile* : acétone R, diméthylformamide R (10:90 V/V).

*Dépôt* : 2 µL.

*Développement* : sur les 2/3 de la plaque.

*Séchage* : à l'air.

*Détecteur* : pulvérisez une solution de chlorure stannieux R à 50 g/L dans un mélange à volumes égaux d'acide chlorhydrique dilué R et d'eau R. Examinez après 1 h.

*Résultats* : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dans une capsule de verre, ajoutez 50 mg de cisplatin à 2 mL de solution diluée d'hydroxyde de sodium R. Evaporez à séchitude. Reprenez le résidu par un mélange de 0,5 mL d'acide nitrique R et de 1,5 mL d'acide chlorhydrique R. Evaporez à séchitude. Le résidu est orange. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL d'eau R et ajoutez 0,5 mL de solution de chlorure d'ammonium R. Il se forme un précipité cristallin jaune.

### ESSAI

**Solution S1.** Dissolvez 25 mg de cisplatin dans une solution de chlorure de sodium R à 9 g/L dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 25 mL avec le même solvant.

**Solution S2.** Dissolvez 0,20 g de cisplatin dans du diméthylformamide R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

**Aspect de la solution S1.** La solution S1 est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV<sub>5</sub> (2.2.2, Procédé II).

**Aspect de la solution S2.** La solution S2 est limpide (2.2.1).

**pH** (2.2.3) : 4,5 à 6,0 pour la solution S1, mesuré immédiatement après la préparation de la solution.

**Substances apparentées.** Chromatographie liquide (2.2.29). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière. Ne chauffez ni ne traitez aux ultrasons aucune solution contenant du platine. Utilisez toutes les solutions dans les 4 h.*

*Solution à examiner.* Dissolvez 25,0 mg de cisplatin dans une solution de chlorure de sodium R à 9,0 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

## Annexe 2 : Monographie de la propolis pour préparations homéopathiques (5)

ANSM

### PROPOLIS POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

La drogue Propolis est constituée par la propolis, substance récoltée dans les ruches *d'Apis mellifica L.*

#### DESCRIPTION DE LA DROGUE

Les abeilles récoltent sur les bourgeons et l'écorce de nombreux arbres une substance résineuse qu'elles mélagent avec de la cire pour créer la propolis et qu'elles utilisent pour boucher, consolider, climatiser et aseptiser la ruche.

La propolis est une substance résineuse d'aspect hétérogène, solide et friable à froid, devenant molle au-dessus de 30 °C. Elle fond vers 60-70 °C.

Sa couleur est très variable : du jaune clair au noir en passant par tous les intermédiaires de brun.

Elle possède une odeur aromatique qui varie selon la provenance : en général, odeur de miel, de cire à laquelle s'ajoute selon l'origine celle des bourgeons visités.

#### IDENTIFICATION

La drogue présente les caractères macroscopiques précédemment décrits.

#### SOUCHE

La teinture mère de Propolis est préparée à la teneur en éthanol de 90 pour cent V/V, à partir de la propolis, selon la technique générale de préparation des teintures mères (voir la monographie *Préparations homéopathiques (1038)* et la Précision complémentaire de l'Autorité française de Pharmacopée).

#### CARACTÈRES

Aspect : liquide de couleur brun ambré à brun-rouge.

#### IDENTIFICATION

A. À 1 mL de la teinture mère de Propolis, ajoutez 1 mL d'eau R. Il se produit un trouble laiteux.

B. À 1 mL de la teinture mère de Propolis, ajoutez 1 mL d'eau R et 0,1 mL de la *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration marron très foncé.

#### ESSAI

**Éthanol (2.9.10) :** 85,0 pour cent V/V à 95,0 pour cent V/V.

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française 1989**

**Résidu sec** (2.8.16) : au minimum 4,0 pour cent *m/m*.

**Chromatographie.** Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant des plaques au gel de silice *G R*.

**Solution à examiner.** Teinture mère de Propolis à examiner.

**Solution témoin** (a). Dissolvez 10 mg d'*acide caféïque R* dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

**Solution témoin** (b). Dissolvez 10 mg de *chrysine R* dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes de 10 mm, 5  $\mu$ L de la solution à examiner et 10  $\mu$ L de chacune des solutions témoins. Développez sur un parcours de 15 cm avec la phase supérieure d'un mélange de 10 volumes d'*acide acétique dilué R*, de 50 volumes d'*éther R* et de 50 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande de fluorescence bleue de  $R_f$  voisin de 0,20 semblable quant à sa position et sa fluorescence à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et une bande de fluorescence brun-violet foncé de  $R_f$  voisin de 0,55 semblable quant à sa position et sa fluorescence à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b). Il présente également une bande de fluorescence jaune-vert de  $R_f$  voisin de 0,10, 2 bandes de fluorescence bleue de  $R_f$  voisin 0,35 et 0,40, une bande de fluorescence jaune-vert de  $R_f$  voisin de 0,60 et une bande de fluorescence bleue de  $R_f$  voisin de 0,65. Pulvérisez une solution de *diphénylborate d'aminoéthanol R* à 10 g/L dans le *méthanol R*. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande de fluorescence verte de  $R_f$  voisin de 0,20 semblable quant à sa position et sa fluorescence à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et une bande de fluorescence jaune de  $R_f$  voisin de 0,55 semblable quant à sa position et sa fluorescence à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b). Il présente également une bande de fluorescence verte de  $R_f$  voisin de 0,10 et une bande de fluorescence vert-jaune de  $R_f$  voisin de 0,40.

Procédez à une deuxième chromatographie. Déposez 5  $\mu$ L de la solution à examiner. Développez dans les mêmes conditions. Pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 10 pour cent *m/V* dans la solution d'*aldéhyde anisique R* et chauffez à 100-105 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour. Le chromatogramme présente une bande bleue de  $R_f$  voisin de 0,20, 3 à 4 bandes bleues de  $R_f$  compris entre 0,35 et 0,55, une bande rose de  $R_f$  voisin de 0,60, une bande bleue surmontée d'une bande rose de  $R_f$  voisin de 0,65 et une bande rose de  $R_f$  voisin de 0,75.

---

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française 1989**

## Annexe 3 : Monographie des pollens pour produits allergènes (5)

ANSM

### POLLEN POUR PRODUITS ALLERGÈNES

#### DÉFINITION

Les pollens pour produits allergènes sont les vecteurs du gamète mâle chez les plantes phanérogames. Ils sont formés par une double division réductionnelle à partir d'une cellule-mère ; ce sont des éléments haploïdes qui sont libérés à maturité par déhiscence de l'anthère et transportés soit par le vent (pollinisation anémophile), soit par les insectes (pollinisation entomophile), soit exceptionnellement par l'eau. Les pollens utilisés pour la fabrication des produits allergènes proviennent essentiellement des plantes anémophiles et accessoirement de quelques plantes entomophiles. Ils contiennent essentiellement des substances solubles, principalement de nature protéique, dont l'activité fonctionnelle est dissociée de leur éventuel pouvoir antigénique et allergénique.

#### CARACTÈRES

Les pollens pour produits allergènes se présentent sous la forme de poudres colorées dans diverses nuances de jaune, constituées par des grains de forme, de densité et de taille très variables suivant les espèces. Chaque grain est entouré d'une structure rigide, l'exine, ornementée ou non de reliefs caractéristiques de l'espèce, du genre ou de la famille et pourvue ou non d'une à plusieurs apertures.

Les pollens récoltés renferment toujours une certaine quantité d'éléments étrangers dont le taux est généralement proportionnel aux difficultés rencontrées dans le recueil de la matière première.

#### IDENTIFICATION

- A. Les pollens pour produits allergènes sont identifiés par leur morphotype : caractères macroscopiques et microscopique. Préparez une lame dans les conditions décrites dans l'essai Grains de pollens étrangers. Examinez au microscope (x 500) : couleur, taille, forme, nombre et position des aperçues, et tout autre élément caractéristique sont décrits. Ces caractères seront comparés à ceux de documents de référence.
- B. Profil protéique. Utilisez la solution S. Opérez en utilisant une technique appropriée telle que la focalisation isoélectrique (2.2.54) ou utilisez l'électrophorèse en gel de polyacrylamide au dodécyl sulfate de sodium (SDS-PAGE) (2.2.31). Comparez le profil à celui de la Préparation de Référence Interne, déposée sur le même gel. Le ou les principaux allergènes individuels connus seront identifiés et nommés suivant la nomenclature internationale reconnue.

#### ESSAI

**Solution S.** Faites macérer au moins 100 mg de pollen dans une quantité de solution saline de pH défini, par exemple une solution de titre approprié de bicarbonate d'ammonium ou constituée d'un mélange de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium, de façon à obtenir un rapport d'extraction compris entre 1/5 à 1/40 m/V. Opérez à une température de 2-8 °C, sous agitation pendant une heure au moins. Centrifugez et filtrez.

**Éléments étrangers** (2.8.2) : au maximum 5 pour cent dont pas plus de 1 pour cent de spores fongiques sauf exception justifiée et autorisée. Le taux autorisé est fixé pour chaque pollen.

---

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française 2009**

Introduisez 10 mg de pollen préalablement homogénéisé dans un tube à essai. Ajoutez 5 mL d'un mélange de 30 volumes de *glycérol R* et de 70 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Agitez puis centrifugez à 500 g, pendant 10 min. Eliminez le surnageant. Séchez à température ambiante pendant 4 heures. Mettez en suspension le contenu du tube en utilisant 0,5 mL d'un mélange de 80 volumes de *glycérol R* et 20 volumes d'*eau R*. Déposez 0,05 mL de la suspension sur une lame. Recouvrez d'une lamelle en préservant une épaisseur suffisante pour éviter d'écraser les pollens. Examinez au microscope (x 630) en procédant à des balayages longitudinaux. Dans chaque champ, dénombrez toutes les particules (grains de pollen et éléments étrangers) et continuez l'examen jusqu'à un total d'au moins 1500 grains de pollens. Les éléments étrangers peuvent être classés selon leur origine en : pollens étrangers ; débris végétaux ; spores fongiques; algues ; cristaux ; particules de suie.

**Grains de pollens étrangers** : au maximum 1 pour cent dont pas plus de 0,5 pour cent d'un même morphotype.

Introduisez 10 mg de pollen préalablement homogénéisé dans un tube à essai. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique R*. Agitez puis centrifugez à 500 g pendant 10 min. Eliminez le surnageant. Ajoutez 2,5 mL d'un mélange de 10 volumes d'*acide sulfurique R* et de 90 volumes d'*anhydride acétique R* et placez le tube dans un bain-marie à 90°C pendant 3 min en agitant de temps en temps. Introduisez 5 mL d'*acide acétique anhydre R*. Centrifugez à 500 g, pendant 10 min. Eliminez le surnageant. Rincez le culot avec de l'*eau R* et mettez en suspension. Centrifugez et éliminez le surnageant. Mettez en suspension le culot en utilisant 0,5 mL d'un mélange de 80 volumes de *glycérol R* et 20 volumes d'*eau R*. Déposez 0,05 mL de la suspension sur une lame. Recouvrez d'une lamelle en préservant une épaisseur suffisante pour éviter d'écraser les pollens. Examinez au microscope (x 630) en procédant à des balayages longitudinaux. Examinez tous les pollens dans chaque champ jusqu'à un total d'au moins 1500 grains en les comparant à des lames de référence ou des photographies de pollens. Calculez le pourcentage de pollens étrangers.

**Contamination microbienne** (2.6.12). La prise d'essai peut être ramenée à 0,10 g. Sauf exception justifiée et autorisée, les pollens pour produits allergènes satisfont à la norme pour les germes aérobies viables totaux de  $10^6$  bactéries au maximum et de  $10^5$  moisissures et levure au maximum par gramme.

**Activité allergénique totale.** Dans les cas appropriés, la mesure de l'activité allergénique totale est déterminée par la technique d'inhibition de la fixation des IgE spécifiques par comparaison à la préparation de référence interne. Opérez sur la solution S.

**Allergènes individuels.** Dans les cas appropriés, la teneur en allergènes individuels est déterminée.

**Teneur en protéine.** En l'absence justifiée de mesure de l'activité allergénique totale ou des allergènes individuels, la teneur en protéine est déterminée par une méthode appropriée. Opérez sur la solution S. Des limites seront fixées pour chaque pollen.

## CONSERVATION

Conservez en récipient fermé à une température maximale de 8 °C.

## ETIQUETAGE

L'étiquette indique la dénomination scientifique latine de l'espèce, le numéro du lot, la date de la collecte et les conditions de conservation.

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française 2009**

## Annexe 4 : Monographie des venins d'hyménoptères pour produits allergènes (5)

ANSM

### VENINS D'HYMÉNOPTÈRES POUR PRODUITS ALLERGÈNES

#### DÉFINITION

Les venins d'hyménoptères pour produits allergènes sont obtenus à partir d'insectes piqueurs appartenant à la famille des *Apidae* ou des *Vespidae*. Ils contiennent des substances protéiques qui leur confèrent leur pouvoir antigénique et allergénique notamment la phospholipase A et la hyaluronidase.

#### PRODUCTION

Dans le cas des *Apidae*, les venins sont généralement recueillis sur un support après électrostimulation. Dans le cas des *Vespidae*, les venins sont généralement obtenus par lyophilisation d'une solution dans laquelle ont macéré des sacs à venin disséqués. L'origine, la qualité, l'homogénéité et la traçabilité de la matière première doivent être démontrées.

#### CARACTÈRES

Poudres blanches ou légèrement jaunâtres.

#### IDENTIFICATION

A. **Profil protéique.** Electrophorèse sur gel de polyacrylamide à une concentration supérieure ou égale à 12,5 pour cent *m/m* (2.2.31). Comparez le profil à celui de la Préparation de Référence Interne déposée sur le même gel. Le ou les principaux allergènes individuels connus seront localisés et nommés suivant la nomenclature internationale reconnue.

B. **Phospholipase A.**

La présence de la phospholipase A est mise en évidence en se rapportant à l'activité hydrolysante vis-à-vis de la lécithine de jaune d'œuf incorporée dans un gel d'agarose. Le diamètre de la zone d'action de la phospholipase A est comparé à celui d'un témoin de phospholipase A2 purifiée.

*Préparation des boîtes de Pétri.* Ajoutez 1 g d'agarose pour diffusion *R* et 0,1 g d'azide de sodium *R* à 100 mL de solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane pH 7,95 *R*. Chauffez la solution sous agitation jusqu'à éclaircissement juste avant ébullition. Refroidissez la solution à 56 ± 3 °C à l'aide d'un agitateur chauffant. Ajoutez 1 mL de solution de chlorure de calcium 0,01 *M R* et 1 mL de substrat de jaune d'œuf *R* et mélangez. Versez cette solution en couche uniforme de 2 mm à 5 mm d'épaisseur dans des boîtes de Pétri. Faites solidifier. *Conservez les boîtes retournées à une température de 2 °C à 8 °C.*

*Solution à examiner.* Préparez une solution de venin à examiner à la concentration de 200 µg/mL dans la solution d'albumine bovine *R*. *Conservez dans la glace pendant l'utilisation.*

*Solution témoin (a).* Diluez au 1/50 la solution de phospholipase A2 de venin d'abeille *R* dans la solution d'albumine bovine *R*.

*Solution témoin (b).* Diluez au 1/500 la solution de phospholipase A2 de venin d'abeille *R* dans la solution d'albumine bovine *R*.

*Solution témoin (c).* Diluez au 1/50 la solution témoin (a) dans la solution d'albumine bovine *R*.

---

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française 2010**

Percez dans chaque boîte de Pétri le nombre de puits approprié d'un diamètre de 4 mm environ. Aspirez les morceaux de gel d'agarose des puits ainsi que d'éventuelles traces de liquide. Laissez les boîtes à température ambiante pendant 3 h environ. Aspirez le liquide résiduel éventuellement présent dans les puits avant de déposez les solutions.

Déposez un même volume de solution de venin à examiner, de *solution de phospholipase A2 de venin d'abeille R*, des solutions témoins (a), (b) ou (c) et de *solution d'albumine bovine R*. Effectuez en double les déterminations pour chaque solution. Laissez incuber à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  pendant 20 h.

Mesurez le diamètre des zones claires obtenues pour chaque dépôt à l'aide d'un dispositif de mesure approprié. Calculez la moyenne des valeurs obtenues pour la solution à examiner et chaque solution témoin.

- Pour les venins d'*Apidae*, le diamètre moyen de la zone d'hydrolyse est supérieur au diamètre moyen de la solution témoin (a) ( $10 \text{ U}^1/\text{mL}$ ).
- Pour les venins de *Vespidae* à l'exception de *Dolichovespula sp.*, le diamètre moyen de la zone d'hydrolyse est supérieur au diamètre moyen de la solution témoin (b) ( $1 \text{ U}^1/\text{mL}$ ).
- Pour les venins de *Dolichovespula sp.*, le diamètre moyen de la zone d'hydrolyse est supérieur au diamètre moyen de la solution témoin (c) ( $0,2 \text{ U}^1/\text{mL}$ ).

Les venins de *Vespidae* donnent un cercle opaque à l'intérieur de la zone d'éclaircissement, ce qui permet de les distinguer du venin d'abeille.

C. Le venin d'hyméoptères pour produits allergènes satisfait à l'essai Hyaluronidase.

## ACTIVITÉ

### Hyaluronidase

L'activité de la hyaluronidase est mesurée par diffusion dans un gel d'agarose contenant de l'acide hyaluronique. La zone hydrolysée est mise en évidence par précipitation de l'acide hyaluronique demeuré intact, à l'aide d'une solution de chlorure de cétylpyridinium. Le diamètre des zones claires obtenues est fonction de l'activité enzymatique.

*Préparation des boîtes de Pétri.* Chauffez une solution de *gel d'agarose pour diffusion R* à 30 g/l dans la *solution tampon citrate pH 5,3 R* sous agitation jusqu'à éclaircissement juste avant ébullition. Refroidissez la solution à  $60^\circ\text{C}$  en maintenant l'agitation. Préparez une solution à 2 g/l de *hyaluronate de potassium R* dans la *solution tampon citrate pH 5,3 R* en agitant pendant 3 h jusqu'à dissolution complète. Mélangez un volume de la solution de *gel d'agarose pour diffusion R* avec un volume de *solution de hyaluronate de potassium R* en agitant à  $60^\circ\text{C}$ . Versez en couche uniforme de 2 mm à 5 mm d'épaisseur dans des boîtes de Pétri et laissez refroidir. Refermez les boîtes de Pétri. *Celles-ci doivent être utilisées le jour même.*

*Solution à examiner.* Préparez une solution à la concentration de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de venin à examiner dans la *solution tampon citrate pH 5,3 R*.

*Gamme étalon de venin d'abeille PBR fr.* Diluez au 1/4, au 1/8, au 1/16 et au 1/32 la *solution de venin d'abeille PBR fr* en utilisant la *solution tampon citrate pH 5,3 R* comme diluant.

Percez dans chaque boîte de Pétri le nombre de puits approprié d'un diamètre de 4 mm environ. Aspirez les morceaux de gel d'agarose des puits ainsi que d'éventuelles traces de liquide. Déposez sans déborder un même volume de chaque solution. Effectuez au moins 2 déterminations pour chaque solution. Recouvrez les boîtes de Pétri et mettez-les à l'étuve à  $37^\circ\text{C}$  pendant 20 h.

<sup>1</sup> Une unité de phospholipase A2 de venin d'abeille correspond à la quantité qui hydrolyse 1  $\mu\text{mol}/\text{min}$  de L- $\alpha$ -phosphatidylcholine en L- $\alpha$ -lysophosphatidylcholine et acide gras à pH 8,5 et à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ .

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

Sortez les boîtes de l'étuve et versez 30 mL de la *solution de chlorure de cétypyridinium R* à 100 g/L. Laissez agir 40 min, puis mesurez le diamètre des zones claires obtenues pour chaque dépôt avec une précision de 0,1 mm à l'aide d'un dispositif de mesure approprié.

Calculez la moyenne des valeurs obtenues pour chaque solution étalon et tracez sur papier semilogarithmique la courbe de régression, diamètre (en mm) en fonction du log de l'activité (en unités/mg). La pente de la droite doit être de 4,5 à 7,5 avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,95. Calculez la moyenne des valeurs obtenues pour la solution de venin à examiner. Déterminez la concentration de hyaluronidase de la solution de venin à examiner à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Par rapport à un venin d'abeille de référence titrant 1000 unités de hyaluronidase par mg de venin, les venins doivent titrer :

- 600 à 1300 unités/mg de venin d'abeille (*Apis mellifera*),
- 500 à 1200 unités/mg de venin de guêpe (*Vespula sp.*),
- 600 à 1850 unités/mg de venin de guêpe poliste (*Polistes sp.*)
- 650 à 2250 unités/mg de venin de guêpe « faux frelon » (*Dolichovespula sp.*)
- 350 à 950 unités/mg de venin de frelon (*Vespa crabro*).

#### CONSERVATION

Conservez les venins d'hyménoptères dans des flacons bouchés à une température inférieure ou égale à – 20 °C.

#### ÉTIQUETAGE

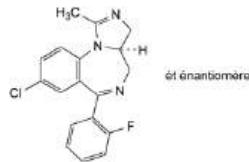
L'étiquette indique le nom latin du genre et éventuellement de l'espèce, le numéro de lot et les conditions de conservation.

---

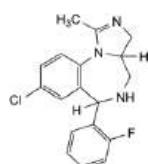
*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française 2010**

## Annexe 5 : Monographie du miel (6)



I. (3aRS)-8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-3a,4-dihydro-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazépine,



J. 8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-3a,4,5,6-tétrahydro-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazépine.

01/2008:2051

### MIEL

#### Mel

#### DÉFINITION

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

#### PRODUCTION

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

#### CARACTÈRES

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

#### IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

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

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

**Plaque :** plaque au gel de silice pour CCM R.

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

**Dépôt :** 5 µL en bandes.

**Développement :** 3 fois sur un parcours de 15 cm.

**Séchage :** à l'air chaud.

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

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

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

Monographies  
M

#### ESSAI

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

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

**Conductivité** (2.2.38) : au maximum 800 µS·cm<sup>-1</sup>.

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

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

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

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

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

**5-Hydroxyméthylfurfural** : au maximum 80 ppm, calculé sur la matière sèche.

Utilisez la valeur obtenue pour l'indice de réfraction pour déterminer la teneur en eau du miel à partir du tableau 2051.-1. A l'aide de cette information, dissolvez une quantité de miel équivalant à 5,0 g de matière sèche dans 25 mL d'eau R et transvasez la solution dans une fiole jaugée de 50,0 mL à l'aide du même solvant. Ajoutez 0,5 mL d'une solution de *ferrocyanure de potassium* R à 150 g/L et mélangez. Ajoutez 0,5 mL d'une solution d'*acétate de zinc* R à 300 g/L et mélangez, puis complétez à 50,0 mL avec de l'eau R (une goutte d'*éthanol anhydre* R peut être ajoutée pour éviter la formation de mousse). Filtrez et transférez 5,0 mL de la solution filtrée dans 2 tubes séparés. Dans un des tubes, ajoutez 5,0 mL d'eau R (solution à examiner). Dans l'autre tube, ajoutez 5,0 mL d'une solution de *bisulfite de sodium* R à 2,0 g/L (solution témoin). Déterminez dans les 60 min l'absorbance (2,2.25) de la solution à examiner par rapport à la solution témoin, à 284 nm et à 336 nm. Si l'absorbance à 284 nm est supérieure à 0,8, diluez, dans les mêmes proportions, la solution à examiner avec de l'eau R et la solution témoin avec une solution de *bisulfite de sodium* R à 2,0 g/L, de façon à obtenir une absorbance inférieure à 0,8.

Calculez la teneur en 5-hydroxyméthylfurfural à l'aide de l'expression :

$$(A_1 - A_2) \times D \times 149,7$$

$A_1$  = absorbance à 284 nm,

$A_2$  = absorbance à 336 nm,

$D$  = facteur de dilution, dans les cas appropriés.

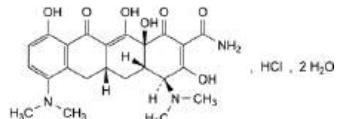
**Chlorures** (2.4.4) : au maximum 350 ppm, déterminé sur 15 mL d'une solution de miel à 10 g/L.

**Sulfates** (2.4.13) : au maximum 250 ppm, déterminé sur 15 mL d'une solution de miel à 40 g/L.

01/2008:1030  
corrigé 7.0

## MINOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE DIHYDRATÉ)

Minocyclini hydrochloridum dihydricum



$C_{25}H_{25}ClN_3O_7 \cdot 2H_2O$   
[13614-98-7]  $M_r$  530,0

### DÉFINITION

Chlorhydrate de (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(diméthylamino)-3,10,12,12a-tétrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide dihydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation. *Teneur* : 96,0 pour cent à 102,5 pour cent (substance anhydre).

### CARACTÈRES

*Aspect* : poudre cristalline, jaune, hygroscopique.

*Solubilité* : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

### IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

*Solution à examiner*. Dissolvez 5 mg de substance à examiner dans du *méthanol* R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

*Solution témoin (a)*. Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de minocycline SCR* dans du *méthanol* R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

*Solution témoin (b)*. Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de minocycline SCR* et 5 mg de *chlorhydrate doxycycline SCR* dans du *méthanol* R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

*Plaque* : plaque au gel de silice octadécylsilylé F<sub>25a</sub> pour CCM R.

*Phase mobile* : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile* R, 20 volumes de *méthanol* R et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique* R à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'*ammoniaque concentrée* R.

*Dépôt* : 1  $\mu$ L.

*Développement* : sur les 3/4 de la plaque.

*Séchage* : à l'air.

*Détection* : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

*Conformité du système* : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

**Annexe 6 : Composition qualitative de la propolis**

Structure	Composants
Alcools	Méthylbenzène, alcool cinnamique, glycérol, $\alpha$ -glycérophosphate, hydroquinone, isobutanol, alcool phénéthyllique, alcool prénylique.
Aldéhydes	Benzaldéhyde, hexanal, p-hydroxybenzaldéhyde, isovanilline, protocatechualdéhyde, vanilline.
Acides et esters aliphatiques	Acide acétique, acide angélique, acide butyrique, acide crotonique, acide fumrique, acide isobutyrique, acide méthylbutyrique, acétate d'isobutyle, acétate d'isopentyle, acétate d'isopentenyle.
Acides aminés	Alanine, $\beta$ -alanine, acide $\alpha$ -aminobutyrique, acide $\delta$ -aminobutyrique, arginine, asparagine, acide aspartique, cystine, cystéine, acide glutamique, glycine, histidine, hydroxyproline, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, ornithine, phénylalanine, proline, acide pyroglutamique, sarcosine, sérine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine.
Phénols	Acide anisique, acide benzoïque, acide caféique, acide cinnamique, acide coumarique, acide 3,4-diméthoxycinnamique, acide férulique, acide gallique, acide dihydrobenzoïque, acide hydroxycinnamique, acide p-hydroxybenzoïque, acide férulique, acide 4-méthoxycinnamique, acide protocatechuique, acide salycique, acide vanillique, acide veratrique.
Esters aromatiques	Acétate de benzyle, benzoate de benzyle, caféate de benzyle, coumarate de benzyle, benzyl-3,4-diméthoxycinnamate, benzyl ferulate, benzyl isoferulate, benzyl salicylate, butenyl cafféate, butyl cafféate, cinnamyl benzoate, cinnamyl cafféate, butyl cafféate, cinnamyl coumarate, cinnamyl isoferulate, ethyl benzoate, ethyl cafféate, methyl benzoate, 2-methyl-2-butenyl cafféate, 3-methyl-2-butenyl coumarate, 3-methyl-2-butenylferulate, 3-methyl-3-butenyl ferulate, 2-methyl-2-butenyl isoferulate, 3-methyl-3-butenylisoferulate, methyl salicylate, phenyl ethyl cafféate, phenyl ethylcoumarate, phenylethylisoferulate, pentyl cafféate, pentenyl cafféate, pentenyl ferulate, prenylcafféate, prenyl coumarate, prenyl ferulate, prenyl isoferulate
Chalcones et dihydrochalcones	Alpinetine chalcone, naringenine chalcone, pinobanksine chalcone, pinobanksine-3-acétate chalcone, pinocembrine chalcone, pinostrobine chalcone, sakuranetine chalcone, 2,6,a-trihydroxy-4-méthoxychalcone, 2,6-dihydroxy-4-méthoxydihydrochalcone, 2,4,6-trihydrodihydrochalcone
Flavanones	Naringenine, pinobanksine, pinobanksine-3-acétate, pinobanksine-3-butyrate, pinobanksine-3-hexanoate, pinobanksine-3-méthyl éther, pinobanksine-3-pentanoate, pinobanksine-3-pentenoate, pinobanksine-3-propanoate, pinocembrine, pinostrobine, sakuranetine, 3,7-dihydroxy-5-méthoxyflavanone, 2,5-dihydroxy-7-méthoxyflavanone.
Flavones et flavonols	Acacetine, apigénine, apigénine-7-méthyl éther, chrysine, fisetine, galangine, galangine-3-méthyl éther, izalpinine, isorhamnetine, kaempferide, kaempferol, kaempferol-3-méthyl éther, kaempferol-7-méthyl éther, kaempferol-7,4-diméthyl éther, pectolinarigenine, quercetine, quercetine-3,7-diméthyl éther, ramnetine, ramnocitrine, tectocrisine.

Alcanes, esters, éthers, cires hydrogénées	Heneicosane, hentriacantane, heptacosane, hexacosane, nonacosane, pentacosane, tricosane, tripentacantane, tritriacantane, dotriacetylhexadecanoate, dotriacetyl-[(Z)-octadec-9-enoate], hexacosylhexadecanoate, hexacosyl-[(Z)-octadec-9-enoate], octacosylhexadecanoate, octacosyl-[(Z)-octadec-9-enoate], tetracosylhexadecanoate, tetracosyl-[(Z)-octadec-9-enoate], tetratriacetylhexadecanoate, tetratriacetyl-[(Z)-octadec-9-enoate], triacetylhexadecanoate, triacetyl-[(Z)-octadec-9-enoate].
Acide carboxylique	Acide arachidonique, acide bénénique, acide cérotique, acide laurique, acide linoléique, acide lignocérique, acide montanique, acide myristique, acide oléique, acide palmitique, acide stéarique.
Cétones	Acétophénone, <i>p</i> -acétophenolacétophenone, dihydroxyacétophenone, methylacétophenone, hept-5-en-2-one, 6-méthylcétone.
Terpenoïdes et autres composants	$\alpha$ -acétoxibétulenol, $\beta$ -bisabolol, 1,8-cinéole, $\alpha$ -copaène, cymène, limonène, pterostilbène, styrène, xanthorreol, xylitol, naphthalène, 4-hexanolactone, sesquiterpène alcool, sesquiterpène diol.
Stéroïdes	Acétate de calinasterol, acétate de $\beta$ -dihydrofucosterol, acétate d'ucostérol, acétate de stigmastérol.
Sucres	Fructofuranose, $\alpha$ -D-glucopyranose, $\beta$ -D-glucopyranose.
Minéraux	Aluminium, calcium, manganèse, silicium

Annexe 7 : Composition et valeur nutritionnelle de 5 pollens mono-floraux (68)

	AJR	Pour 100 g				
		Ciste	Châtaignier	Saule	Bruyère	Pavot
Valeur énergétique		354 Kcal	319 Kcal	316 Kcal	354 Kcal	313 Kcal
Protides		14,2 g	19,6 g	19,56 g	15,5 g	22,8 g
Lipides		6,56 g	4,19 g	5,8 g	3,9 g	3,26 g
acide linoléique (AL)	ANC : 8 g	0,87 g	0,31 g	0,31 g	0,20 g	0,13 g
acide a. linolénique (ALA)	ANC : 1,6 g	0,52 g	0,15 g	0,33 g	0,12 g	0,55 g
Rapport AL /ALA		1,67	2	1	1,66	0,24
Acides gras polyinsaturés*		57,65%	57,10%	54,30%	49,50%	68,90%
Glucides		58,03 g	52,17 g	46,77 g	64,5 g	48,66 g
Fibres	25 g	12,80 g	14,4 g	14,4 g	13,1 g	9,2 g
solubles		3,2 g	4 g	5,2 g	0,9 g	1,2 g
insolubles		9,6 g	10,4 g	9,2 g	12,2 g	8 g
Vitamine B1 (thiamine)	1,4 mg	0,80 mg	0,52 mg	1,01 mg	0,38 mg	0,47 mg
Vitamine B2 (riboflavine)	1,6 mg	0,76 mg	1,17 mg	0,86 mg	0,86 mg	0,36 mg
Vitamine B3 ou PP (niacine)	18 mg	4,60 mg	6,7 mg	7,1 mg	4,79 mg	2,27 mg
Vitamine B5 (acide pantothénique)	6 mg	0,86 mg	1,24 mg	1,19 mg	0,9 mg	1,45 mg
Vitamine B6 (pyridoxine)	2 mg	0,27 mg	0,29 mg	0,30 mg	0,25 mg	0,041 mg
Vitamine B9 (acide folique)	200 µg	124 µg	371 µg	844 µg	128 µg	157 µg
Vitamine C	60 mg	14,20 mg	14,3 mg	29,8 mg	20,2 mg	67,1 mg
Vitamine E (tocophérol)	10 mg	27,8 mg	4,2 mg	11,8 mg	9,28 mg	1,44 mg
Cuivre	2,5 mg (ANC)	0,51 mg	0,68 mg	0,61 mg	0,85 mg	0,63 mg
Magnésium	300 mg	26,5	50,1 mg	71,4 mg	60,1 mg	41,3 mg
Phosphore	800 mg	200,15 mg	337,55 mg	566 mg	279,9 mg	448 mg
Zinc	15 mg	2,26 mg	6,47 mg	4,76 mg	3,22 mg	4,41 mg
Potassium	800 mg (ANC)	370 mg	504 mg	513,2 mg	484,2 mg	433,7 mg
Sodium	2g (ANC)	26 mg	30 mg	31 mg	31 mg	24 mg
Rapport Potassium/Sodium		14,23	16,80	16,55	15,62	18,07

		Pour 100g				
	AJR	Ciste	Châtaignier	Saule	Bruyère	Pavot
<b>Polyphénols totaux</b>		1033 mg	1959 mg	2086 mg	1500 mg	1788 mg
<b>Valeur ORAC</b>		151 µmoles/g	536 µmoles/g	405 µmoles/g	199 µmoles/g	379 µmoles/g
<b>Flavonols glycosides (Flavonoïdes)</b>						
<i>Kaempférol-3,0-glucoside</i>		72,6 mg	61,9 mg	575,2 mg	45,1 mg	648,3 mg
<i>Isorhamnétine-3,0-glucoside</i>		22,5 mg	282,5 mg	158 mg	78,7 mg	37,1 mg
<i>Rutine</i>		149,7 mg	ND	335,5 mg	1207 mg	239 mg
<i>Lutéoline-7-glucoside</i>		7,6 mg	13,9 mg	6,6 mg	30,7 mg	175,2 mg
<b>Phytostérols</b>		276 mg	232,6 mg	191,3 mg	NA	NA
<b>Acides Aminés Essentiels** :</b>						
<i>Thréonine</i>	490 mg	390 mg	680 mg	640 mg	670 mg	930 mg
<i>Valine</i>	700 mg	470 mg	870 mg	840 mg	790 mg	1130 mg
<i>Méthionine</i>	910 mg	280 mg	420 mg	420 mg	520 mg	660 mg
<i>Isoleucine</i>	700 mg	390 mg	690 mg	660 mg	640 mg	950 mg
<i>Leucine</i>	980 mg	710 mg	1220 mg	1130 mg	1130 mg	1575 mg
<i>Phénylalanine</i>	980 mg	410 mg	700 mg	660 mg	770 mg	940 mg
<i>Lysine</i>	840 mg	630 mg	1130 mg	1080 mg	1020 mg	1465 mg
<i>Tryptophane</i>	245 mg	100 mg	160 mg	160 mg	170 mg	273,6 mg
<i>Total acides aminés essentiels</i>	5845 mg	3380	5870	5590	5710 mg	7924 mg

NA = Non Analysé

ND : Non DéTECTé

\*% d'acides gras totaux

\*\* : Estimation des besoins en AAE pour 1 adulte de 70kg selon OMS, 1986 et la FAO, 1973

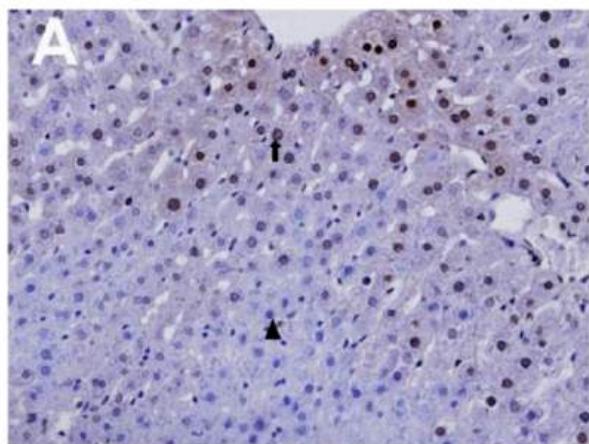
AJR : Apport Journalier Recommandé

ANC : Apport Nutritionnel Conseillé

Valeur représentant plus de 15 % de l'AJR

Valeur représentant plus de 30 % de l'AJR

**Annexe 8 : Hépatocytes (x400) après examen histopathologique d'une hépatotoxicité induite par CCl4 et traité par pollen de chataignier (79)**



A : hépatocytes après induction de CCl4 à J0.

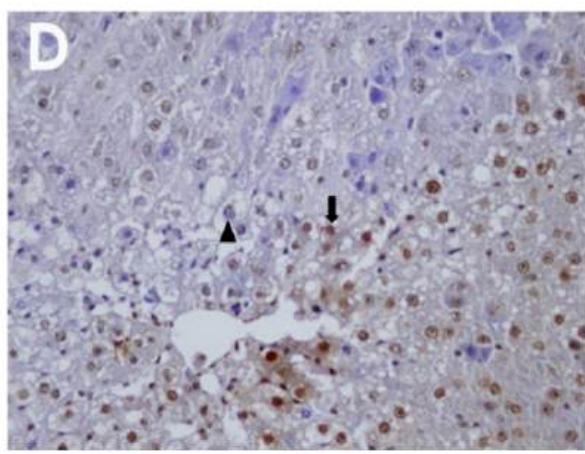
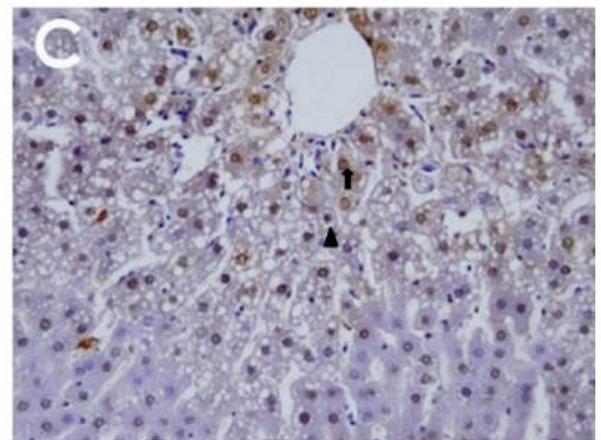
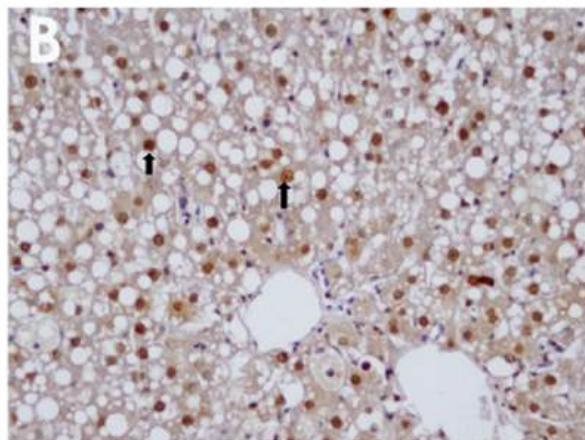
B : hépatocytes 7 jours après induction au CCl4 sans traitement.

C : hépatocytes 7 jours après induction au CCl4 et traité par du pollen à 200mg/Kg.

D : hépatocytes 7 jours après induction au CCl4 et traité par du pollen à 400mg/Kg.

↑ hépatocyte apoptotique

▲ hépatocyte



## Annexe 9 : Monographie du cérat de Galien

ANSM

### CÉRAT DE GALIEN

La préparation satisfait à la monographie *Préparations semi-solides pour application cutanée, Pommades hydrophobes (0132)*.

#### DÉFINITION

*Formule :*

Composants	Quantité	Fonction	Référentiel
Cire d'abeille blanche	13,00 g	Épaississant	Ph. Eur.
Huile d'amande raffinée	53,50 g	Adoucissant	Ph. Eur.
Borax	0,50 g	Conservateur	Ph. Eur.
Eau aromatisée de rose	33,00 g	Solvant et aromatisant	Ph. Fr.

#### PRÉPARATION

*Précautions : ne pas chauffer à une température supérieure à 50 °C.*

Dans une capsule, faites fondre au bain marie à 50 °C la cire d'abeille blanche dans l'huile d'amande. Versez dans un mortier, préalablement chauffé à la température appropriée, puis agitez avec un pilon préalablement chauffé à la même température. Dissolvez le borax dans l'eau aromatisée de rose. Incorporez cette dernière solution par petites fractions au mélange huileux précédent en agitant énergiquement jusqu'à obtention d'une masse homogène. Conditionnez en tube ou en pot.

#### CARACTÉRES

*Aspect :* pommade blanche à sensiblement blanche, homogène.

*Odeur* caractéristique de rose.

*Solubilité :* non miscible à l'eau.

#### IDENTIFICATION

A. Dispersez 2 g de cérat de Galien dans 5 mL de *méthanol R*. Ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R*. Mélangez avec précaution et enflammez. Le mélange brûle en donnant une flamme bordée de vert.

B. Le cérat de Galien satisfait à l'essai de perte à la dessication (voir *Essai*).

#### ESSAI

**Homogénéité.** Étalez 0,2 g environ de cérat de Galien entre deux lames de verre ; aucune particule n'est visible.

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que les préambules du Formulaire national et de la Pharmacopée française s'appliquent*

**Formulaire national 2010**

**Perte à la dessiccation (2.2.32)** : 28,0 pour cent à 38,0 pour cent, déterminé à 105°C pendant 4 h.

#### ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le ou les excipients à effet notoire présents figurant sur la liste en vigueur. Le cérat de Galien est contre indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans.

#### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Usage dermatologique : émollient et protecteur.

Classe ATC : D02A C (paraffine et produits gras).

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Formulaire national 2010**

## Annexe 10 : MMS ou Test de Folstein

### Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

#### Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.  
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.  
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? \_\_\_\_\_

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\*
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

#### Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétriez et que vous essayiez de les retenir  
car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare	Citron	Fauteuil
12. Fleur	ou	Clé
13. Porte		Ballon
		Tulipe
		Canard

Répéter les 3 mots.

#### Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

14.	93
15.	86
16.	79
17.	72
18.	65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :  
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

#### Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11. Cigare	Citron	Fauteuil
12. Fleur	ou	Clé
13. Porte		Ballon
		Tulipe
		Canard

#### Langage

/ 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?\*  
Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?\*\*  
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »\*\*\*

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :  
25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,  
26. Pliez-la en deux,  
27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :  
28. « Faites ce qui est écrit ».

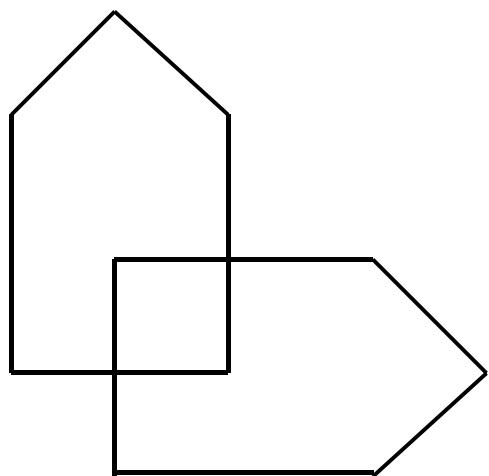
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :  
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

#### Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

**« FERMEZ LES YEUX »**



**Annexe 11 : Stades de la cicatrisation**



Stade de détersion



Stade de  
bourgeonnement



Stade  
d'épithérialisation

<http://www.choisirunpansement.fr/page/Bourgeonnement>



## BIBLIOGRAPHIE

1. DONADIEU, Yves. INTRODUCTION À L'APITHÉRAPIE. *Apisite* [en ligne]. 2003. [Consulté le 2 juin 2014]. Disponible à l'adresse : <http://apisite.online.fr/donadieu1.htm>
2. CETAM LORRAINE. L'apithérapie. [en ligne]. [Consulté le 2 juin 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.cetam.info/site/2010/07/28/lapitherapie/>
3. DERBRÉ, Séverine. Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? *Actualités Pharmaceutiques*. mai 2010. Vol. 49, n° 496, pp. 14-19. DOI 10.1016/S0515-3700(10)70693-5.
4. *Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.*
5. ANSM. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. [Consulté le 16 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Actualite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Actualite/(offset)/0)
6. DIRECTION EUROPÉENNE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENTS ET SOINS DE SANTÉ. Pharmacopée Européenne en ligne 8.2. [en ligne]. [Consulté le 1 septembre 2014]. Disponible à l'adresse : <http://online6.edqm.eu/ep802/>
7. EUR-Lex - Recherche simple. [en ligne]. [Consulté le 16 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/Result.do?direct=yes&lang=fr&where=EUROVOC:001907&whereihm=EUROVOC:%20miel>
8. DELEPOULLE, AS. Propolis. [en ligne]. [Consulté le 2 juin 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.pharmaciedelepoule.com/propolis.htm>
9. ceralyse. [en ligne]. [Consulté le 17 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.ceralyse.de/>
10. BOGDANOV, Stefan. Bee-Hexagon - The Products. *Bee-Hexagon* [en ligne]. [Consulté le 17 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.bee-hexagon.net/en/theproducts.htm>
11. BRUNETON, Jean. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Tec & Doc Lavoisier, 2009. ISBN 9782743011888.
12. POPOVA, Milena P., BANKOVA, Vassya S., BOGDANOV, Stefan, TSVETKOVA, Iva, NAYDENSKI, Christo, MARCAZZAN, Gian Luigi et SABATINI, Anna-Gloria. Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. *Apidologie*. 14 juin 2007. Vol. 38, n° 3, pp. 306-306. DOI 10.1051/apido:2007013.
13. DGCCRF. Etiquetage et traçabilité des OGM | Le portail des ministères économiques et financiers. [en ligne]. [Consulté le 30 septembre 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/consommation/Etiquetage-des-produits/OGM>
14. CARI. CARI - L'apiculture wallonne et bruxelloise - Gelée royale. [en ligne].

[Consulté le 19 août 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.cari.be/t/gelee-royale/>

15. ITSAP. Institut de l'abeille - Apiculture et pollinisation. [en ligne]. [Consulté le 15 août 2014]. Disponible à l'adresse : [http://www.itsap.asso.fr/labos/fiche\\_lab.php?num\\_type=0&num\\_lab=30](http://www.itsap.asso.fr/labos/fiche_lab.php?num_type=0&num_lab=30)
16. BOUGHRIET, Rachida. Parlement européen : le pollen OGM dans le miel ne sera pas étiqueté. *Actu-Environnement* [en ligne]. [Consulté le 2 juin 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.actu-environnement.com/ae/news/pollen-ogm-miel-non-etiquete-parlement-europeen-20440.php4>
17. eVIDAL. [en ligne]. [Consulté le 5 août 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.evidal.fr.buadistant.univ-angers.fr/showReco.html?recoId=1498#lst03>
18. MELIPHARM, pharmacien responsable contrôle/qualité. *Entretien téléphonique*.
19. MELIPHARM. Melectis® Indications du produit Miel Médical. [en ligne]. [Consulté le 3 juin 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.melipharm.com/indications>
20. MAIA, Miguel et NUNES, Fernando M. Authentication of beeswax (*Apis mellifera*) by high-temperature gas chromatography and chemometric analysis. *Food Chemistry*. 15 janvier 2013. Vol. 136, n° 2, pp. 961-968. DOI 10.1016/j.foodchem.2012.09.003.
21. NOA, M et MAS, R. Effect of D-002 on the pre-ulcerative phase of carrageenan-induced colonic ulceration in the guinea-pig. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. mai 1998. Vol. 50, n° 5, pp. 549-553. PMID: 9643449
22. MARCUCCI, M. C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 1995. Vol. 26, n° 2, pp. 83-99. DOI 10.1051/apido:19950202.
23. INFO-PROPOLIS. Composition de la Propolis :santé, composition, propolis, cire, huiles, minérale, organique, pollen, flavonoïdes. [en ligne]. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible à l'adresse : [http://www.info-propolis.fr/propolis\\_composition.htm](http://www.info-propolis.fr/propolis_composition.htm)
24. PYRZYNsKA, Krystyna et BIESAGA, Magdalena. Analysis of phenolic acids and flavonoids in honey. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. août 2009. Vol. 28, n° 7, pp. 893-902. DOI 10.1016/j.trac.2009.03.015.
25. TORETI, Viviane Cristina, SATO, Helia Harumi, PASTORE, Glaucia Maria et PARK, Yong Kun. Recent Progress of Propolis for Its Biological and Chemical Compositions and Its Botanical Origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 30 avril 2013. Vol. 2013, pp. e697390. DOI 10.1155/2013/697390.
26. BOGDANOV, Stefan. Honey Composition. In : *Book of Honey* [en ligne]. 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.bee-hexagon.net/en/honey.htm>
27. SALATINO, Antonio, FERNANDES-SILVA, Caroline C., RIGHI, Adne Abbud et SALATINO, Maria Luiza F. Propolis research and the chemistry of plant products. *Natural Product Reports*. 19 avril 2011. Vol. 28, n° 5, pp. 925-936. DOI 10.1039/C0NP00072H. Covering: 1979 to 2010

28. VERA, Nancy, SOLORZANO, Eliana, ORDOÑEZ, Roxana, MALDONADO, Luis, BEDASCARRASBURE, Enrique et ISLA, María I. Chemical composition of Argentinean propolis collected in extreme regions and its relation with antimicrobial and antioxidant activities. *Natural Product Communications*. juin 2011. Vol. 6, n° 6, pp. 823-827. PMID: 21815419

29. HEGAZI, A G, ABD EL HADY, F K et ABD ALLAH, F A. Chemical composition and antimicrobial activity of European propolis. *Zeitschrift Für Naturforschung. C, Journal of Biosciences*. février 2000. Vol. 55, n° 1-2, pp. 70-75. PMID: 10739103

30. INOUYE, Shigeharu, TAKAHASHI, Miki et ABE, Shigeru. [Composition, antifungal and radical scavenging activities of 4 propolis]. *Medical Mycology Journal*. 2011. Vol. 52, n° 4, pp. 305-313. PMID: 22123329

31. GUO, Xiali, CHEN, Bin, LUO, Liping, ZHANG, Xi, DAI, Ximo et GONG, Shangji. Chemical Compositions and Antioxidant Activities of Water Extracts of Chinese Propolis. *J. Agric. Food Chem.* 2011. Vol. 59, n° 23, pp. 12610-12616. DOI 10.1021/jf202818p.

32. NAKAJIMA, Yoshimi, TSURUMA, Kazuhiro, SHIMAZAWA, Masamitsu, MISHIMA, Satoshi et HARA, Hideaki. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2009. Vol. 9, pp. 4. DOI 10.1186/1472-6882-9-4. PMID: 19243635

33. DE OLIVEIRA, Pollyanna Francielli, LIMA, Ildercílio Mota de Souza, MONTEIRO NETO, Moacir de Azevedo Bentes, BASTOS, Jairo Kenupp, DA SILVA FILHO, Ademar Alves et TAVARES, Denise Crispim. Evaluation of genotoxicity and antigenotoxicity of artepillin C in V79 cells by the comet and micronucleus assays. *Nutrition and Cancer*. 2013. Vol. 65, n° 7, pp. 1098-1103. DOI 10.1080/01635581.2013.815233. PMID: 23915392

34. AMARTI, Fatiha, SATRANI, Badr, GHANMI, Mohamed, AAFI, Abderrahman, FARAH, Abdellah, AARAB, Lotfi, EL AJOURI, Mustapha, GUEDIRA, Abdelhamid et CHAOUCH, Abdelaziz. Activité antioxydante et composition chimique des huiles essentielles de quatre espèces de thym du Maroc. *Acta Botanica Gallica*. 2011. Vol. 158, n° 4, pp. 513-523. DOI 10.1080/12538078.2011.10516292.

35. CHEN, Chia-Nan, HSIAO, Che-Jen, LEE, Shoei-Sheng, GUH, Jih-Hwa, CHIANG, Po-Cheng, HUANG, Chih-Chiang et HUANG, Wei-Jan. Chemical modification and anticancer effect of prenylated flavanones from Taiwanese propolis. *Natural Product Research*. 2012. Vol. 26, n° 2, pp. 116-124. DOI 10.1080/14786419.2010.535146. PMID: 21790499

36. DE FARIAS, José Hidelbland Cavalcante, REIS, Aramys Silva, ARAÚJO, Marcio Antonio Rodrigues, ARAÚJO, Maria José Abigail Mendes, ASSUNÇÃO, Anne Karine Martins, DE FARIAS, Jardel Cavalcante, FIALHO, Eder Magalhães Silva, SILVA, Lucilene Amorim, COSTA, Graciomar Conceição, GUERRA, Rosane Nassar Meireles, RIBEIRO, Maria Nilce Sousa et DO NASCIMENTO, Flávia Raquel Fernandes. Effects of stingless bee propolis on experimental asthma. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2014. Vol. 2014, pp. 951478. DOI 10.1155/2014/951478. PMID: 24799946 PMCID: PMC3995315

37. HATTORI, Hisanori, OKUDA, Kensuke, MURASE, Tetsuji, SHIGETSURA, Yuki,

NARISE, Kosuke, SEMENZA, Gregg L et NAGASAWA, Hideko. Isolation, identification, and biological evaluation of HIF-1-modulating compounds from Brazilian green propolis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 15 septembre 2011. Vol. 19, n° 18, pp. 5392-5401. DOI 10.1016/j.bmc.2011.07.060. PMID: 21865046

38. YILDIZ, O, KARAHALIL, F, CAN, Z, SAHIN, H et KOLAYLI, S. Total monoamine oxidase (MAO) inhibition by chestnut honey, pollen and propolis. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 24 octobre 2013. DOI 10.3109/14756366.2013.843171. PMID: 24156742

39. VIDAL. eVIDAL. [en ligne]. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.evidal.fr.buadistant.univ-angers.fr/showReco.html?recId=1567>

40. SFORCIN, J M. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology*. 15 août 2007. Vol. 113, n° 1, pp. 1-14. DOI 10.1016/j.jep.2007.05.012. PMID: 17580109

41. IMHOF, M, LIPOVAC, M, KURZ, Ch, BARTA, J, VERHOEVEN, H C et HUBER, J C. Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. mai 2005. Vol. 89, n° 2, pp. 127-132. DOI 10.1016/j.ijgo.2005.01.033. PMID: 15847875

42. FERREIRA JUNIOR, Rui S, SCIANI, Juliana M, MARQUES-PORTO, Rafael, JUNIOR, Airton Lourenço, ORSI, Ricardo de O, BARRAVIERA, Benedito et PIMENTA, Daniel C. Africanized honey bee (*Apis mellifera*) venom profiling: Seasonal variation of melittin and phospholipase A(2) levels. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxicology*. 1 septembre 2010. Vol. 56, n° 3, pp. 355-362. DOI 10.1016/j.toxicon.2010.03.023. PMID: 20403370

43. Bee venom in cancer therapy - Springer. [en ligne]. [Consulté le 21 janvier 2013]. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com.buadistant.univ-angers.fr/article/10.1007/s10555-011-9339-3/fulltext.html>

44. GAJSKI, Goran et GARAJ-VRHOVAC, Vera. Melittin: a lytic peptide with anticancer properties. *Environmental toxicology and pharmacology*. septembre 2013. Vol. 36, n° 2, pp. 697-705. DOI 10.1016/j.etap.2013.06.009. PMID: 23892471

45. FABIAN, Jörg, HANEKAMP, Walburga, THOMAS, Mélanie H, OLIVIER, Jean Luc et LEHR, Matthias. Investigations on the metabolic stability of cytosolic phospholipase A2 $\alpha$  inhibitors with 1-indolylpropan-2-one structure. *Chemico-biological interactions*. 25 novembre 2013. Vol. 206, n° 2, pp. 356-363. DOI 10.1016/j.cbi.2013.10.005. PMID: 24120545

46. MUTO, Jun, MORIOKA, Yasuhide, YAMASAKI, Kenshi, KIM, Margaret, GARCIA, Andrea, CARLIN, Aaron F, VARKI, Ajit et GALLO, Richard L. Hyaluronan digestion controls DC migration from the skin. *The Journal of clinical investigation*. 3 mars 2014. Vol. 124, n° 3, pp. 1309-1319. DOI 10.1172/JCI67947. PMID: 24487587 PMCID: PMC3934161

47. ALVAREZ-FISCHER, Daniel, NOELKER, Carmen, VULINOVIC, Franca,

GRÜNEWALD, Anne, CHEVARIN, Caroline, KLEIN, Christine, OERTEL, Wolfgang H, HIRSCH, Etienne C, MICHEL, Patrick P et HARTMANN, Andreas. Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. *PloS one*. 2013. Vol. 8, n° 4, pp. e61700. DOI 10.1371/journal.pone.0061700. PMID: 23637888 PMCID: PMC3630120

48. BAE, Gi-Sang, HEO, Kwang-Ho, PARK, Kyoung-Chel, CHOI, Sun Bok, JO, Il-Joo, SEO, Seung-Hee, KIM, Dong-Goo, SHIN, Joon-Yeon, KANG, Dae-Gil, LEE, Ho-Sub, SONG, Ho-Joon, SHIN, Byung-Cheul et PARK, Sung-Joo. Apamin attenuated cerulein-induced acute pancreatitis by inhibition of JNK pathway in mice. *Digestive Diseases and Sciences*. octobre 2013. Vol. 58, n° 10, pp. 2908-2917. DOI 10.1007/s10620-013-2800-0. PMID: 23918150

49. BUKU, A. Mast cell degranulating (MCD) peptide: a prototypic peptide in allergy and inflammation. *Peptides*. 1999. Vol. 20, n° 3, pp. 415-420. PMID: 10447103

50. ADADE, Camila M, CHAGAS, Gabriela S F et SOUTO-PADRÓN, Thaïs. Apis mellifera venom induces different cell death pathways in *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology*. septembre 2012. Vol. 139, n° 11, pp. 1444-1461. DOI 10.1017/S0031182012000790. PMID: 23025900

51. BIEDERBICK, A, KERN, H F et ELSÄSSER, H P. Monodansylcadaverine (MDC) is a specific in vivo marker for autophagic vacuoles. *European Journal of Cell Biology*. janvier 1995. Vol. 66, n° 1, pp. 3-14. PMID: 7750517

52. CHOI, Myoung Suk, PARK, Soojin, CHOI, Taewon, LEE, Gihyun, HAAM, Kyoung-Keun, HONG, Moo-Chang, MIN, Byung-II et BAE, Hyunsu. Bee venom ameliorates ovalbumin induced allergic asthma via modulating CD4+CD25+ regulatory T cells in mice. *Cytokine*. janvier 2013. Vol. 61, n° 1, pp. 256-265. DOI 10.1016/j.cyto.2012.10.005. PMID: 23121887

53. HILDER, Tamsyn A et CHUNG, Shin-Ho. Conduction and block of inward rectifier K<sup>+</sup> channels: predicted structure of a potent blocker of Kir2.1. *Biochemistry*. 5 février 2013. Vol. 52, n° 5, pp. 967-974. DOI 10.1021/bi301498x. PMID: 23320951

54. SALEH, Nermine K et SALEH, Hanan A. Cardiac effects of bee venom in rats. *Saudi Medical Journal*. juin 2011. Vol. 32, n° 6, pp. 563-570. PMID: 21666936

55. LACABARATZ PORRET, CHRISTINE. *LES CA 2<sup>-</sup>-ATPASES ET CANAUX CALCIQUES DU RETICULUM ENDOPLASMIQUE PLAQUETTAIRE: ORGANISATION, IDENTIFICATION ET REGULATION FONCTIONNELLE EN PHYSIOPATHOLOGIE*. Thèse de doctorat. France, 1999.

56. KANG, Seong Soo, PAK, Sok Cheon et CHOI, Seok Hwa. The effect of whole bee venom on arthritis. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2002. Vol. 30, n° 1, pp. 73-80. DOI 10.1142/S0192415X02000089. PMID: 12067099

57. SON, Dong Ju, LEE, Jae Woong, LEE, Young Hee, SONG, Ho Sueb, LEE, Chong Kil et HONG, Jin Tae. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & Therapeutics*. août 2007. Vol. 115, n° 2, pp. 246-270. DOI 10.1016/j.pharmthera.2007.04.004. PMID: 17555825

58. KLINGHARDT. The Treatment of Lyme Disease with Bee Venom. [en ligne]. [Consulté le 21 octobre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.klinghardtacademy.com/Protocols/The-Treatment-of-Lyme-Disease-with-Bee-Venom.html>

59. LUBKE, L L et GARON, C F. The antimicrobial agent melittin exhibits powerful in vitro inhibitory effects on the Lyme disease spirochete. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. juillet 1997. Vol. 25 Suppl 1, pp. S48-51. PMID: 9233664

60. LAZAREV, V N, SHKARUPETA, M M, TITOVA, G A, KOSTRJKOVA, E S, AKOPIAN, T A et GOVORUN, V M. Effect of induced expression of an antimicrobial peptide melittin on Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis infections in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 16 décembre 2005. Vol. 338, n° 2, pp. 946-950. DOI 10.1016/j.bbrc.2005.10.028. PMID: 16246304

61. HOOD, Joshua L., JALLOUK, Andrew P., CAMPBELL, Nancy, RATNER, Lee et WICKLINE, Samuel A. Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. *Antiviral Therapy*. 2013. Vol. 18, n° 1, pp. 95-103. DOI 10.3851/IMP2346. PMID: 22954649

62. EVANGELOU STRAIT, Julia. Nanoparticles loaded with bee venom kill HIV | Newsroom | Washington University in St. Louis. [en ligne]. [Consulté le 4 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : <http://news.wustl.edu/news/Pages/25061.aspx>

63. YANG, Kai, WU, Dan, YE, Xingqian, LIU, Donghong, CHEN, Jianchu et SUN, Peilong. Characterization of chemical composition of bee pollen in China. *Journal of agricultural and food chemistry*. 23 janvier 2013. Vol. 61, n° 3, pp. 708-718. DOI 10.1021/jf304056b. PMID: 23265625

64. SZCZÈSNA, Teresa. Apitherapy News: Study on the Sugar Composition of Honeybee-Collected Pollen. *Journal of Apicultural Science*. 27 mars 2007. Vol. 51, n° 1, pp. 15-22.

65. SERRA BONVEHÍ, J. et ESCOLÀ JORDÀ, R. Nutrient Composition and Microbiological Quality of Honeybee-Collected Pollen in Spain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1 mars 1997. Vol. 45, n° 3, pp. 725-732. DOI 10.1021/jf960265q.

66. PASCOAL, Ananias, RODRIGUES, Sandra, TEIXEIRA, Alfredo, FEÁS, Xesus et ESTEVINHO, Leticia M. Biological activities of commercial bee pollens: antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. janvier 2014. Vol. 63, pp. 233-239. DOI 10.1016/j.fct.2013.11.010. PMID: 24262487

67. BOGDANOV, Stefan. Contaminants of bee products. *Apidologie*. 13 décembre 2005. Vol. 37, n° 1, pp. 1-18. DOI 10.1051/apido:2005043.

68. SERT, Patrice Percie du. *Ces pollens qui nous soignent*. Editeur Guy Tredaniel, 2005. ISBN 9782844456656.

69. XIE, Y, WAN, B et LI, W. [Effect of bee pollen on maternal nutrition and fetal growth]. *Hua xi yi ke da xue xue bao = Journal of West China University of Medical Sciences*

= *Huaxi yike daxue xuebao / [bian ji zhe, Hua xi yi ke da xue xue bao bian wei hui]*. décembre 1994. Vol. 25, n° 4, pp. 434-437. PMID: 7744390

70. KOLESAROVA, A, BAKOVA, Z, CAPCAROVA, M, GALIK, B, JURACEK, M, SIMKO, M, TOMAN, R et SIROTKIN, A V. Consumption of bee pollen affects rat ovarian functions. *Journal of animal physiology and animal nutrition*. décembre 2013. Vol. 97, n° 6, pp. 1059-1065. DOI 10.1111/jpn.12013. PMID: 23137268

71. ZHANG, X, HABIB, F K, ROSS, M, BURGER, U, LEWENSTEIN, A, ROSE, K et JATON, J C. Isolation and characterization of a cyclic hydroxamic acid from a pollen extract, which inhibits cancerous cell growth in vitro. *Journal of medicinal chemistry*. 17 février 1995. Vol. 38, n° 4, pp. 735-738. PMID: 7861421

72. WU, Yao-Dong et LOU, Yi-Jia. A steroid fraction of chloroform extract from bee pollen of *Brassica campestris* induces apoptosis in human prostate cancer PC-3 cells. *Phytotherapy research: PTR*. novembre 2007. Vol. 21, n° 11, pp. 1087-1091. DOI 10.1002/ptr.2235. PMID: 17639562

73. WANG, Bo, DIAO, Qiyu, ZHANG, Zhongyu, LIU, Yang, GAO, Qipin, ZHOU, Yifa et LI, Shanshan. Antitumor activity of bee pollen polysaccharides from *Rosa rugosa*. *Molecular medicine reports*. mai 2013. Vol. 7, n° 5, pp. 1555-1558. DOI 10.3892/mmr.2013.1382. PMID: 23525233

74. MOITA, Eduarda, GIL-IZQUIERDO, Angel, SOUSA, Carla, FERRERES, Federico, SILVA, Luís R, VALENTÃO, Patrícia, DOMÍNGUEZ-PERLES, Raúl, BAENAS, Nieves et ANDRADE, Paula B. Integrated analysis of COX-2 and iNOS derived inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW macrophages pre-exposed to *Echium plantagineum* L. bee pollen extract. *PloS one*. 2013. Vol. 8, n° 3, pp. e59131. DOI 10.1371/journal.pone.0059131. PMID: 23520554 PMCID: PMC3592834

75. FATRCOVÁ-ŠRAMKOVÁ, Katarína, NÔŽKOVÁ, Janka, KAČÁNOVÁ, Miroslava, MÁRIÁSSYOVÁ, Magda, ROVNÁ, Katarína et STRIČÍK, Michal. Antioxidant and antimicrobial properties of monofloral bee pollen. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes*. 2013. Vol. 48, n° 2, pp. 133-138. DOI 10.1080/03601234.2013.727664. PMID: 23305281

76. PÉREZ-PÉREZ, Elizabeth M, VIT, Patricia, RIVAS, Efraín, SCIORTINO, Rosa, SOSA, Angel, TEJADA, Daniel et RODRÍGUEZ-MALAVER, Antonio J. Antioxidant activity of four color fractions of bee pollen from Mérida, Venezuela. *Archivos latinoamericanos de nutrición*. décembre 2012. Vol. 62, n° 4, pp. 375-380. PMID: 24020258

77. TOHAMY, Amany A, ABDELLA, Ehab M, AHMED, Rasha R et AHMED, Yara K. Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology*. mars 2014. Vol. 66, n° 2, pp. 283-297. DOI 10.1007/s10616-013-9568-0. PMID: 23677589 PMCID: PMC3918268

78. FERREIRA, Daiane, ROCHA, Helio Carlos, KREUTZ, Luiz Carlos, LORO, Vania Lucia, MARQUEZE, Alessandra, KOAKOSKI, Gessi, DA ROSA, João Gabriel Santos, GUSSO, Darlan, OLIVEIRA, Thiago Acosta, DE ABREU, Murilo Sander et BARCELLOS, Leonardo José Gil. Bee products prevent agrichemical-induced oxidative damage in fish. *PloS one*. 2013. Vol. 8, n° 10, pp. e74499. DOI 10.1371/journal.pone.0074499. PMID: 24098336

79. YILDIZ, Oktay, CAN, Zehra, SARAL, Ozlem, YULUĞ, Esin, OZTÜRK, Ferhat, ALIYAZICIOĞLU, Rezzan, CANPOLAT, Sinan et KOLAYLI, Sevgi. Hepatoprotective potential of chestnut bee pollen on carbon tetrachloride-induced hepatic damages in rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2013. Vol. 2013, pp. 461478. DOI 10.1155/2013/461478. PMID: 24250716 PMCID: PMC3819792

80. ENCYCLOPEDIE UNIVERSELLE DE LA LANGUE FRANCAISE - ABEILLE - LA GELEE ROYALE. [en ligne]. [Consulté le 15 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.encyclopédie-universelle.com/abeille1/abeille-gelee-royale.html>

81. EREM, Cihangir, DEGER, Orhan, OVALI, Ercüment et BARLAK, Yasam. The effects of royal jelly on autoimmunity in Graves' disease. *Endocrine*. octobre 2006. Vol. 30, n° 2, pp. 175-183. DOI 10.1385/ENDO:30:2:175. PMID: 17322576

82. HATTORI, Noriko, NOMOTO, Hiroshi, FUKUMITSU, Hidefumi, MISHIMA, Satoshi et FURUKAWA, Shoei. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. *Biomedical Research (Tokyo, Japan)*. octobre 2007. Vol. 28, n° 5, pp. 261-266. PMID: 18000339

83. SPANNHOFF, Astrid, KIM, Yong Kee, RAYNAL, Noel J-M, GHARIBYAN, Vazganush, SU, Ming-Bo, ZHOU, Yue-Yang, LI, Jia, CASTELLANO, Sabrina, SBARDELLA, Gianluca, ISSA, Jean-Pierre J et BEDFORD, Mark T. Histone deacetylase inhibitor activity in royal jelly might facilitate caste switching in bees. *EMBO Reports*. mars 2011. Vol. 12, n° 3, pp. 238-243. DOI 10.1038/embor.2011.9. PMID: 21331099

84. IZUTA, Hiroshi, CHIKARAISHI, Yuichi, SHIMAZAWA, Masamitsu, MISHIMA, Satoshi et HARA, Hideaki. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a major fatty acid from royal jelly, inhibits VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. décembre 2009. Vol. 6, n° 4, pp. 489-494. DOI 10.1093/ecam/nem152. PMID: 18955252

85. KAMAKURA, Masaki. Royalactin induces queen differentiation in honeybees. *Nature*. 26 mai 2011. Vol. 473, n° 7348, pp. 478-483. DOI 10.1038/nature10093.

86. BACHANOV, Katarina, KLAUDINY, Jaroslav, KOPERNICK, Jan et SIMUTH, Jozef. Identification of honeybee peptide active against *Paenibacillus larvae larvae* through bacterial growth-inhibition assay on polyacrylamide gel. *Apidologie*. mai 2002. Vol. 33, n° 3, pp. 259-269. DOI 10.1051/apido:2002015.

87. SHEN, Lirong, LIU, Dandan, LI, Meilu, JIN, Feng, DIN, Meihui, PARRELL, Laurence D et LAI, Chao-Qiang. Mechanism of action of recombinant acc-royalisin from royal jelly of Asian honeybee against gram-positive bacteria. *PLoS one*. 2012. Vol. 7, n° 10, pp. e47194. DOI 10.1371/journal.pone.0047194. PMID: 23056609

88. MOGHADDAM, Aliasghar, KARIMI, Isaac, BORJI, Mohsen, BAHADORI, Sirous et ABDOLMOHAMMADI, Alireza. Effect of royal jelly in ovo injection on embryonic growth, hatchability, and gonadotropin levels of pullet breeder chicks. *Theriogenology*. août 2013. Vol. 80, n° 3, pp. 193-198. DOI 10.1016/j.theriogenology.2013.04.013. PMID: 23726295

89. KAFADAR, Ibrahim Halil, GÜNEY, Ahmet, TÜRK, Cemil Yildirim, ONER, Mithat et SILICI, Sibel. Royal jelly and bee pollen decrease bone loss due to osteoporosis in an oophorectomized rat model. *Eklem hastalıkları ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery*. 2012. Vol. 23, n° 2, pp. 100-105. PMID: 22765489

90. DUPLAN, Hélène, QUESTEL, Emmanuel, HERNANDEZ-PIGEON, Hélène, GALLIANO, Marie Florence, CARUANA, Antony, CERUTI, Isabelle, AMBONATI, Marco, MEJEAN, Carine, DAMOUR, Odile, CASTEX-RIZZI, Nathalie, BESSOU-TOUYA, Sandrine et SCHMITT, Anne-Marie. Effects of Hydroxydecine(®) (10-hydroxy-2-decenoic acid) on skin barrier structure and function in vitro and clinical efficacy in the treatment of UV-induced xerosis. *European journal of dermatology: EJD*. décembre 2011. Vol. 21, n° 6, pp. 906-915. DOI 10.1684/ejd.2011.1531. PMID: 21940237

91. DÉMARCHEZ, M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes - [Biologie de la peau / Biology of skin]. [en ligne]. [Consulté le 18 février 2014]. Disponible à l'adresse : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>

92. ZHENG, Jinfen, LAI, Wei, ZHU, Guoxing, WAN, Miaojian, CHEN, Jian, TAI, Yan et LU, Chun. 10-Hydroxy-2-decenoic acid prevents ultraviolet A-induced damage and matrix metalloproteinases expression in human dermal fibroblasts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. octobre 2013. Vol. 27, n° 10, pp. 1269-1277. DOI 10.1111/j.1468-3083.2012.04707.x. PMID: 23030720

93. PARK, Hye Min, HWANG, Eunson, LEE, Kwang Gill, HAN, Sang-Mi, CHO, Yunhi et KIM, Sun Yeou. Royal jelly protects against ultraviolet B-induced photoaging in human skin fibroblasts via enhancing collagen production. *Journal of medicinal food*. septembre 2011. Vol. 14, n° 9, pp. 899-906. DOI 10.1089/jmf.2010.1363. PMID: 21812645

94. KOYA-MIYATA, Satomi, OKAMOTO, Iwao, USHIO, Shimpei, IWAKI, Kanso, IKEDA, Masao et KURIMOTO, Masashi. Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of royal jelly and its possible mechanism. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. avril 2004. Vol. 68, n° 4, pp. 767-773. PMID: 15118301

95. KIM, Juyoung, KIM, Youngae, YUN, Hyejeong, PARK, Hyemin, KIM, Sun Yeou, LEE, Kwang-Gill, HAN, Sang-Mi et CHO, Yunhi. Royal jelly enhances migration of human dermal fibroblasts and alters the levels of cholesterol and sphinganine in an in vitro wound healing model. *Nutrition research and practice*. octobre 2010. Vol. 4, n° 5, pp. 362-368. DOI 10.4162/nrp.2010.4.5.362. PMID: 21103081

96. HAN, Sang Mi, YEO, Joo Hong, CHO, Yoon Hee et PAK, Sok Cheon. Royal jelly reduces melanin synthesis through down-regulation of tyrosinase expression. *The American journal of Chinese medicine*. 2011. Vol. 39, n° 6, pp. 1253-1260. DOI 10.1142/S0192415X11009536. PMID: 22083994

97. OKAMOTO, Iwao, TANIGUCHI, Yoshifumi, KUNIKATA, Toshio, KOHNO, Keizo, IWAKI, Kanso, IKEDA, Masao et KURIMOTO, Masashi. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life sciences*. 5 septembre 2003. Vol. 73, n° 16, pp. 2029-2045. PMID: 12899927

98. KARACA, T, ŞİMŞEK, N, USLU, S, KALKAN, Y, CAN, I, KARA, A et YÖRÜK, M. The effect of royal jelly on CD3(+), CD5(+), CD45(+) T-cell and CD68(+) cell

distribution in the colon of rats with acetic acid-induced colitis. *Allergologia et immunopathologia*. décembre 2012. Vol. 40, n° 6, pp. 357-361. DOI 10.1016/j.aller.2011.09.004. PMID: 22115572

99. CIHAN, Yasemin Benderli, CIHAN, Celaleddin, MUTLU, Hasan et UNAL, Dilek. Effect of royal jelly on serum trace elements in rats undergoing head and neck irradiation. *Kulak burun boğaz ihtisas dergisi: KBB = Journal of ear, nose, and throat*. février 2013. Vol. 23, n° 1, pp. 37-43. PMID: 23521411

100. KAYNAR, Leylagül, CETIN, Aysun, HACIOGLU, Sibel K, ESER, Barış, KOÇYIGIT, İsmail, CANÖZ, Özlem, TASDEMIR, Arzu, KARADAG, Canan, KURNAZ, Fatih, SARAYMEN, Recep et SILICI, Sibel. Efficacy of royal jelly on methotrexate-induced systemic oxidative stress and damage to small intestine in rats. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines: AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines*. 2012. Vol. 9, n° 3, pp. 412-417. PMID: 23983375

101. ASLAN, Adem, CEMEK, Mustafa, BUYUKOKUROGLU, Mehmet Emin, ALTUNBAS, Korhan, BAS, Orhan et YURUMEZ, Yusuf. Royal jelly can diminish secondary neuronal damage after experimental spinal cord injury in rabbits. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. juillet 2012. Vol. 50, n° 7, pp. 2554-2559. DOI 10.1016/j.fct.2012.04.018. PMID: 22538080

102. KANBUR, Murat, ERASLAN, Gökhan, BEYAZ, Latife, SILICI, Sibel, LIMAN, Bilal Cem, ALTINORDULU, Sule et ATASEVER, Ayhan. The effects of royal jelly on liver damage induced by paracetamol in mice. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*. mars 2009. Vol. 61, n° 2, pp. 123-132. DOI 10.1016/j.etp.2008.06.003. PMID: 18693095

103. CEMEK, Mustafa, YILMAZ, Fatma, BÜYÜKOKUROĞLU, Mehmet Emin, BÜYÜKBEN, Ahmet, AYMELEK, Fatih et AYAZ, Ahmet. Serum and liver tissue bio-element levels, and antioxidant enzyme activities in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: protective effects of royal jelly. *Journal of medicinal food*. août 2012. Vol. 15, n° 8, pp. 747-752. DOI 10.1089/jmf.2012.0010. PMID: 22510102

104. AGROSCOPE. Qualität Bienenprodukte - socialmedia\_absender. *Agroscope* [en ligne]. [Consulté le 14 août 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.agroscope.admin.ch/imkerei/01810/01821/index.html>

105. LAMBERT, Olivier, PIROUX, Mélanie, PUYO, Sophie, THORIN, Chantal, LARHANTEC, Michaëlle, DELBAC, Frédéric et POULIQUEN, Hervé. Bees, honey and pollen as sentinels for lead environmental contamination. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*. novembre 2012. Vol. 170, pp. 254-259. DOI 10.1016/j.envpol.2012.07.012. PMID: 22842054

106. SPILIOTI, Eliana, JAAKKOLA, Mari, TOLONEN, Tiina, LIPPONEN, Maija, VIRTANEN, Vesa, CHINOU, Ioanna, KASSI, Eva, KARABOURNIOTI, Sofia et MOUTSATSOU, Paraskevi. Phenolic Acid composition, antiatherogenic and anticancer potential of honeys derived from various regions in Greece. *PloS one*. 2014. Vol. 9, n° 4, pp. e94860. DOI 10.1371/journal.pone.0094860. PMID: 24752205 PMCID: PMC3994057

107. AFP. 10% du miel en France est frauduleux. *Le Figaro.fr* [en ligne]. 18 mai 2013. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.lefigaro.fr/flash-eco/2013/05/18/97002-20130518FILWWW00294-10-du-miel-en-france-est-frauduleux.php>

108. MARTOS, I, FERRERES, F et TOMÁS-BARBERÁN, F A. Identification of flavonoid markers for the botanical origin of Eucalyptus honey. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. mai 2000. Vol. 48, n° 5, pp. 1498-1502. PMID: 10820049

109. AMIOT, M. J., AUBERT, S., GONNET, M. et TACCHINI, M. Les composés phénoliques des miels : étude préliminaire sur l'identification et la quantification par familles. *Apidologie*. 1989. Vol. 20, n° 2, pp. 115-125. DOI 10.1051/apido:19890202.

110. SCHNEIDER, Monika, COYLE, Shirley, WARNOCK, Mary, GOW, Iain et FYFE, Lorna. Anti-microbial activity and composition of manuka and portobello honey. *Phytotherapy research: PTR*. août 2013. Vol. 27, n° 8, pp. 1162-1168. DOI 10.1002/ptr.4844. PMID: 22991325

111. ALZAHRANI, Hasan A, BOUKRAA, Laid, BELLIK, Yuva, ABDELLAH, Fatiha, BAKHOTMAH, Balkees A, KOLAYLI, Sevgi et SAHIN, Huseyin. Evaluation of the antioxidant activity of three varieties of honey from different botanical and geographical origins. *Global Journal of Health Science*. novembre 2012. Vol. 4, n° 6, pp. 191-196. PMID: 23121756

112. CHEN, Lei, LUAN, Jun, FEI, Xiaoqing, WU, Bin, SHEN, Chongyu et ZHANG, Rui. [Determination of methylglyoxal in Manuka honey of New Zealand by high performance liquid chromatography]. *Se pu = Chinese journal of chromatography / Zhongguo hua xue hui*. février 2014. Vol. 32, n° 2, pp. 189-193. PMID: 24822456

113. MAVRIC, Elvira, WITTMANN, Silvia, BARTH, Gerold et HENLE, Thomas. Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Molecular nutrition & food research*. avril 2008. Vol. 52, n° 4, pp. 483-489. DOI 10.1002/mnfr.200700282. PMID: 18210383

114. E-SANTÉ. Guide santé : Miel Sucres. [en ligne]. [Consulté le 21 avril 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-sante.fr/miel/4/guide/1464#paragraphe7>

115. FOURNIER, Robert. *ABC de l'apithérapie: se soigner grâce aux abeilles*. Grancher, 2009. ISBN 9782733910627.

116. UWAYDAT, Sami, JHA, Purushottam, TYTARENKO, Ruslana, BROWN, Harry, WIGGINS, Michael, BORA, Puran S et BORA, Nalini S. The use of topical honey in the treatment of corneal abrasions and endotoxin-induced keratitis in an animal model. *Current eye research*. septembre 2011. Vol. 36, n° 9, pp. 787-796. DOI 10.3109/02713683.2010.544441. PMID: 21812661

117. ALJADI, A.M. et KAMARUDDIN, M.Y. Evaluation of the phenolic contents and antioxidant capacities of two Malaysian floral honeys. *Food Chemistry*. mai 2004. Vol. 85, n° 4, pp. 513-518. DOI 10.1016/S0308-8146(02)00596-4.

118. KADIR, Erazuliana Abd, SULAIMAN, Siti Amrah, YAHYA, Nurul Khaiza et

OTHMAN, Nor Hayati. Inhibitory effects of Tualang Honey on experimental breast cancer in rats: a preliminary study. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2013. Vol. 14, n° 4, pp. 2249-2254. PMID: 23725121

119. AHMED, Sarfraz et OTHMAN, Nor Hayati. Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanisms. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2013. Vol. 2013, pp. 829070. DOI 10.1155/2013/829070. PMID: 24363771 PMCID: PMC3865795

120. EREJUWA, Omotayo O, SULAIMAN, Siti A et WAHAB, Mohd S Ab. Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2014. Vol. 19, n° 2, pp. 2497-2522. DOI 10.3390/molecules19022497. PMID: 24566317

121. NASROLAHI, Ozra, KHANESHI, Fereshteh, RAHMANI, Fatemeh et RAZI, Mazdak. Honey and metformin ameliorated diabetes-induced damages in testes of rat; correlation with hormonal changes. *Iranian journal of reproductive medicine*. décembre 2013. Vol. 11, n° 12, pp. 1013-1020. PMID: 24639728 PMCID: PMC3941405

122. JAFARI ANARKOOLI, Iraj, BARZEGAR GANJI, Hossein et POURHEIDAR, Maryam. The protective effects of insulin and natural honey against hippocampal cell death in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of diabetes research*. 2014. Vol. 2014, pp. 491571. DOI 10.1155/2014/491571. PMID: 24745031 PMCID: PMC3976855

123. AL-WAILI, Noori, SALOM, Khelod et AL-GHAMDI, Ahmad A. Honey for Wound Healing, Ulcers, and Burns; Data Supporting Its Use in Clinical Practice. *The Scientific World Journal*. 2011. Vol. 11, pp. 766-787. DOI 10.1100/tsw.2011.78.

124. MANYI-LOH, Christy E, CLARKE, Anna M et NDIP, Roland N. Detection of phytoconstituents in column fractions of n-hexane extract of Goldcrest honey exhibiting anti-Helicobacter pylori activity. *Archives of medical research*. avril 2012. Vol. 43, n° 3, pp. 197-204. DOI 10.1016/j.arcmed.2012.04.006. PMID: 22560982

125. LU, Jing, TURNBULL, Lynne, BURKE, Catherine M, LIU, Michael, CARTER, Dee A, SCHLOTHAUER, Ralf C, WHITCHURCH, Cynthia B et HARRY, Elizabeth J. Manuka-type honeys can eradicate biofilms produced by *Staphylococcus aureus* strains with different biofilm-forming abilities. *PeerJ*. 2014. Vol. 2, pp. e326. DOI 10.7717/peerj.326. PMID: 24711974 PMCID: PMC3970805

126. EICK, Sigrun, SCHÄFER, Gesine, KWIECIŃSKI, Jakub, ATROTT, Julia, HENLE, Thomas et PFISTER, Wolfgang. Honey - a potential agent against *Porphyromonas gingivalis*: an in vitro study. *BMC oral health*. 2014. Vol. 14, n° 1, pp. 24. DOI 10.1186/1472-6831-14-24. PMID: 24666777 PMCID: PMC3987683

127. CONIGLIO, M A, FARO, G, GIAMMANCO, G, PIGNATO, S et MARRANZANO, M. Antimicrobial potential of Sicilian honeys against commensal *Escherichia coli* and pathogenic *Salmonella* serovar *infantis*. *Journal of preventive medicine and hygiene*. décembre 2013. Vol. 54, n° 4, pp. 223-226. PMID: 24779285

128. YAGHOobi, Reza, KAZEROUNI, Afshin et KAZEROUNI, Ory. Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-

oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*. août 2013. Vol. 8, n° 3, pp. 100-104. PMID: 24624197 PMCID: PMC3941901

129. MADDOCKS, Sarah E et JENKINS, Rowena E. Honey: a sweet solution to the growing problem of antimicrobial resistance? *Future microbiology*. novembre 2013. Vol. 8, n° 11, pp. 1419-1429. DOI 10.2217/fmb.13.105. PMID: 24199801

130. MAJTAN, Juraj. Honey: an immunomodulator in wound healing. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. avril 2014. Vol. 22, n° 2, pp. 187-192. DOI 10.1111/wrr.12117. PMID: 24612472

131. QUIES. Protection auditive en cire. *Quies* [en ligne]. [Consulté le 30 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.quies.fr/produit/protection-auditive-en-cire/>

132. NATURAL PHYTO. Bougies d'oreilles AURI CLEAN® propolis. *Ombelle nature* [en ligne]. [Consulté le 30 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.ombellenature.com/bougies-oreilles-auri-clean-cire-abeille-propolis-produits-ruche-774-773.z.htm>

133. RUE DU COMMERCE. Pino Compresses a la cire d abeille a la propolis - Achat/Vente Pino Compresses a la cire d abeille a la propolis - MP-32EF2M7802172 - MO-32EF2M12435709 - RueDuCommerce. [en ligne]. [Consulté le 30 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.rueducommerce.fr/m/ps/mpid:MP-32EF2M7802172#moid:MO-32EF2M12435709>

134. PAROLIA, Abhishek, THOMAS, Manuel S., KUNDABALA, M. et MOHAN, Mandakini. Propolis and its potential uses in oral health. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 30 juillet 2010. Vol. 2, n° 7, pp. 210-215.

135. LIBÉRIO, Silvana A, PEREIRA, Antônio Luís A, ARAÚJO, Maria José A M, DUTRA, Richard P, NASCIMENTO, Flávia R F, MONTEIRO-NETO, Valério, RIBEIRO, Maria Nilce S, GONÇALVES, Azizedite G et GUERRA, Rosane N M. The potential use of propolis as a cariostatic agent and its actions on mutans group streptococci. *Journal of Ethnopharmacology*. 17 août 2009. Vol. 125, n° 1, pp. 1-9. DOI 10.1016/j.jep.2009.04.047. PMID: 19422903

136. SAMET, Nachum, LAURENT, Caroline, SUSARLA, Srinivas M. et SAMET-RUBINSTEEN, Naama. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clinical Oral Investigations*. 1 juin 2007. Vol. 11, n° 2, pp. 143-147. DOI 10.1007/s00784-006-0090-z.

137. VITAMIN WORLD. Bee Propolis 500mg at Vitamin World. [en ligne]. [Consulté le 8 septembre 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.vitaminworld.com/bee-propolis/bee-propolis-500mg-0070003812.html>

138. NOSTRO, A., CELLINI, L., DI BARTOLOMEO, S., CANNATELLI, M. A., DI CAMPLI, E., PROCOPIO, F., GRANDE, R., MARZIO, L. et ALONZO, V. Effects of combining extracts (from propolis or Zingiber officinale) with clarithromycin on Helicobacter pylori. *Phytotherapy research: PTR*. mars 2006. Vol. 20, n° 3, pp. 187-190. DOI 10.1002/ptr.1830. PMID: 16521108

139. PLATSKO, M.; FEDYNIAK, L.; KIMAKOVICH, V. Propolis in combination with antihelicobacter therapy increases eradication effect - Tags: HELICOBACTER pylori infections -- Treatment ANTIBACTERIAL agents. *Academic Journal* [en ligne]. septembre 2002. N° Gut;Sep2002 Supplement 2, Vol. 51, pA99. [Consulté le 5 août 2013]. Disponible à l'adresse : <http://connection.ebscohost.com/c/articles/9747954/propolis-combination-antihelicobacter-therapy-increases-eradication-effect>

140. CHERBULIEZ, Théodore et DOMEREGO, Roch. *L'apithérapie: Médecine des abeilles*. Editions Amyris, 2003. ISBN 9782930353142.

141. Médecine tropicale. [en ligne]. [Consulté le 6 août 2013]. Disponible à l'adresse : <http://medecinetropicale.free.fr/enseignement.html>

142. MIYARES, C, HOLLANDS, I, CASTAÑEDA, C, GONZÁLEZ, T, FRAGOSO, T, CURRÁS, R et SORIA, C. [Clinical trial with a preparation based on propolis « propolisina » in human giardiasis]. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*. 1988. Vol. 18, n° 3, pp. 195-201. PMID: 3077894

143. MARCUCCI, M. C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 1995. Vol. 26, n° 2, pp. 83-99. DOI 10.1051/apido:19950202.

144. BOGDANOV, Stefan. Bee-Hexagon - Health. *Bee-Hexagon* [en ligne]. [Consulté le 1 octobre 2012]. Disponible à l'adresse : <http://www.bee-hexagon.net/en/health.htm>

145. BONVEHÍ, Josep Serra et GUTIÉRREZ, Arrate Lacalle. Antioxidant Activity and Total Phenolics of Propolis from the Basque Country (Northeastern Spain). *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1 septembre 2011. Vol. 88, n° 9, pp. 1387-1395. DOI 10.1007/s11746-011-1792-1.

146. SOBOCANEC, Sandra, SVERKO, Visnja, BALOG, Tihomir, SARIĆ, Ana, RUSAK, Gordana, LIKIĆ, Sasa, KUSIĆ, Borka, KATALINIĆ, Visnja, RADIĆ, Sasa et MAROTTI, Tatjana. Oxidant/antioxidant properties of Croatian native propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 18 octobre 2006. Vol. 54, n° 21, pp. 8018-8026. DOI 10.1021/jf0612023. PMID: 17032004

147. JASPRICA, Ivona, MORNAR, Ana, DEBELJAK, Zeljko, SMOLCIĆ-BUBALO, Asja, MEDIĆ-SARIĆ, Marica, MAYER, Ljiljana, ROMIĆ, Zeljko, BUĆAN, Kajo, BALOG, Tihomir, SOBOCANEC, Sandra et SVERKO, Visnja. In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 4 avril 2007. Vol. 110, n° 3, pp. 548-554. DOI 10.1016/j.jep.2006.10.023. PMID: 17113741

148. BR&AUML;TTER, C., TREGEL, M., LIEBENTHAL, C. et VOLK, H.-D. Prophylaktische Wirkungen von Propolis zur Immunstimulation: Eine klinische Pilotstudie. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde / Research in Complementary and Classical Natural Medicine*. 1999. Vol. 6, n° 5, pp. 256-260. DOI 10.1159/000021260.

149. VYNOGRAD, N, VYNOGRAD, I et SOSNOWSKI, Z. A comparative multi-centre

study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. mars 2000. Vol. 7, n° 1, pp. 1-6. DOI 10.1016/S0944-7113(00)80014-8. PMID: 10782483

150. Thériaque. [en ligne]. [Consulté le 8 septembre 2013]. Disponible à l'adresse : [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#)

151. KHAYYAL, M T, EL-GHAZALY, M A, EL-KHATIB, A S, HATEM, A M, DE VRIES, P J F, EL-SHAFEI, S et KHATTAB, M M. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. février 2003. Vol. 17, n° 1, pp. 93-102. PMID: 12588635

152. SHIMIZU, Tomomi, HINO, Akane, TSUTSUMI, Atsuko, PARK, Yong Kun, WATANABE, Wataru et KUROKAWA, Masahiko. Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 2008. Vol. 19, n° 1, pp. 7-13. PMID: 18610553

153. AMOROS, M., SAUVAGER, F., GIRRE, L. et CORMIER, M. In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie*. 1992. Vol. 23, n° 3, pp. 231-240. DOI 10.1051/apido:19920306.

154. HOHEISEL O. The effects of Herstat (3% propolis ointment ACF) application in cold sores: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Research* [en ligne]. 2001. [Consulté le 5 juin 2014]. Disponible à l'adresse : <http://coldsore-fx.com/what/clinical.htm>

155. GIURCĂNEANU, F., CRIŞAN, I., EŞANU, V., CIOCA, V. et CAJAL, N. [Treatment of cutaneous herpes and herpes zoster with Nivcrisol-D]. *Virologie*. mars 1988. Vol. 39, n° 1, pp. 21-24. The results obtained at the Dermatological service of the Colentina Hospital show that the product NIVCRISOL-D, containing propolis, has a significant therapeutical effect against recurrent herpes and zona zoster. PMID: 3376426

156. HARTWICH, A, LEGUTKO, J et WSZOŁEK, J. [Propolis: its properties and administration to patients treated for some surgical diseases]. *Przegląd Lekarski*. 2000. Vol. 57, n° 4, pp. 191-194. PMID: 10967929

157. GREGORY, Scott R, PICCOLO, Nelson, PICCOLO, Maria T, PICCOLO, Monica S et HEGGERS, John P. Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*. février 2002. Vol. 8, n° 1, pp. 77-83. DOI 10.1089/107555302753507203. PMID: 11890438

158. GEKKER, Genya, HU, Shuxian, SPIVAK, Marla, LOKENSGARD, James R et PETERSON, Phillip K. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4(+) lymphocyte and microglial cell cultures. *Journal of Ethnopharmacology*. 14 novembre 2005. Vol. 102, n° 2, pp. 158-163. DOI 10.1016/j.jep.2005.05.045. PMID: 16046088

159. LEE, Jae-Dong, PARK, Hi-Joon, CHAE, Younbyoung et LIM, Sabina. An Overview of Bee Venom Acupuncture in the Treatment of Arthritis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. mars 2005. Vol. 2, n° 1, pp. 79-84.

160. KOH, Pil Seong, SEO, Byung Kwan, CHO, Nam Su, PARK, Hyung Soon, PARK, Dong Suk et BAEK, Yong Hyeon. Clinical effectiveness of bee venom acupuncture and physiotherapy in the treatment of adhesive capsulitis: a randomized controlled trial. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons ... [et Al.]*. août 2013. Vol. 22, n° 8, pp. 1053-1062. DOI 10.1016/j.jse.2012.10.045. PMID: 23352187

161. LIU, Xi-De, ZHANG, Jin-Lu, ZHENG, Han-Guang, LIU, Feng-Yun et CHEN, Ying. [Clinical randomized study of bee-sting therapy for rheumatoid arthritis]. *Zhen Ci Yan Jiu = Acupuncture Research / [Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Yi Xue Qing Bao Yan Jiu Suo Bian Ji]*. juin 2008. Vol. 33, n° 3, pp. 197-200. PMID: 18807725

162. GUIRAUD, Sophie. Piqure d'abeille : les Chinois se soignent avec, nous aussi. [en ligne]. [Consulté le 20 mai 2014]. Disponible à l'adresse : [http://www.midilibre.fr/2013/09/07/piqure-d-abeille-les-chinois-se-soignent-avec-nous-aussi-hippocrate-deja\\_754120.php](http://www.midilibre.fr/2013/09/07/piqure-d-abeille-les-chinois-se-soignent-avec-nous-aussi-hippocrate-deja_754120.php)

163. YOON, Jeungwon, JEON, Ju-Hyun, LEE, Yeon-Weol, CHO, Chong-Kwan, KWON, Ki-Rok, SHIN, Ji-Eun, SAGAR, Stephen, WONG, Raimond et YOO, Hwa-Seung. Sweet bee venom pharmacopuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. août 2012. Vol. 5, n° 4, pp. 156-165. DOI 10.1016/j.jams.2012.05.003. PMID: 22898064

164. LEE, Seung Min, LIM, Jinwoong, LEE, Jae-Dong, CHOI, Do-Young et LEE, Sanghoon. Bee Venom Treatment for Refractory Postherpetic Neuralgia: A Case Report. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*. 5 octobre 2013. DOI 10.1089/acm.2013.0130. PMID: 24093469

165. CHO, Seung-Yeon, SHIM, So-Ra, RHEE, Hak Young, PARK, Hi-Joon, JUNG, Woo-Sang, MOON, Sang-Kwan, PARK, Jung-Mi, KO, Chang-Nam, CHO, Ki-Ho et PARK, Seong-Uk. Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. septembre 2012. Vol. 18, n° 8, pp. 948-952. DOI 10.1016/j.parkreldis.2012.04.030. PMID: 22632852

166. La peau parfaite de Kate Midd-le-ton: piquée au vif dans sa routine beauté - Gala. *Gala.fr* [en ligne]. [Consulté le 18 septembre 2014]. Disponible à l'adresse : [http://www.gala.fr/beaute/beaute\\_de\\_star/la\\_peau\\_parfaite\\_de\\_kate\\_middleton\\_piquee\\_au\\_vif\\_dans\\_sa\\_routine\\_beaute\\_270189](http://www.gala.fr/beaute/beaute_de_star/la_peau_parfaite_de_kate_middleton_piquee_au_vif_dans_sa_routine_beaute_270189) Depuis le 29 avril 2011, Kate Midd-le-ton propul-sée duchesse de Cambridge ne cesse de passion-ner les foules. L'...

167. KIM, Kyung-Woon, SHIN, Yong-Seung, KIM, Kap-Sung, CHANG, Young-Chae, PARK, Kwan-Kyu, PARK, Jae-Bok, CHOE, Jung-Yoon, LEE, Kwang-Gill, KANG, Mi-Suk, PARK, Young-Guk et KIM, Cheorl-Ho. Suppressive effects of bee venom on the immune responses in collagen-induced arthritis in rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. décembre 2008. Vol. 15, n° 12, pp. 1099-1107. DOI 10.1016/j.phymed.2008.02.015. PMID: 18424106

168. HAN, Sang Mi, LEE, Kwang Gill et PAK, Sok Cheon. Effects of cosmetics containing purified honeybee (*Apis mellifera L.*) venom on acne vulgaris. *Journal of Integrative Medicine*. septembre 2013. Vol. 11, n° 5, pp. 320-326. DOI 10.3736/jintegrmed2013043.

PMID: 24063779

169. KLINGHARDT. Lyme Disease by Klinghardt. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.klinghardtacademy.com/Lyme-Disease/>

170. CENTRE ANTIPOISON BELGIQUE. Piqûre de guêpe, d'abeille, de frelon et de bourdon. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2013]. Disponible à l'adresse : [http://www.poisoncentre.be/article.php?id\\_article=19](http://www.poisoncentre.be/article.php?id_article=19)

171. BOYLE, Robert J, ELREMELI, Mariam, HOCKENHULL, Juliet, CHERRY, Mary Gemma, BULSARA, Max K, DANIELS, Michael et OUDE ELBERINK, J N G. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2012. Vol. 10, pp. CD008838. DOI 10.1002/14651858.CD008838.pub2. PMID: 23076950

172. MÜLLER, Ulrich R, JUTEL, Marek, REIMERS, Andrea, ZUMKEHR, Judith, HUBER, Clarissa, KRIEGEL, Carola, STEINER, Urs, HAEBERLI, Gabrielle, AKDIS, Mübeckel, HELBLING, Arthur, SCHNYDER, Benno, BLASER, Kurt et AKDIS, Cezmi. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. novembre 2008. Vol. 122, n° 5, pp. 1001-1007.e4. DOI 10.1016/j.jaci.2008.08.007. PMID: 18845330

173. PARK, Joon Soo, LEE, Min Jung, CHUNG, Ki Hun, KO, Dong Kyun et CHUNG, Hyun. Live bee acupuncture (Bong-Chim) dermatitis: dermatitis due to live bee acupuncture therapy in Korea. *International Journal of Dermatology*. 18 octobre 2013. DOI 10.1111/ijd.12161. PMID: 24134690

174. AFA. Le Venin d'Abeille. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://apitherapiefrancophone.com/les-remedes-de-la-ruche/247-le-venin-d-abeille>

175. YASUMOTO, R, KAWANISHI, H, TSUJINO, T, TSUJITA, M, NISHISAKA, N, HORII, A et KISHIMOTO, T. Clinical evaluation of long-term treatment using cernitin pollen extract in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clinical therapeutics*. février 1995. Vol. 17, n° 1, pp. 82-87. PMID: 7538904

176. LOWE, Franklin C. et KU, James C. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology*. juillet 1996. Vol. 48, n° 1, pp. 12-20. DOI 10.1016/S0090-4295(96)00077-5.

177. MURAKAMI, AKI. Beneficial Effect of Honeybee-collected Pollen Lump Extract on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) — A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial —. *Food Science and Technology Research*. 2008. Vol. 14, n° 3, pp. 306-310.

178. DHAR, Nivedita Bhatta et SHOSKES, Daniel A. New therapies in chronic prostatitis. *Current urology reports*. juillet 2007. Vol. 8, n° 4, pp. 313-318. PMID: 18519016

179. WAGENLEHNER, Florian M.E., SCHNEIDER, Henning, LUDWIG, Martin, SCHNITKER, Jörg, BRÄHLER, Elmar et WEIDNER, Wolfgang. A Pollen Extract (Cernilton) in Patients with Inflammatory Chronic Prostatitis–Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Multicentre, Randomised, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *European Urology*. septembre 2009. Vol. 56, n° 3, pp. 544-551.

180. ELIST, James. Effects of pollen extract preparation Prostat/Poltit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*. janvier 2006. Vol. 67, n° 1, pp. 60-63. DOI 10.1016/j.urology.2005.07.035. PMID: 1641333

181. DUCLOS, Alain Jean, LEE, Chun-Te et SHOSKES, Daniel Arthur. Current treatment options in the management of chronic prostatitis. *Therapeutics and clinical risk management*. août 2007. Vol. 3, n° 4, pp. 507-512. PMID: 18472971

182. KAS'IANENKO, V I, KOMISARENKO, I A et DUBTSOVA, E A. [Correction of atherogenic dyslipidemia with honey, pollen and bee bread in patients with different body mass]. *Terapevticheskiĭ arkhiv*. 2011. Vol. 83, n° 8, pp. 58-62. PMID: 21961335

183. GEORGIEV, Dimiter B, METKA, Marcus, HUBER, Johannes C, GOUDDEV, Assen R et MANASSIEV, Nikolai. Effects of an herbal medication containing bee products on menopausal symptoms and cardiovascular risk markers: results of a pilot open-uncontrolled trial. *MedGenMed: Medscape general medicine*. 2004. Vol. 6, n° 4, pp. 46. PMID: 15775873

184. KEMPF, Michael, REINHARD, Annika et BEUERLE, Till. Pyrrolizidine alkaloids (PAs) in honey and pollen-legal regulation of PA levels in food and animal feed required. *Molecular nutrition & food research*. janvier 2010. Vol. 54, n° 1, pp. 158-168. DOI 10.1002/mnfr.200900529. PMID: 20013889

185. EFSA. L'EFSA évalue l'impact sur la santé des alcaloïdes pyrrolizidiniques dans l'alimentation humaine et animale. [en ligne]. [Consulté le 6 novembre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/111108a.htm>

186. YAKOOT, Mostafa, SALEM, Amel et HELMY, Sherine. Effect of Memo®, a natural formula combination, on Mini-Mental State Examination scores in patients with mild cognitive impairment. *Clinical interventions in aging*. 2013. Vol. 8, pp. 975-981. DOI 10.2147/CIA.S44777. PMID: 23950642

187. Memo Up complexe mémoire laitance de poisson ginkgo biloba germe de blé lécithin - 18.07€ Conua™. *Conua™ compléments alimentaires de l'institut de santé traditionnelle* [en ligne]. [Consulté le 10 décembre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.conua.com/memo+up>

188. DUCRAY. Ictyane Crème émolliente. [en ligne]. [Consulté le 10 décembre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://ducray.com/fr/soins-de-la-peau/peaux-seches/ictyane-creme-emolliente-hydratante>

189. SIAVASH, Mansour, SHOKRI, Saeideh, HAGHIGHI, Sepehr, MOHAMMADI, Mahbubeh, SHAHTALEBI, Mohammad Ali et FARAJZADEHGAN, Ziba. The efficacy of topical Royal Jelly on diabetic foot ulcers healing: A case series. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. juillet 2011. Vol. 16, n° 7, pp. 904-909. PMID: 22279458

190. MÜNSTEDT, Karsten, BARGELLO, Matthias et HAUENSCHILD, Annette. Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *Journal of medicinal food*. octobre

2009. Vol. 12, n° 5, pp. 1170-1172. DOI 10.1089/jmf.2008.0289. PMID: 19857086

191. MORITA, Hiroyuki, IKEDA, Takahide, KAJITA, Kazuo, FUJIOKA, Kei, MORI, Ichiro, OKADA, Hideyuki, UNO, Yoshihiro et ISHIZUKA, Tatsuo. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutrition journal*. 2012. Vol. 11, pp. 77. DOI 10.1186/1475-2891-11-77. PMID: 22995464

192. LIEKENS, Alain. EchellesDeQualitéDeVieSF12etSF36. [en ligne]. [Consulté le 6 janvier 2014]. Disponible à l'adresse : <http://fr.scribd.com/doc/59168437/EchellesDeQualiteDeVieSF12etSF36>

193. ABDELHAFIZ, Ahmed T et MUHAMAD, Jehan A. Midcycle pericoital intravaginal bee honey and royal jelly for male factor infertility. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. mai 2008. Vol. 101, n° 2, pp. 146-149. DOI 10.1016/j.ijgo.2007.11.012. PMID: 18222449

194. GUO, Hang, SAIGA, Ai, SATO, Mikako, MIYAZAWA, Izumi, SHIBATA, Makoto, TAKAHATA, Yoshihisa et MORIMATSU, Fumiki. Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. *Journal of nutritional science and vitaminology*. août 2007. Vol. 53, n° 4, pp. 345-348. PMID: 17934240

195. YAKOOT, Mostafa, SALEM, Amel et OMAR, Abdel-Mohsen. Effectiveness of a herbal formula in women with menopausal syndrome. *Forschende Komplementärmedizin (2006)*. 2011. Vol. 18, n° 5, pp. 264-268. DOI 10.1159/000333430. PMID: 22105039

196. YOUSEFI, Behnam, GHADERI, Shahrooz, REZAPOOR-LACTOOYI, Alireza, AMIRI, Niusha, VERDI, Javad et SHOAE-HASSANI, Alireza. Hydroxy decenoic acid down regulates gtfB and gtfC expression and prevents *Streptococcus mutans* adherence to the cell surfaces. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2012. Vol. 11, pp. 21. DOI 10.1186/1476-0711-11-21. PMID: 22839724 PMCID: PMC3495742

197. OSMAN KAFTANOGLU et ATILLA TANYELI. The Use of Royal Jelly During Treatment of Childhood Malignancies. *Bee Products*. 1997. pp. 179-183.

198. KATAYAMA, Mirei, AOKI, Mikako et KAWANA, Seiji. Case of anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. *The Journal of dermatology*. avril 2008. Vol. 35, n° 4, pp. 222-224. DOI 10.1111/j.1346-8138.2008.00448.x. PMID: 18419679

199. LEE, Nancy J et FERMO, Joli D. Warfarin and royal jelly interaction. *Pharmacotherapy*. avril 2006. Vol. 26, n° 4, pp. 583-586. DOI 10.1592/phco.26.4.583. PMID: 16553520

200. AFA. Le Miel. [en ligne]. [Consulté le 7 janvier 2014]. Disponible à l'adresse : <http://apitherapiefrancophone.com/les-remedes-de-la-ruche/241-le-miel>

201. APITHÉRAPIE.INFO. Apitherapie: le miel. *Apithérapie.info* [en ligne]. 2010. [Consulté le 7 janvier 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.apitherapie.info/miel.html>

202. BOWEN, William H et LAWRENCE, Ruth A. Comparison of the cariogenicity of cola, honey, cow milk, human milk, and sucrose. *Pediatrics*. octobre 2005. Vol. 116, n° 4, pp. 921-926. DOI 10.1542/peds.2004-2462. PMID: 16199702

203. GROBLER, S R, DU TOIT, I J et BASSON, N J. The effect of honey on human tooth enamel in vitro observed by electron microscopy and microhardness measurements. *Archives of oral biology*. février 1994. Vol. 39, n° 2, pp. 147-153. PMID: 8185500

204. SELA, M O, SHAPIRA, L, GRIZIM, I, LEWINSTEIN, I, STEINBERG, D, GEDALIA, I et GROBLER, S R. Effects of honey consumption on enamel microhardness in normal versus xerostomic patients. *Journal of oral rehabilitation*. août 1998. Vol. 25, n° 8, pp. 630-634. PMID: 9781867

205. SFEIR, Julien. *Place des huiles essentielles dans le traitement des angines à Streptococcus pyogenes*. Thèse d'exercice. France : Université d'Angers, 2012.

206. ZIDAN, Jamal, SHETVER, Lika, GERSHUNY, Anthony, ABZAH, Amira, TAMAM, Sigalit, STEIN, Moshe et FRIEDMAN, Eitan. Prevention of chemotherapy-induced neutropenia by special honey intake. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2006. Vol. 23, n° 4, pp. 549-552. DOI 10.1385/MO:23:4:549. PMID: 17303914

207. ALI, A T. Prevention of ethanol-induced gastric lesions in rats by natural honey, and its possible mechanism of action. *Scandinavian journal of gastroenterology*. mars 1991. Vol. 26, n° 3, pp. 281-288. PMID: 1853150

208. ALI, A. T. M. Mobarok. Prevention of Ammonia-induced Gastric Lesions in Rats by Natural Honey. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine*. janvier 2003. Vol. 13, n° 4, pp. 239-246. DOI 10.1080/13590840310001649899.

209. AL-SWAYEH, O A et ALI, A T. Effect of ablation of capsaicin-sensitive neurons on gastric protection by honey and sucralfate. *Hepato-gastroenterology*. février 1998. Vol. 45, n° 19, pp. 297-302. PMID: 9496530

210. NASUTI, Cinzia, GABBIANELLI, Rosita, FALCIONI, Giancarlo et CANTALAMESSA, Franco. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats. *Nutrition Research*. mars 2006. Vol. 26, n° 3, pp. 130-137. DOI 10.1016/j.nutres.2006.02.007.

211. ALI, A. T. M. Natural honey accelerates healing of indomethacin-induced antral ulcers in rats. *Saudi medical journal*. Vol. 16, n° 2, pp. 161-166.

212. MANYI-LOH, Christy E, CLARKE, Anna M, MUNZHELELE, Thilivhali, GREEN, Ezekiel, MKWETSHANA, Noxolo F et NDIP, Roland N. Selected South African honeys and their extracts possess in vitro anti-Helicobacter pylori activity. *Archives of medical research*. juillet 2010. Vol. 41, n° 5, pp. 324-331. DOI 10.1016/j.arcmed.2010.08.002. PMID: 20851288

213. POURAHMAD, Morteza et SOBHANIAN, Saeed. Effect of Honey on the Common Cold. *Archives of Medical Research*. avril 2009. Vol. 40, n° 3, pp. 224-225. DOI 10.1016/j.arcmed.2009.01.001.

214. AHMED, Naveed, SUTCLIFFE, Alastair et TIPPER, Claire. Feasibility study: honey for treatment of cough in children. *Pediatric reports*. 13 juin 2013. Vol. 5, n° 2, pp. 31-34. DOI 10.4081/pr.2013.e8. PMID: 23904963 PMCID: PMC3718232

215. HEPPEMANN, Beth. Towards evidence based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bet 3. Honey for the symptomatic relief of cough in children with upper respiratory tract infections. *Emergency medicine journal: EMJ*. juillet 2009. Vol. 26, n° 7, pp. 522-523. DOI 10.1136/emj.2009.077693. PMID: 19546278

216. PAUL, Ian M, BEILER, Jessica, MCMONAGLE, Amyee, SHAFFER, Michele L, DUDA, Laura et BERLIN, Cheston M, Jr. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. décembre 2007. Vol. 161, n° 12, pp. 1140-1146. DOI 10.1001/archpedi.161.12.1140. PMID: 18056558

217. WARREN, Michael D. et COOPER, William O. Honey improves cough in children compared to no treatment. *The Journal of Pediatrics*. mai 2008. Vol. 152, n° 5, pp. 739-740. DOI 10.1016/j.jpeds.2008.02.023.

218. COHEN, Herman Avner, ROZEN, Josef, KRISTAL, Haim, LAKS, Yoseph, BERKOVITCH, Mati, UZIEL, Yosef, KOZER, Eran, POMERANZ, Avishalom et EFRAT, Haim. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*. septembre 2012. Vol. 130, n° 3, pp. 465-471. DOI 10.1542/peds.2011-3075. PMID: 22869830

219. RAESSI, Mohammad Ali, ASLANI, Jafar, RAESSI, Neda, GHARAIE, Homa, KARIMI ZARCHI, Ali Akbar et RAESSI, Fereshteh. Honey plus coffee versus systemic steroid in the treatment of persistent post-infectious cough: a randomised controlled trial. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. septembre 2013. Vol. 22, n° 3, pp. 325-330. DOI 10.4104/pcrj.2013.00072. PMID: 23966217

220. AL-WAILI, Noori S. Natural honey lowers plasma glucose, C-reactive protein, homocysteine, and blood lipids in healthy, diabetic, and hyperlipidemic subjects: comparison with dextrose and sucrose. *Journal of medicinal food*. 2004. Vol. 7, n° 1, pp. 100-107. DOI 10.1089/109662004322984789. PMID: 15117561

221. YAGHOBI, N, AL-WAILI, Noori, GHAYOUR-MOBARHAN, M, PARIZADEH, S M R, ABASALTI, Z, YAGHOBI, Z, YAGHOBI, F, ESMAEILI, H, KAZEMI-BAJESTANI, S M R, AGHASIZADEH, R, SALOOM, Khelod Y et FERNS, G A A. Natural honey and cardiovascular risk factors; effects on blood glucose, cholesterol, triacylglycerole, CRP, and body weight compared with sucrose. *TheScientificWorldJournal*. 2008. Vol. 8, pp. 463-469. DOI 10.1100/tsw.2008.64. PMID: 18454257

222. MÜNSTEDT, Karsten, HOFFMANN, Sven, HAUENSCHILD, Annette, BÜLTE, Michael, VON GEORGI, Richard et HACKETHAL, Andreas. Effect of honey on serum cholesterol and lipid values. *Journal of medicinal food*. juin 2009. Vol. 12, n° 3, pp. 624-628. DOI 10.1089/jmf.2008.0188. PMID: 19627212

223. AGROSCOPE. Agroscope - gutes Essen, gesunde Umwelt. *Agroscope* [en ligne]. [Consulté le 27 mai 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.agroscope.admin.ch/aktuell/index.html?lang=de>

224. NAZIR, Lubna, SAMAD, Faiza, HAROON, Wahid, KIDWAI, Saera Sohail, SIDDIQI, Shaista et ZEHRAVI, Mahrukh. Comparison of glycaemic response to honey and glucose in type 2 diabetes. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. janvier

2014. Vol. 64, n° 1, pp. 69-71. PMID: 24605717

225. AHMED, Asif, KHAN, Rafeeq Alam, AZIM, M Kamran, SAEED, S Arshad, MESAIK, M Ahmed, AHMED, Shakil et IMRAN, Imran. Effect of natural honey on human platelets and blood coagulation proteins. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. juillet 2011. Vol. 24, n° 3, pp. 389-397. PMID: 21715274

226. *Le miel et ses vertus* [en ligne]. 18 juillet 2013. [Consulté le 29 mai 2014]. Disponible à l'adresse : [http://www.youtube.com/watch?v=P92d7hKFkAU&feature=youtube\\_gdata\\_player](http://www.youtube.com/watch?v=P92d7hKFkAU&feature=youtube_gdata_player)

227. MAJTAN, Juraj, KUMAR, Pawan, MAJTAN, Tomas, WALLS, Andrew F et KLAUDINY, Jaroslav. Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine and MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes. *Experimental dermatology*. août 2010. Vol. 19, n° 8, pp. e73-79. DOI 10.1111/j.1600-0625.2009.00994.x. PMID: 19845754

228. JULL, Andrew B, WALKER, Natalie et DESHPANDE, Sohan. Honey as a topical treatment for wounds. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013. Vol. 2, pp. CD005083. DOI 10.1002/14651858.CD005083.pub3. PMID: 23450557

229. DESCOTTES, B. Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. *Phytothérapie*. 1 avril 2009. Vol. 7, n° 2, pp. 112-116. DOI 10.1007/s10298-009-0378-7.

230. PMAD. Fermeture de Stomie | Chirurgie Colorectale. *Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif* [en ligne]. [Consulté le 22 octobre 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.chirurgiecolorectale.fr/?p=696> Site internet du service de chirurgie colorectale de l'hôpital Beaujon, La fermeture de stomie est l'intervention qui permet de rétablir la continuité digestive après la mise en place d'une stomie temporaire (anus artificiel

231. BARDY, Joy, SLEVIN, Nicholas J, MAIS, Kathleen L et MOLASSIOTIS, Alexander. A systematic review of honey uses and its potential value within oncology care. *Journal of clinical nursing*. octobre 2008. Vol. 17, n° 19, pp. 2604-2623. DOI 10.1111/j.1365-2702.2008.02304.x. PMID: 18808626

232. SIMON, Arne, SOFKA, Kai, WISZNIEWSKY, Gertrud, BLASER, Gisela, BODE, Udo et FLEISCHHACK, Gudrun. Wound care with antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology-oncology. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. janvier 2006. Vol. 14, n° 1, pp. 91-97. DOI 10.1007/s00520-005-0874-8. PMID: 16075253

233. Ballot-Flurin, la santé par les abeilles - Site officiel. *Ballot-Flurin Apiculteurs* [en ligne]. [Consulté le 29 mai 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.ballot-flurin.com/>

234. CHU LIMOGES. Cicatrisation par le miel. [en ligne]. [Consulté le 2 juin 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.chu-limoges.fr/rechercher-sur-le-site-du-chu-limoges.html>

## Perspectives d'avenir en Apithérapie à l'officine

Le terme d'apithérapie (du latin « *apis* » = abeille et du grec « *therapeia* » = soin) est récent et n'est actuellement pas défini précisément. Pour autant, cette thérapie remonte à l'Antiquité et a persisté jusqu'à nos jours. Tous les produits de la ruche sont concernés dans ce mémoire : la cire, la propolis, le venin d'abeille, le pollen, la gelée royale et le miel. Ce travail, réalisé à partir des données de la littérature, détaille leur composition, puis leurs propriétés thérapeutiques et enfin leurs conseils d'utilisation possible en pharmacie d'officine. Tous ces produits ont de nombreuses propriétés dont certaines se démarquent : la cire participe essentiellement à la formulation galénique, le miel et la propolis sont cicatrisants, antibiotiques, antiviraux et antifongiques, le venin possède une activité anti-inflammatoire articulaire et enfin le pollen, très bon complément de l'alimentation, devrait pouvoir être proposé en prévention de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un tour d'horizon est, de plus, fait sur la législation de l'apithérapie, sur les produits de la ruche commercialisés et leur contrôle qualité. Un potentiel thérapeutique important est observé à travers cette thèse. L'apithérapie moderne n'en est qu'à ses débuts.

Mots clés : apithérapie, cire, propolis, venin d'abeille, pollen, gelée royale, miel, composition, propriété, conseil, pharmacie, officine.

## The future for Apitherapy in pharmacy

Apitherapy (“api”= bee and “therapeia”= care) is such a recent word that it has not yet been defined precisely. Even though this therapy has been used since Antiquity it continues nowadays. The bee products discussed in this paper include wax, propolis, bee venom, pollen, royal jelly and honey. This work is based on a review of published scientific literature, and details the bee products' composition, their therapeutic properties and main pharmaceutical uses. All of them have multiple medicinal properties, but the main ones are as follows: wax is used in galenic formulation; honey and propolis are wound-healing, antibiotic, antiviral and antifungal applications; bee venom has anti-inflammatory properties; and finally pollen, which is an excellent food supplement, should probably be proposed in benign prostatic hyperplasia prevention. Furthermore, this paper provides an overview of current legislation of apitherapy, of bee products marketed, and of their quality controls. Finally, the research for this paper indicates that there is a significant potential for therapeutic uses of bee products. Thus, modern apitherapy has only just begun.

Keywords : apitherapy, wax, propolis, bee venom, pollen, royal jelly, honey, composition, property, advice, pharmaceutical, medicinal.