

LE MIEL ET LA CICATRISATION DES PLAIES

Types de plaies, protocoles de soins et qualités pharmaceutiques requises pour l'usage médical du miel

AUTEUR :

Docteur David LECHAUX, Chirurgien de l'appareil digestif - Hôpital Yves Le Foll 22000 ST BRIEUC. Ancien interne des Hôpitaux de Rennes. Président du comité de liaison Alimentation et Nutrition.

LE MIEL est connu depuis des millénaires pour ses propriétés thérapeutiques. Longtemps encore utilisé au 20^e siècle, il a été abandonné après la 2^e guerre mondiale peu à peu en faveur de produits plus modernes, plus innovants et ceci malgré l'abondante bibliographie portant sur ses propriétés thérapeutiques et faisant l'unanimité sur son efficacité, particulièrement dans les soins des plaies chroniques.

Assurément le manque de connaissance et d'approfondissement de la matière pour son usage médical associé à la difficulté de maîtriser la stabilité du miel, denrée périssable, à la difficulté à sélectionner le type de miel ad hoc ont conduit l'industrie pharmaceutique à se détourner de la matière première, la laissant aux mains des bateleurs de foire.

Depuis maintenant vingt cinq ans le centre hospitalier de Limoges l'utilise avec succès pour la cicatrisation des plaies très complexes dites de 2^e intention avec d'excellents résultats.

Le mérite en revient au Professeur Descottes, entre 2004 et 2010, plus de 3000 plaies profondes infectées ou non ont été traitées au niveau de la paroi abdominale.

Depuis une quinzaine d'année, les recherches se multiplient dans le monde entier et s'attachent à mieux connaître les composants du miel. Aux vues des connaissances actuelles, le miel mérite mieux que notre curiosité mais toute notre attention de cliniciens particulièrement en milieu hospitalier compte tenu du grave problème des résistances bactériennes auxquelles nous devons faire face. Les trois propriétés antimicrobienne, cicatrisante et anti inflammatoire qui sont parfaitement mise en évidence par des études in vitro et études cliniques nous conduisent à réétudier les effets du miel dans la cicatrisation quelque soit l'origine : plaies post opératoires, plaies chroniques, ulcères veineux et escarres. La preuve est faite que le miel crée les conditions favorables au lit de la plaie : débridement autolytique, présence de substances qui favorisent et accélèrent le processus de cicatrisation, d'autant que les nouveautés ont plutôt déçu et quelquefois échoué.

Caractéristiques et propriétés du miel dans la cicatrisation

Par la combinaison de ses trois propriétés physiques: très forte concentration en glucose et lévulose (effet osmotique), un PH d'acide faible établi entre 3,2 et 5,4, une faible teneur en eau et la présence de 4 ingrédients actifs majeurs, le miel possède trois propriétés pharmacologiques démontrées : antimicrobienne, cicatrisante et anti inflammatoire, conduisant à des indications thérapeutiques aujourd'hui objectivées par de nombreuses études cliniques à travers le monde dans la cicatrisation quelque soit l'origine: plaies post opératoires, brûlures, ulcères et escarres.

- Il maintient un environnement humide et acide propice à la cicatrisation (18% d'eau). Par son effet osmotique dû à sa concentration en sucres simples (80%), il aide à éliminer les débris nécrotiques du lit de la plaie. Il empêche l'adhérence des pansements, et protège le liseré de granulation favorisant ainsi le bourgeonnement cellulaire.

- Par cette forte concentration en glucose-lévulose (80%) le miel dévie le substrat préférentiel des bactéries. Celles-ci délaissent les acides aminés, les débris cellulaires dont les produits de dégradation aminés et sulfurés sont responsables des odeurs putrides. Elles se tournent vers la fermentation lactique et l'acidification du milieu, par ce mécanisme le miel empêche le développement des bactéries pathogènes responsables des surinfections.

- La présence d'une enzyme « glucoxydase » (GOX) conduit à la formation d'eau oxygénée dans le miel selon la réaction chimique suivante :

Glucose+Eau = Acide gluconique+eau oxygénée appelée "voie peroxydique" à laquelle s'ajoute la particularité d'une libération progressive à la concentration de 4 à 5 µg par gramme de miel à partir de la 12^e heure jusqu'à 25 µg/gramme à partir de la 24^e heure, concentration suffisante pour la désinfection des plaies, établir un débridement autolytique et aider à la granulation de la plaie, en évitant les effets toxiques des radicaux hydroxyles à trop forte concentration.

- Une deuxième substance à pouvoir bactéricide par voie non peroxydique cette fois-ci a été mise en évidence en 2008 à l'université de Dresde (Allemagne) par le Professeur Thomas Henlé. Cette substance est déjà connue des scientifiques du milieu alimentaire. Elle est présente dans tous les aliments à forte concentration de sucres et est appelée « Methylglyoxal » (MGO) il est un des composants dicarbonylés (5 référencés) découlant de la réaction de Maillard qui s'effectue dans toutes les produits très riches en sucres.

La concentration en MGO est plus ou moins forte selon l'origine géographique et florale du miel. Le miel de manuka ou plus précisément de *Leptospermum Scoparium* (Famille des Myrtacées) très répandu en Nouvelle Zélande est aujourd'hui connu comme celui qui contient le plus de MGO. Selon la concentration en MGO qui peut aller de 3 à 4 µg par gramme de miel à 750 à 800 µg par gramme. Le miel aura une activité plus ou moins grande sur un spectre de bactéries plus ou moins large, particulièrement sur les *Staphylococcus Auréus* résistants à la méthycilline, les Entérocoques résistants à la vancomycine, le *Pseudomonas aeruginosa* (Bacille pyocyanique) et contre lesquelles les

antibiotiques actuels sont inopérants. Une forte concentration ne semble pas nécessaire, on peut dire qu'à partir de 10µg par gramme de miel le MGO joue son rôle antibactérien car cette substance connue des biochimistes peut avoir aussi un effet délétère sur les cellules et conduire soit par la voie sanguine à la glycation ou par voie externe à la cancérisation des cellules jeunes. Le MGO est présent dans tous les miels à des concentrations variables allant de 3 µg jusqu'à 800 µg par gramme dans le miel de Manuka. L'essentiel est que le miel choisi ait prouvé son activité sur les bactéries pathogènes (Staphylocoques Auréus, Pseudomonas résistants ou non résistants...)

- Une troisième substance a également récemment été mise en évidence, en novembre 2009, par le département de microbiologie médicale (Docteur Zaat) du Centre médical universitaire d'Amsterdam. Elle est présente dans tous les miels à très faible dose, de l'ordre de 2 à 3 nanogrammes par gramme de miel. Elle est semblable aux β-défensines 1 d'origine humaine : molécule de nature peptidique et à propriétés cationiques qui joue le rôle d'antimicrobien par agrégation et destruction de la cellule hôte, se comportant comme un véritable antibiotique peptidique.

- Une quatrième substance joue également un rôle très important dans la cicatrisation: Les flavonoïdes, molécules appartenant au groupe des polyphénols reconnues pour leur activité anti radicalaires de type 1 (neutralisation des radicaux hydroxyles). En concentration importante elles réduisent l'état inflammatoire installé et apaise les douleurs, ce qui est non négligeable pendant le processus de cicatrisation, rendant l'épisode plus supportable pour les patients.

La mise en jeu de mécanismes différents pour la recherche d'effets antimicrobiens attribue au miel une très grande efficacité sur un large spectre de bactéries qu'elles soient Gram+ ou Gram-présentes au niveau des plaies. Cette caractéristique du miel ajoutée au constat qu'aucune résistance n'a été révélée à ce jour, en fait un moyen thérapeutique pour aider à la cicatrisation avec beaucoup d'intérêt en milieu hospitalier où les infections nosocomiales sont légions.

Indications et protocoles d'emploi du miel dans la cicatrisation

Ces protocoles décrivent les différents types de soins de plaies aiguës et chroniques, et ont pour but d'optimiser la qualité des soins par la mise en place de pratiques qui font l'objet de consensus en milieu hospitalier.

La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel qui se déroule en 3 phases :

- la phase exsudative pour la détersion,
- la phase proliférative avec développement du tissu de granulation,
- la phase de différenciation avec maturation cellulaire, développement de la cicatrice et épithélialisation. Les tissus sont capables de réparer des lésions localisées. Cette capacité reste cependant soumise à de nombreux facteurs :

La rapidité et la qualité de la cicatrisation d'une plaie dépendent de l'état général du patient, de l'étiologie de la lésion, de l'état et de la localisation de la plaie, de la survenue ou de l'absence d'une infection.

D'autres facteurs peuvent être des obstacles à la cicatrisation, tels que le diabète, la malnutrition, l'obésité, le tabagisme, l'âge avancé, les traitements à base de corticoïdes, et d'immunosuppresseurs.

Pour une prise en charge optimale, il faut avant tout prendre en compte l'étiologie de la plaie. En particulier la levée des points d'appui en cas d'escarre et la contention pour pallier l'insuffisance veineuse en cas d'ulcère veineux.

La préparation du soin peut comporter un risque infectieux en cas de défaut d'organisation ou de non respect des protocoles par méconnaissance de la technique. De plus si le patient est peu

coopérant, mal informé, ou d'une hygiène corporelle insuffisante, le risque de sepsis persistant est accru.

Quelles sont les précautions de base à prendre en milieu hospitalier :

La réalisation du soin doit être signalée afin d'éviter d'être dérangé pendant la réfection du pansement. L'organisation des pansements à plusieurs patients doit débuter par les pansements simples et s'achever par les pansements lourds et complexes : les plaies infectées et toute plaie porteuse de bactéries résistantes. Ce principe doit être adapté aux besoins de chaque patient et aux contraintes de service. Lors de la visite du médecin, il est préconisé une organisation visant à défaire les pansements au dernier moment. Cependant, lorsque les pansements sont ôtés à l'avance, les plaies doivent être protégées par un champ ou un plumasseau stérile. Tout le matériel nécessaire est prévu sur le chariot de soins pour éviter les allées et venues.

Le chariot magasin reste dans le couloir. La tablette supérieure est entretenue à la fin de la vacation de travail par essuyage humide avec un détergent-désinfectant et l'ensemble du chariot est traité entièrement 1 fois par semaine.

Le guéridon est entré dans la chambre sauf chez les patients infectés où le matériel individualisé reste dans la chambre. Le guéridon est équipé avec un minimum de produits et de matériels.

La tablette supérieure n'est pas encombrée. Elle est entretenue entre chaque patient par essuyage humide avec un détergent désinfectant et l'entretien de la totalité du chariot est réalisé à la fin de la vacation de travail. Les déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) sont emballés dans un sac fermé dans la chambre, après chaque patient, puis évacués dans le sac DASRI du chariot magasin ou dans l'unité sale.

L'information du patient consiste à expliquer le soin réalisé et ses éventuels effets indésirables. La douleur doit être évaluée et prise en charge avant, pendant et après toute réfection de pansement.

- **Avant le soin**, dans la mesure du possible, le patient doit être douché et le lit refait. L'infirmier(e) s'assure que la toilette est effectuée avec une attention particulière pour la région cutanée autour de la plaie, un certain nombre de gestes doit être appliqué systématiquement quelque soit le type de plaie.

La tenue de base propre : convient pour les soins de plaies simples qui ne présentent pas de risques de projections ou de contact de la plaie avec la tenue du soignant.

Une protection de la tenue est recommandée pour les plaies infectées ou étendues, de même que pour les pansements lourds et complexes ou comportant des risques de projections (lavage, irrigation).

L'hygiène des mains : La pratique d'une friction désinfectante sur des mains sèches et visuellement propres avec 2 doses de produit hydro alcoolique avant et après le soin est impérative. La friction désinfectante est préférable au lavage antiseptique car elle est plus efficace et mieux tolérée. Au cours du soin, ce geste est également effectué après chaque acte à risque de contamination (ex : ablation du pansement) et avant chaque acte à risque infectieux (ex : découpe d'un pansement stérile).

Le port de gants : Il est recommandé pour tout soin en contact avec du sang ou des liquides biologiques.

- *les gants non stériles* sont utilisés pour l'ablation du pansement. En règle générale, ces gants sont utilisés pour le pansement de plaie chronique.

- *les gants stériles* sont réservés pour la réfection du pansement de la plaie aiguë en l'absence de dispositifs médicaux stériles. Les gants sont alors directement utilisés pour la préhension des compresses stériles. Par contre, ils ne sont pas nécessaires en cas d'utilisation de dispositifs médicaux stériles.

Le port de masque et de lunettes : Il est justifié pour prévenir le risque de transmission oro-pharyngée et pour la protection du soignant (mise en suspension des bactéries). Le port de masque

et de lunettes est recommandé pour toutes les irrigations et les lavages et en cas de germe particulièrement pathogène et résistant aux antibiotiques.

A) Soins des plaies chroniques

Tout d'abord quelques notions importantes à connaître pour les soignants lors de la réalisation des pansements des plaies chroniques.

- Le milieu humide est favorable à la cicatrisation, une plaie sèche crée un retard de cicatrisation ainsi qu'une plaie trop humide. Une humidité optimale doit être recherchée.

- Le nettoyage des plaies se fait au sérum physiologique ou à l'eau non stérile avec un savon doux.

- Il ne faut utiliser ni antibiotique local ni antiseptique.

Toutes les plaies sont colonisées, et la réalisation du pansement nécessite de respecter l'écosystème bactérien.

- Pour tous les patients porteurs de plaies chroniques, il faut rechercher l'étiologie de la plaie, faire un bilan nutritionnel, évaluer et traiter la douleur et enfin maintenir une hygiène satisfaisante. La désinfection des mains doit être réalisée avant le soin, après le retrait du pansement sale et après le soin.

Ensuite un certain nombre d'actions complémentaires sont à prendre :

Escarre : Il faut assurer une mise en décharge de la plaie en favorisant les changements réguliers de positions et en utilisant les supports appropriés.

Ulcère veineux : La compression adaptée favorise le retour veineux. La marche, la mobilisation articulaire des chevilles et des pieds est bénéfique. Un avis spécialisé est toujours souhaitable.

Ulcère artériel : La nécrose doit être respectée et les possibilités de revascularisation doivent être étudiées.

Mal perforant plantaire : La plaie doit être mise en décharge par des chaussures adaptées, des bottes, ou des semelles.

Les ulcères veineux

Il est reconnu que la thérapie par compression est considérée comme le traitement de choix des ulcères veineux. Cependant, les dernières études cliniques conduites avec du miel médicinal ont montré que celui-ci joue un rôle important dans les soins des ulcères de jambes, inflammatoires ou complexes, résistants aux traitements classiques et pour lesquels la thérapie par compression n'est pas adaptée. L'utilisation de ce type de soins peut permettre à certains patients d'être traités à domicile et de réduire ainsi le recours à l'hospitalisation. En cas d'ulcère de jambe complexe, il est important d'effectuer une évaluation approfondie de la plaie à l'aide d'un examen bactériologique direct puis d'une mise en culture et d'une biopsie pour confirmer le diagnostic. Il convient d'effectuer une détersion chirurgicale en cas de zone dévitalisée ou fibrineuse avant l'instauration du pansement afin d'augmenter les chances de réussite.

- les ulcères inflammatoires :

Chez les patients présentant des ulcères inflammatoires, le pansement au miel peut être utilisé pour améliorer la préparation du lit de la plaie avant fermeture chirurgicale définitive ou cicatrisation secondaire retardée. Ces patients ont des plaies difficiles à cicatrifier ainsi que des taux d'échec de greffe cutanée élevés. Les ulcères peuvent se produire dans les situations suivantes : sclérodermie, lupus érythémateux aigu disséminé, troubles d'hypercoagulation, polyarthrite rhumatoïde, lésions de vascularites.

Si la pathologie clinique sous-jacente est résistante ou traitée de manière inadéquate, les ulcères inflammatoires ne cicatrifieront généralement pas, en dépit d'une prise en charge optimale de la plaie. De plus, si le traitement comporte généralement l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, la cicatrisation peut être retardée. En cas d'ulcères non infectés, une courte période de pansement au miel doit être envisagée pour déterminer son

bénéfice potentiel. La thérapie est à appliquer pendant 4 à 8 jours, puis jugée et poursuivie en fonction de l'évolution.

- les ulcères complexes :

Le pansement au miel peut être envisagé en cas d'ulcères complexes, y compris pour :

- les ulcères fortement exsudatifs en association avec ou sans thérapie par le vide (VAC),

- les ulcères présentant des difficultés d'ordre anatomique (lorsque l'application et la stabilisation des pansements sont difficiles),

- les ulcères infectés à germes multirésistants (pas de résistance connue à l'action bactéricide du miel),

- les plaies nécessitant une greffe cutanée.

- les ulcères du pied du diabétique :

Les praticiens peuvent parfois estimer que tous les ulcères du pied diabétique sont identiques en termes d'objectifs thérapeutiques. En réalité, les cas varient de façon importante, et la décision d'utiliser un pansement au miel dépendra du type de plaie. Ce traitement peut être envisagé pour les plaies complexes et profondes, pour les plaies post-chirurgicales et, aussi pour les plaies superficielles. En cas de plaies ischémiques, il convient d'avoir l'avis d'un chirurgien vasculaire avant d'envisager l'utilisation du miel.

Les ulcères du pied diabétique complexes et profonds, mais non infectés et non ischémiques, peuvent bénéficier d'une thérapie au miel pour réduire la surface de la plaie en favorisant la formation de tissu de granulation sur l'os, les tendons ou les tissus exposés. Ceci peut permettre d'éviter d'avoir recours à une technique plus complexe de fermeture chirurgicale. Une technique de pansement avec mise en décharge doit être utilisée pour prévenir la survenue de lésions liées à une pression supplémentaire en cas de plaies plantaires.

Les pansements au miel peuvent parfois être utilisés pendant de longues périodes en association avec une antibiothérapie systémique pour permettre la résolution complète d'une ostéomyélite sous-jacente avant fermeture cutanée. Ceci évite le problème de récurrence de l'ulcère en raison d'une ostéomyélite résiduelle lorsque la peau cicatrise avant l'os sous-jacent.

En cas de plaies faiblement perfusées et lorsque la revascularisation n'est pas possible, l'utilisation du miel pendant une phase d'essai permet au médecin d'observer la réponse au traitement et d'évaluer la viabilité des tissus. L'application de miel a montré des résultats inattendus et encourageants permettant parfois de faire des amputations plus distales avec obtention d'un meilleur résultat fonctionnel.

Dans de nombreux cas, une période initiale d'une à deux semaines de traitement est recommandée. Après ce délai, l'amélioration ou la détérioration de la plaie doit être évaluée.

Si l'évolution est favorable : en cas de formation de tissu de granulation sain, de diminution de la profondeur de la plaie, de vascularisation satisfaisante et de l'absence d'infection, il faut poursuivre le traitement par le miel jusqu'à atteinte de l'objectif thérapeutique.

Si l'évolution est défavorable ou si détérioration : dans ce cas un traitement alternatif doit être choisi en fonction des caractéristiques de la plaie.

Remarques :

- *En cas d'ulcère chronique ne cicatrisant pas et pour lequel d'autres traitements ont échoué, il est possible de n'observer du tissu de granulation que deux semaines après le début du traitement par miel à usage médical.*

- *L'utilisation du miel n'est pas contre indiquée en usage local chez le diabétique, le miel peut être utilisé de plusieurs façons pour la prise en charge d'un ulcère du pied diabétique quel qu'en soit sa complexité.*

- *D'autre part l'application de miel à usage médical amène sur certaines plaies un hyper bourgeonnement qui empêche la phase finale d'épithélisation. dans ce cas il suffit d'appliquer un*

crème corticoïde qui sous quelques jours conduit à la reprise de l'épithélisation et à la fermeture complète de la plaie.

- les escarres

L'escarre est une lésion cutanée d'origine ischémique liée à une compression des tissus mous entre un plan dur et des saillies osseuses. L'escarre est également décrit comme une plaie de dedans vers le dehors, de forme conique à base profonde d'origine multifactorielle ce qui la différencie des abrasions cutanées. Il existe 3 types d'escarres :

l'escarre accidentel : lié à un trouble temporaire de la mobilité et/ou de la conscience, **l'escarre neurologique** : conséquence d'une pathologie chronique motrice et/ou sensitive, **l'escarre plurifactoriel** du sujet polypathologique, confiné au lit et/ou au fauteuil :

Le rôle principal de la thérapie au miel dans les escarres est la réduction du volume de la plaie cavitaire. Elle joue également un rôle important en favorisant le confort (ex. diminution des changements de pansement, des exsudats et de l'odeur) et en améliorant la qualité de vie du patient ainsi qu'en facilitant les soins infirmiers de ces plaies complexes. Cette technique n'est généralement pas recommandée en cas d'escarres de stade 2 et ne doit pas être utilisée en cas de suspicion de lésion des tissus profonds sous la peau intacte.

La thérapie au miel est également possible comme traitement des escarres de stade 3 et 4 dans certaines situations et doit être utilisée comme composante d'un plan de traitement complet. La totalité de la base de la plaie doit être visible et doit être examinée avant la mise en place du miel. Il s'agit souvent de plaies complexes présentant de multiples sinus. Le cas échéant, la plaie doit être détergée avant l'application du miel, avec excision des tissus nécrotiques et des fausses membranes, et être complètement explorée pour permettre l'accès à l'ensemble des extensions plus profondes.

La thérapie au miel peut être utilisée en préopératoire pour préparer les plaies à une reconstruction ou pour permettre l'utilisation d'un lambeau plus petit et/ou moins complexe. Ceci peut contribuer à réduire le temps opératoire, les risques postopératoires et la morbidité du site donneur. L'effet de ce traitement doit être évalué en continu pendant une période allant jusqu'à deux semaines.

La durée de traitement sera définie par la dimension initiale de la plaie, ainsi que par le volume de tissu disponible pour la reconstruction. En période postopératoire, le pansement au miel peut être utilisé pour traiter de petites déhiscences, ainsi que pour favoriser la cicatrisation d'une plaie inflammatoire. La stimulation de la régénération des tissus sera effective rapidement.

Chez les patients qui développent des escarres suite à un accident de vie majeur (ex. lésion traumatique de la moelle épinière chez un patient actif), le changement fréquent des pansements et l'alitement à long terme peuvent avoir un impact critique sur leur bien-être.

La thérapie au miel peut permettre à ces patients de se déplacer en fauteuil roulant plus tôt et de commencer les programmes de rééducation plus rapidement. Certains patients présentant des escarres (notamment ceux ayant subi de nombreuses reconstructions par lambeau) bénéficient de périodes plus longues (ex. trois semaines) de thérapie, pour contrôler les symptômes. Ceci peut, par exemple, réduire les exsudats et permet une période de confort avant la prise en charge de la plaie par des mesures conservatrices.

La thérapie au miel joue également un rôle palliatif en apportant une amélioration de la qualité de vie aux patients présentant des escarres de fin de vie. Les réfections de pansements sont indolores et la plaie ne dégage aucune odeur désagréable. A noter que le risque d'échec du traitement est augmenté en cas de détersion insuffisante .

En aucun cas les pansements au miel ne doivent se substituer aux

soins de base de grande qualité.

En cas d'escarre sacré proche de l'anus, l'application de ces pansements ne requiert pas d'expertise supplémentaire.

B) Soins des plaies aiguës et chirurgicales

- Plaies superficielles

C'est une plaie dont le revêtement cutané est détruit jusqu'au derme superficiel ou moyen. Il s'agit d'une érosion, d'une ulcération, d'un escarre au stade de désépidermisation, ou d'une brûlure du 1^{er} ou du 2^e degré superficiel. L'aspect de la plaie est caractéristique. Il y a un suintement de sérosités claires et plasmatisques avec un fond de plaie rose ou rouge vif. Le pourtour de la plaie est inflammatoire, parfois œdémateux et douloureux. Les douleurs sont vives à cause de la mise à nu des récepteurs sensoriels. La plaie est superficielle, lorsque son étendue est minimale. Elle évolue vers une réparation par cicatrisation spontanée si la vascularisation locale est suffisante, si l'hygiène est correcte, et si les soins locaux sont non agressifs.

- Plaies profondes et cavitaires

Le derme profond est atteint, parfois même l'hypoderme et les tissus sous-jacents (aponévrose, tendons, muscles, vaisseaux, os). Ce type de plaie n'évolue jamais spontanément vers la réparation ; celle-ci doit être dirigée. Il s'agit d'ulcère, d'escarre profond, de brûlure du 2^e degré profond ou du 3^e degré, de morsure, et de plaies traumatiques chirurgicales ouvertes

Les soins : La région cutanée autour de la plaie est lavée à l'eau et au savon ou au sérum physiologique, puis la plaie elle-même est traitée en utilisant du sérum physiologique. Les zones de fausse membrane ou de nécrose tissulaire sont enlevées délicatement soit directement soit à l'aide d'une compresse. Il faut atteindre le tissu bourgeonnant sous-jacent en prenant garde de ne pas faire saigner la plaie. Le pansement est réalisé en fonction de l'aspect de la plaie. Pour tout soin de plaie avec perte de substance effective, le miel est utile aux trois stades de la cicatrisation. C'est-à-dire au stade de détersion, au stade de bourgeonnement puis au stade d'épithélisation.

- Lors de la détersion, la plaie est couverte de dépôt de fibrines. Il peut y avoir des zones de nécrose. Nous utilisons un lavage au sérum physiologique accompagné d'un brossage doux d'une brosse à dents chirurgicale de type INAVA et puis pose d'un pansement au miel une fois la fibrine totalement retirée. Renouvellement du pansement toutes les 48 heures.

- Lors du stade de bourgeonnement, nettoyage au sérum physiologique puis pansement au miel.

- Lors du stade d'épithélisation, la plaie se referme par ses berges et l'épiderme recouvre progressivement toute la plaie. Lavage au sérum physiologique en irrigation, puis pansement au miel et la peau est laissée à l'air libre dès l'approche de la fin de cicatrisation. Dans ces plaies, une dose de miel à usage médical est mise au fond puis un méchage absorbant est placé au-dessus. En cas de plaie plane un pansement au miel est positionné en débordant largement sur la peau saine adjacente.

Le suivi de la plaie permet d'identifier les phases d'évolution de la cicatrisation tout en garantissant la non agression de la peau autour de la plaie, de surveiller l'apparition de signes locaux d'inflammation souvent contemporains d'une augmentation de la douleur locale : rougeur, œdème, chaleur, écoulement.

- Plaies avec soins par thérapie à pression négative (VAC)

Il s'agit d'un pansement agissant par pression négative localisée et contrôlée associé à une interface par une compresse de miel à usage médical*. Les mécanismes d'action de la thérapie par pression négative font une stimulation de la formation du tissu de granulation, une élimination des exsudats et les tissus

potentiellement infectés, un environnement clos et humide qui favorise la cicatrisation et une amélioration de la circulation sanguine au niveau de la plaie. La mousse forme une barrière et a donc aussi un effet protecteur mécanique.

L'interface au miel apporte en plus de ces mécanismes : une défense antibactérienne puissante en cas de contamination, une absence d'adhérence de la mousse au plan cutané, la réalisation d'un pansement moins douloureux lors des réfections de pansements, un milieu favorable à une croissance rapide des tissus cutanés et sous cutanés.

L'ensemble de ces facteurs accélère le processus de cicatrisation.
les indications de la Vac : les plaies chroniques de type escarres, ulcères veineux, plaies diabétiques mais aussi les plaies subaiguës, déhiscentes, désunies, les plaies aiguës et traumatiques

les contre-indications : Plaque nécrotique, ostéomyélite non traitée, vaisseaux sanguins et/ou organes exposés, fistules, plaies hémorragiques, plaies tumorales

Au centre hospitalier Yves Le Foll de St Briec : nous pratiquons la *dermolipectomie abdominale* avec transposition de l'ombilic. C'est une intervention avec risque de défaut de cicatrisation du fait de la dissection majeure et de la mise en tension des tissus. L'intervention consiste à réséquer une grande surface de peau et de graisse sous cutanée. La pièce opératoire pèse souvent plusieurs kilos. La reconstruction de la paroi nécessite la mise du patient en position demi-assise pour permettre de rapprocher les berges supérieures et inférieures. Cette plaie chirurgicale est toujours longue de 80 à 90 cm. Le tissu cutané et sous cutané a une vascularisation précaire au niveau des berges de la cicatrice. L'objectif est de proposer un système de pansement assurant à la fois un affrontement parfait des berges et un milieu propice à une cicatrisation optimale. Les propriétés cicatrisantes du miel ont paru particulièrement adapté à ce type de plaie avec le système d'assistance à la fermeture de la plaie par le vide (V.A.C. ou Vacuum Assisted Closure).

- *Les caractéristiques de la plaie* : la cicatrice de dermolipectomie abdominale avec transposition ombilicale est d'une part une incision qui se prolonge d'une crête iliaque à l'autre au delà du plan axillaire du patient et d'autre part une cicatrice circulaire autour de l'ombilic. La fermeture est effectuée au niveau des plans sous cutanés par des fils résorbables et de la peau par des agrafes. En post opératoire immédiat, la plaie doit être protégée pour permettre le port d'une ceinture de contention serrée. Habituellement un pansement sec est mis sur la cicatrice et la gaine est positionnée.

- *La technique de pansement* : lors de la première pose, le pansement est fait sous anesthésie générale en fin d'intervention. Le matériel nécessaire est : le moteur, la mousse de polyuréthane stérile aux dimensions de la plaie, le réservoir, des ciseaux stériles ou un bistouri, un set à pansement stérile, des gants stériles, du sérum physiologique, des compresses stériles, ou des plumasseaux stériles, des champs stériles, le pansement au miel de type compresse imprégnée* de 8 cm de large (protection de la peau périphérique) qui couvrira toute la longueur de la plaie.

- *La réalisation* : nettoyer la plaie avec du sérum physiologique, pratiquer une hygiène des mains : friction désinfectante avec 2 doses de produit hydro alcoolique ou lors du bloc, changement de gant, préparer le matériel nécessaire sur le champ stérile, rincer au sérum physiologique puis séchage du pourtour, protéger la peau périphérique fragilisée : compresse de miel 8X8 ou 10X20, découper la mousse de polyuréthane aux dimensions de la plaie avec les ciseaux stériles, poser la mousse sur la plaie au contact de la compresse au miel, recouvrir l'ensemble à l'aide du film de polyuréthane en débordant sur la peau périphérique (5 cm). La découpe du film en petites pièces facilite l'application, découper un orifice de 1,5 cm dans le film au contact de la mousse, appliquer le port d'aspiration directement sur l'orifice du film – s'assurer

d'une bonne adhérence, adapter la tubulure au réservoir, s'assurer que les clamps soient ouverts.

Mise en marche du système - Lors de la mise en marche, on doit voir la mousse se rétracter.

- *Le réglage du système* :

Pression de départ : 125 mm Hg en continue pendant 4 jours.

En fonction de la prescription médicale rester en mode continu

- *La surveillance* :

Il n'est pas nécessaire de quantifier l'exsudat tous les jours. Le réservoir (usage unique) est à changer chaque fois que nécessaire. En cas de fuites, l'alarme se déclenche. Il faut alors revoir l'étanchéité du système.

- *La réfection du pansement* :

Le pansement est à changer au quatrième jour post opératoire. Il est refait sans le système VAC mais en continuant l'utilisation de l'interface avec un pansement au miel. Le rythme de changement des pansements est alors de 48 heures pour permettre une action optimale de la thérapie au miel.

Avant de retirer le pansement, le moteur doit être arrêté 1 heure avant et la mousse doit être humidifiée avec du sérum physiologique 20 min avant le retrait.

- *Remarques*

Après avoir fermé la plaie avec des agrafes, une bande de 5 cm de large de pansement au miel est disposée sur toute la longueur de l'incision et sur l'ombilic. Avant l'application de la mousse, il faut s'assurer que le pansement est bien centré sur la ligne d'agrafe. La mousse absorbante du VAC est découpée selon une bande de 4 x4 cm. Cette mousse est positionnée sur les compresses au miel* en regard de la ligne d'agrafe.*

Pour éviter une mobilisation intempestive, des pansements adhésifs transparents de type opsite permettent de bien centrer le dispositif. Après cette étape, il faut appliquer sur la totalité de la mousse noir le film transparent qui assure l'étanchéité du système aspiratif.

Une des difficultés est de bien mettre ce pansement au niveau des flancs. Pour brancher le système aspiratif il suffit de découper une pastille de 1 x1 cm de film plastique en regard de la mousse et de coller la tubulure coudée prévu à cet effet. La pompe est mise en route produisant un affaissement de la mousse qui vient se plaquer sur la plaie. L'appareil indique la présence ou l'absence de fuite. La gaine de contention abdominale est mise à la patiente lors de son passage de la table d'opération à son lit. 20 patients ont été opérés depuis juin 2012 dans le service de chirurgie digestive du centre hospitalier de Saint Briec. Les résultats de cette étude sont en cours d'évaluation.

**les pansements au miel (pansements Revamil®) ont été choisis après que nous ayons étudié les caractéristiques de différents miel, car nous voulions utiliser un miel possédant les propriétés et qualités pour un usage médical.*

Les qualités requises pour l'usage du miel en milieu médical

Le miel de nos étagères ne peut être utilisé directement en usage médical pour les soins des plaies, brûlures et escarres car le miel est un produit périssable qui subit selon son mode de conservation un grand nombre de transformations conduisant à la perte de ses qualités essentielles, qui selon son origine géographique est l'objet de pollutions provenant de différentes sources (épandages phytosanitaires au sol ou aériens). Le lieu de récolte, le procédé d'extraction et les différentes manipulations courant la production peuvent conduire à des effets indésirables parfois délétères. Un certain nombre d'opérations et de précautions au préalable sont nécessaires pour en faire une substance à usage médical. Pour assurer aux praticiens une activité constante et reproductible, il faut :

- Contrôler les qualités physicochimiques et microbiologiques du miel à usage médical.

Chaque lot de fabrication doit subir des contrôles physicochimiques et microbiologiques pour pouvoir garantir le pouvoir bactéricide et le spectre d'activités de façon reproductible. Il faut en premier lieu comme pour un médicament faire subir à un lot initial, la batterie d'études nécessaires déterminant son activité bactéricide et son spectre d'activité.

Ce lot initial doit être caractérisé par le maximum d'indices physicochimiques qui seront recherchés sur chaque lot de production pour avoir la certitude de posséder la même matière médicale, par une charge bactérienne conforme aux normes pharmaceutiques ≤ 30 UFC/gramme car le miel est plus couramment autour de 600 UFC/gramme.

La mesure de l'activité peroxydasique et de l'activité antibactérienne sur une sélection de bactéries permet de garantir une activité thérapeutique constante. La teneur des ingrédients actifs du miel est dépendante du lieu de production et de la façon dont le miel est extrait et préparé ce qui oblige à établir un cahier des charges stricte pour le suivi de la ruche, de la production et de la récolte du miel. La mise en place de procédures d'assurance qualité, la batterie d'analyses physicochimiques et microbiologiques reconduit sur chaque lot de production, doivent permettre de garantir la qualité et la reproductibilité des lots de production.

- Garantir une parfaite innocuité.

Absence de pesticides et métaux lourds : Les épandages répétés de pesticides dans les régions à cultures intensives contraint à ne sélectionner que du miel produit dans des zones protégées exemple (les parcs régionaux) à rechercher systématiquement les pesticides et métaux lourds (Pb, Hg, Cd), et à maîtriser le procédé d'extraction.

Absence de contaminations bactériennes, de levures, de spores botuliniques.

Le miel se contamine rapidement au contact de l'air surtout dans des atmosphères souillées comme l'atmosphère du milieu hospitalier, en présence d'humidité, il peut se développer des levures de fermentations, il peut-être responsable de botulisme par présence de spores de la bactérie « Clostridium Botulinum ». La stérilisation aux rayons gamma est rendu nécessaire pour obtenir un miel contenant une charge bactérienne ≤ 30 UFC/gr. Absence de grains de pollen : les grains de pollen peuvent être responsables d'allergies chez certains patients même si peu de cas ont été référencés à ce jour, ils peuvent être également une source de pollution (plomb, cadmium, pesticides...)

- Garantir une bonne stabilité des ingrédients actifs par une bonne conservation à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Premièrement, il doit annoncer une date de limite d'utilisation et assurer pendant cette période une constante activité bactéricide.

La teneur en eau doit être comprise entre 17 et 18 % pour éviter tout fermentation qui s'installe au bout de trois mois par effet hygroscopique et qui diminue l'activité peroxydasique.

Le miel dans les zones tempérées peut être conservé à température ambiante mais il faut éviter des élévations de température supérieure à 25° (Température ente 12° et 25°). En présence des rayons UV le miel subit des transformations conduisant à le conserver à l'abri des rayons UV.

Son usage médical classe à ce jour le miel réglementairement dans la catégorie des dispositifs médicaux de type classe II b.

Compte tenu des contraintes qui s'imposent pour un bonne utilisation du miel en usage médical, il est nécessaire de recommander aux praticiens de vérifier que le miel prescrit ait satisfait aux mêmes exigences de préparation et de contrôles qu'un médicament et qu'il ait apporté les preuves de son efficacité.

Ce document est le fruit d'une recherche bibliographique de plus de cent cinquante publications scientifiques. Elle prend en compte les dernières données scientifiques à visée biologique et thérapeutique dans la cicatrisation publiées sur le miel.

Références bibliographiques

- Assie, Descottes B. (dir.). Le miel comme agent cicatrisant. 115 p. Thèse d'exercice : Médecine. Toulouse : Toulouse III : 2004.
- Bera A, AlmeidaMuradian L.B, Sabato S I S.F. Effect of gamma radiation on honey quality control. Radiation physics and chemistry, 2009, vol. 78, n°7-8, p. 583-584.
- Descottes B. Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 ans. Phytothérapie, 2009, vol. 7, n°2, p. 112-116.
- Descottes B. Miel et cicatrisation. Apithérapie : la science de l'abeille pour l'énergie et le bien-être, 1997, n°57950, p. 33-40.
- Goethe P. Le miel comme traitement local désinfectant et cicatrisant des plaies. Phytothérapie, 2009, vol. 7, n°2, p. 91-93. • HUTT N., DE BLAY F., HOYET C. [et al.]. Allergie alimentaire par ingestion de pelotes de pollen. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 1989, vol. 29, n°3, p. 147-148.
- Jonard L., Banu L., Pressac M., Just J., Bahuau M. Les défensines en physiopathologie humaines. pédiatrie, 2010, vol. 17, n°9, p. 1288-1292.
- King L-A, Popoff M-R, Mazuet C. [et al.]. Le botulisme infantile en France. Archives de
- Kwakman P.H., Te Velde A., De Boer L. [et al.]. How honey kills bacteria. FASEB journal, 2010, vol. 24, n°7, p. 2576-2581.
- Lachman J, Orsak Mcjtmankova AKovarová. Evolution of antioxidant activity and total phenolics of selected Czech honeys. Food Science and Technology, 2010, vol.43, n°1, p. 52-58.
- Le Cerf JM. Effets métaboliques du fructose et du miel. Phytothérapie, 2009, vol.7, n°2, p. 83-86.
- Meda A A, Lamien CE, Marco R [et al.]. Determination of the total phenolic, flavonoïde and proline contents in Burkina Fasan honey, as well as their radical scavenging activity. Food Chemistry, 2005, vol. 91, n°3, p. 571-577.
- Snowdow JA Cliver D. Microorganisms in honey. International journal of Microbiology, 1996, vol. 31, n°1-3, 1996, p. 1-26.
- Molan, P.C. 2001. Why honey is effective as a medicine. 1. Its use in modern medicine. In "Honey and Healing,"
- Molan, P.C. 2002. Selection of honey as a wound dressing. Waikato Honey Research Unit, University of Waikato,
- Molan, P.C. 1992. The antibacterial activity of honey. 1. The nature of antibacterial activity. Bee World 73: 5-28
- Molan, P.C. 1992. The antibacterial activity of honey. 2. Variation in the potency of the antibacterial activity. Bee World 73: 59-76.
- Molan, P.C. 1996. Honey for treatment of infections. Bee Informed 3(2): 6-9. • Molan, P.C. 1992. The antibacterial activity of honey. 1. The nature of antibacterial activity. Bee World 73: 5-28.
- Molan, P.C. 2002. Honey as an antimicrobial agent. Waikato Honey Research Unit, University of Waikato,
- Molan, P.C. 2002. What's special about active manuka honey. Waikato Honey Research Unit, University of Waikato,
- Molan, P.C. 2001. Why honey is effective as a medicine. 2. The scientific explanation of its effects. In Cardiff, UK.
- Molan, P.C. 2002. The evidence for honey promoting wound healing. Univ• Molan, P.C. and Allen, K.L. 1996. The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey. J. Pharm. Pharmacol. 48: 1206-1209.
- Molan, P.C. 2002. Re-introducing honey in the management of wound and ulcers—theory and practice. Ostomy Wound Manage. 48(11). In press.
- Molan, P.C. 2002. Where to get honey for medical use. Waikato Honey Research Unit, University of Waikato,
- "Honey and Healing," ed. P. Munn and R. Jones. International Bee Research Association, Molan, P.C. 2001. Potential of honey in the treatment of wounds and burns. Am. J. Clin. Dermatol. 2(1): 13-19. university Of Waikato—Honey Research Unit,
- Bergman, A., Yanai, J., Weiss, J., Bell, D. and Menachem, P.D. 1983. Acceleration of wound healing by topical application of honey, an animal model. Am. J. Surg. 145: 374-376.
- White, J.W., Subers, M.H. and Schepartz, A.I. 1963. The identification of inhibine the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. Biochem. Biophys. Acta 73: 57-79.
- Temnov, V.A. Bactericidal properties of honey and utilization of honey and other beekeeping products for healing of wounds. Bee World ino acids in honey. Chirality 6: 270-27
- Bogdanov, S. 1989. Determination of pinocembrin in honey using HPLC. J. Apicultural Res. 28(1):
- Berenbaum, M., Robinson, G. and Unnevehr, L. 1995-1996. Antioxidant properties of • Subrahmanyam, M. 1991. Topical application of honey in treatment of burns. Br. J. Surg. 78: 497-498.
- Subrahmanyam, M. 1993. Honey impregnated gauze versus polyurethane film (OpSite®) in the treatment of burns- 25(11): 86-87.
- Gubin, A.F The beekeeping institute during the war: honey in medicine. Pchelovodstvo (1): 25-29.
- Blomfield, R. Honey for decubitus ulcers. JAMA 224(5): 905.

- Efem, S.E.E. Clinical observation on the wound healing properties of honey. *Br. J. Surg.* 75: 679-681.
- Efem, S.E.E., Udoh, K.T. and Iwara, C.I. 1992. The antimicrobial spectrum of honey and its clinical significance. *Infection* 20(4): 228-229.
- McInerney, R.J.F. Honey—a remedy rediscovered. *J. R. Soc. Med.* 83(2): 127.
- Grange, J.M. Reply: honey and propolis as possible promoters of the healing of ulcers in leprosy. *Lepr. Rev.* 61(2): 195.
- Somerfield, S.D. 1991. Honey and healing. *J. R. Soc. Med.* 84(3): 179. A prospective randomised study. *Br. J. Plast. Surg.* 46: 322-323
- Subrahmanyam, M. 1993. Storage of skin grafts in honey. *Lancet* 341: 63-64.
- Subrahmanyam M 1993 Honey impregnated gauze versus polyurethane film (OpSite) in the treatment of burns—a prospective randomised study. *Br J Plast Surg* ; 46:322-3.
- Subrahmanyam, M. 1994. Honey impregnated gauze versus amniotic membrane in treatment of burns. *Burns* 24(4): 331-333.
- Subrahmanyam, M 1994 A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns* 24: 157-161.
- Subrahmanyam, M. 1996. Honey dressing versus boiled potato peel in the treatment of burns: a prospective randomized study. *Burns* 22(6): 491-49
- Subrahmanyam M 1998 A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns* 24:157-61.
- Bourne, I.H.J. 1991. Honey and the healing of leg ulcers. *J. R. Soc. Med.* 84: 11.
- Jones, C. 1992. Bad language. *The Veterinary Record* 130(9): 192.
- Phuapradit, W. and Saropala, N. 1992. Topical application of honey in treatment of abdominal wound disruption. *J. Obstet. Gynaecol.* 32(4): 381-384.
- Greenwood, D. 1993. Honey for superficial wounds and ulcers. *Lancet* 341(8837): 90-91.
- Adesunkanmi, K. and Oyelami, O.A. 1994. The pattern and outcome of burn injuries at Wesley Guild Hospital, Ilesha, Nigeria: a review of 156 cases. *J. Trop. Med. Hyg.* 97: 108-112.
- Munstedt, K. and Lang, U. 1997. Honey's wound healing properties. *Am. Bee J.* 137(4): 296-297.
- Ndayisaba, G., Bazira, L. and Habonimana, E. 1992. Treatment of wounds with honey. 40 cases. *Presse-Med.* 21(32): 1516-1518. (Abstract only - French.) -113.
- Radwan, S.S., El-Essaway, A.A. and Sarhan, M.M. 1984. Experimental evidence for the occurrence in honey of specific substances active against microorganisms. *Zid. Mikrobiol.* 139: 249-255.
- Flodhazi, G. 1994. Analysis and quantification of sugars in honey of different botanical origin using high performance liquid chromatography. *Acta Alimentaria* 23(3): 299-311.
- Pawlowska, M. and Armstrong, D.W. 1994. Evaluation of enantiomeric purity of selected an Illinois honeys. Grant Proposal for National Honey Board. University of Illinois at Urbana-Champaign.
- Rosenblat G., Angonnet, S., Goroshit, A. Tabak, M. and Neeman, I. 1997. Antioxidant properties of honey produced by bees fed with medical plant extracts. In "Proceedings of the International Conference on Bee Products: Properties, Applications and Apitherapy" held in Tel Aviv, Israel, May 26-30, 1996, p. 49-55. Plenum Press, New York.
- Frankel, S. Robinson, G.E., and Berenbaum, M.R. 1998. Antioxidant capacity and correlated characteristics of 14 unifloral honeys. *J. Apicultural Res.* 37(1): 27-31.
- Babacan, S., Pivarnik, L.F. and Rand, A.G. 2002. Honey amylase activity and food starch degradation. *J. Food Sci.* 67(5): 1625-1630.
- Allen, K.L., Molan, P.C. and Reid, G.M. 1991. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. *J. Pharm. Pharmacol.* 43: 817-822.
- Allen, K.L., Molan, P.C. and Reid, G.M. 1991. The variability of the antibacterial activity of honey. *Apiacta* 26: 114-21.
- Morse, R.A. and Flottum, K. 1990. "The ABC & XYZ of Bee Culture," 40th ed. The A.I. Root Co., Medina, OH.
- Molan, P.C. and Russell, K.M. 1988. Non-peroxide antibacterial activity of some New Zealand honeys. *J. Apicultural Res.* 27(4): 252-256.
- Willix, D.J., Molan, P.C. and Harfoot, C.G. 1992. A comparison of the sensitivity of wound-infecting species to the antibacterial activity of manuka honey and other honey. *J. Appl. Bacteriol.* 73: 388-394.
- Cooper, R.A., Molan, P.C. and Harding, K.G. 1999. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J. R. Soc. Med.* 92: 283-285.
- Tomlinson, J.T. and Williams, S.C. 1985. Antibiotic properties of honey produced by the domestic honey bee *Apis mellifera*.
- Molan, P.C., Smith I.M. and Reid, G.M. 1988. A comparison of the antibacterial activities of some New Zealand honeys. *J. Agric. Res.* 27(4): 252-256.
- Basson, N.L. and Grobber, S.R. 1997. The effect of honey on human tooth enamel and oral bacteria. In "Proceedings of the International Conference on Bee Products: Properties, Applications and Apitherapy" held in Tel Aviv, Israel, May 26-30, wound infections due to gram positive and gram negative bacteria following caesarean sections and hysterectomies. *Eur J Med Res* 1999;4: 126-30.
- Johnson DW, van Eps C, Mudge DW, et al. Randomized, controlled trial of topical exit-site application of honey (Medihoney) versus mupirocin for the
- Bang LM (2003) The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound
- 1996, p. 65-71. Plenum Press, New York.
- Nakano, H., Yoshikuni, Y., Hashimoto, H. and Sakaguchi, G. 1992. Detection of *Clostridium botulinum* in natural sweetening. *Int. J. Food Microbiol.* 43: 183-195.
- Nakano, H. and Sakaguchi, G. 1991. An unusually heavy contamination of honey product with *Clostridium botulinum* Type F and *Bacillus alvei*. *FEMS Microbiology Letters* 79: 271-178.
- Midura, T.F., Snowden, S. Wood, R.M. and Arnon, S.S. 1979. Isolation of *Clostridium botulinum* from honey. *J. Clin. Microbiol.* 9(2): 282-283.
- Sugiyama, H., Mills, D.C. and Kuo, L.J.C. 1978. Number of *Clostridium botulinum* spores in honey. *J. Food Prot.* 41(11): 848-850.
- Taormina, L.R., Niemara, B.A. and Beuchat, L.R. 2001. Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power. *Int. J. Food Microbiol.* 69: 217-225.
- Mundo, M.A., Padilla-Zakour, O.I. and Worobo, R.W. 2002. Antimicrobial activity of honey against food pathogens and food spoilage microorganisms. Presented at Ann. Mtg., Inst. of Food Technologists, Anaheim, CA, June 15-19.
- Cooper, R. 2001. How does honey heal wounds? In "Honey and Healing," ed. P. Munn and R. Jones. International Bee Research Association, Cardiff, UK.
- Jones, K.P. 2001. The role of honey in wound healing and repair. In "Honey and Healing," ed. P. Munn and R. Jones. International Bee Research Association, Cardiff, UK.
- Allen, K.L., Hutchinson, G. and Molan, P.C. 2000. The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. Presented at the First World Healing Congress, Melbourne, Australia, Sept. 10-13.
- Cooper, R.A., Halas, E., Davies, R. Molan, P.C. and Harding, K.C. 2000. The inhibition of Gram-positive cocci of clinical importance by honey. Presented at the First World Healing Congress, Melbourne, Australia, Sept. 10-13.
- Dunford, C., Cooper, R.A. and Molan, P.C. 2000. Case Report: Using honey as a dressing for infected skin lesions. *Nursing Times* 96(14): 7-9.
- Postmes, T.J., Bosch, M.M.C., Dutrieux, R., van Baare, J. and Hoekstra, M.J. 1997. Speeding up the healing of burns with honey.
- Postmes, T. 2001. The treatment of burns and other wounds with honey. In "Honey and Healing," ed. P. Munn and R. Jones. International Bee Research Association, Cardiff, UK.
- Gheldof, N., Wang, X. and Engeseth, N.J. 2001. Characterization of the antioxidants in honeys from different floral sources. Presented at Ann. Mtg., Inst. of Food Technologists, New Orleans, LA, June 23-27.
- Gheldof, N. and Engeseth, N.J. 2002. Antioxidant capacity of honeys from various floral sources based on the determination of oxygen radical absorbance capacity and inhibition of in vitro lipoprotein oxidation in human serum samples. *J. Agric. Food Chem.* 50(10): 3050-3055.
- Gheldof, N., Wang, X. and Engeseth, N.J. 2002. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources.
- Geldolf, N. and Engeseth, N. 2002. In vitro and ex vivo antioxidant effect of honey. Presented at Ann. Mtg., Inst. of Food Technologists, Anaheim, CA, June 15-19.
- Schramm, D.D. and Keen, C.L. 2002. Buckwheat honey, a natural sweetener, conveys antioxidant protection to healthy human subjects. Presented at Ann. Mtg., Inst. of Food Technologists, Anaheim, CA, June 15-19. National Honey Board. University of Illinois at Chicago.
- Levy SB. The antibiotic paradox: how misuse of antibiotics destroys their curative powers. Cambridge: Perseus Publishing, 2002.
- Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med* 2004; 10:S122-9.
- Cooper RA, Halas E, Molan PC. The efficacy of honey in inhibiting strains of *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23:366-70.
- Cooper RA, Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of gram positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *J Appl Microbiol* 2002; 93:857-63.
- Lehrer RI, Barton A, Daher KA, Harwig SS, Ganz T, Selsted ME. Interaction of human defensins with *Escherichia coli*: mechanism of bactericidal activity. *J Clin Invest* 1989; 84:553-61.
- Safdar N, Kluger DM, Maki DG. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:466-79.
- Brudzynski K (2006) Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys. *Can J Microbiol* 52: 1228-37
- Cooper RA (1999) Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J R Soc Med* 92: 283-5
- Moolenaar O (2006) The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy induced skin toxicity in breast
- Al Waili NS, Saloom KY. Effects of topical honey on post-operative healing. *J Altern Complement Med* 9: 267-73
- Roth LA (1986) Use of a disc assay system to detect oxytetracycline residues in honey. *J Food Prod* 49: 436-41
- Taormina PJ (2001) Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power. *Int J Food Microbiol* 69: 217-25

- Kwakman PH, AA te Velde, L Boer, Speijer D, Vandenbroucke – Grauls CM, Zaat SA. How honey kills bacteria: Département de microbiologie médicale, Academic Medical Center, Université d'Amsterdam, 1105 AZ Amsterdam, Pays-Bas FASEB J. 2010 juillet; 24 (7) :2576-82.
- The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. Adams CJ, Manley-Harris M, Molan PC. Chemistry Department, University of Waikato, Private Bag 3105, Hamilton 3240, New Zealand. Carbohydr Res. 2009 May 26;3
- Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. Mavric E, Wittmann S, Barth G, Henle T. Institute of Food Chemistry, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany. Mol Nutr Food Res. 2008 Apr;52(4) : 483-9.
- Profiling of alpha-dicarbonyl content of commercial honeys from different botanical origins : identifications of 3,4-dideoxyglucoson-3-ene (3,4-DGE) and related compounds. Marceau E, Yaylayan VA. Department of Food Science and Agricultural Chemistry, McGill University, 21,111 Lakeshore, Ste. Anne de Bellevue, Quebec, Canada H9X 3 V9. J Agric Food Chem. 2009 Nov 25;57(22):10837-44.
- Honey, Health and Longevity. Cooper RA, Fehily AM, Pickering JE, Erusalimsky JD, Elwood PC. Centre for Biomedical Sciences, Cardiff School of Health Sciences, University of Wales Institute, Cardiff, Western Avenue, Cardiff CF5 2YB, UK. rcooper@uwic.ac.uk. Curr Aging Sci. 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]
- Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Muzi MG, Canini A. Department of Biology, Honey Research Center, University of Rome 'Tor Vergata' Via della Ricerca Scientifica 1, I-00133 Rome, Italy. Int J Oncol. 2010 Oct;37(4):97381.
- Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Department of Otolaryngology, Oncology, Faculty of Medicine, Assiut University, Egypt. J Laryngol Otol. 2009 Feb;123(2):223-8. Epub 2008 May
- Bactericidal Activity of Medical-Grade Hon
- Bogdanov S, Ruoff K, Oddo LP (2004) Physico-chemical methods for the characterisation of unifloral honeys: a review. Apidologie 35:S4–S17
- Chambers J (2006) Topical manuka honey for MRSA contaminated skin ulcers. Palliat Med 20:557
- Visavadia BG, Honeysett J, Danford MH (2008) Manuka honey dressing: an effective treatment for chronic wound infections. Br J Oral Maxill Surg 46:55–56
- Blaser G, Santos K, Bode U, Vetter H, Simon A (2007) Effect of medical honey on wounds colonised or infected with MRSA. J Wound Care 16(8):325–328
- Mavric E, Wittmann S, Barth G, Henle T (2008) Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. Mol Nutr Foods Res 52(4):483–489
- Adams CJ, Boulton CH, Deadman BJ, Farr JM, Grainger MNC, Manley-Harris M, Snow MJ (2008) Isolation by HPLC and characterisation of the bioactive fraction of New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. Carbohydr Res 343(4):651–659
- Adams CJ, Manley-Harris M, Molan PC (2009) The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. Carbohydr Res 344(8):1050–1053
- Blair SE, Cockcetin NN, Harry EJ, Carter DA (2009) The unusual antibacterial activity of medical-grade *Leptospermum* honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis.