

Utilisation clinique du *Viscum Album**



Les extraits de **Viscum album fermenté** (VAF) sont utilisés traditionnellement en cancérologie, chez l'homme dans de nombreux pays européens dont historiquement l'Allemagne et la Suisse, comme traitement complémentaire aux thérapies conventionnelles. Cette utilisation se développe, s'appuyant sur des essais cliniques chez l'homme et l'animal ainsi que sur les résultats de la recherche fondamentale.

Bref historique.

L'utilisation du gui pour soigner est très ancienne ; ainsi Hippocrate l'aurait recommandée contre les troubles menstruels, l'épilepsie, l'insuffisance cardiaque... Son intérêt en cancérologie est lié au développement de la médecine anthroposophique au début du XX^{ème} siècle et à l'intuition de R. Steiner : la croissance du gui sur son arbre hôte ainsi que son cycle biologique ressemblent au développement tumoral. A la base, il s'agit donc d'un raisonnement analogique. Mais aujourd'hui l'utilisation du VAF dépasse le cadre strict de la médecine anthroposophique, les résultats scientifiques confirmant les intuitions initiales et font progresser l'utilisation du VAF comme CAM (Complementary and Alternative Medicine).

Dès la seconde moitié du XX^{ème} siècle, la recherche fondamentale permet de vérifier scientifiquement l'intérêt clinique du VAF, et différents travaux dont ceux récents de l'équipe de Srinivasa Kaveri (Inserm Paris) permettent de commencer à mieux analyser les effets du VAF en cancérologie, même si bien des "mystères" demeurent.

Parallèlement, la recherche clinique, par des études randomisées (en double aveugle) ou l'analyse de cohortes (analyse à postériori de dossiers), permet de confirmer l'intérêt du VAF en cancérologie, comme complément aux traitements conventionnels.

Et aujourd'hui, c'est après le Curcuma, la plante qui mobilise le plus l'intérêt de la recherche clinique et de la recherche fondamentale en cancérologie comme l'indique une consultation sur Internet et notamment le site sur la recherche : Pubmed (mots clefs : viscum album, Iscador).

Un peu de botanique.

En thérapeutique, en Europe, nous utilisons le gui européen, le gui à baie blanche, *viscum album*. C'est un sous-arbrisseau, épiphyte et hémiparasite, de la famille des Loranthacées originaire des régions tempérées d'Europe, il pousse sur de nombreux arbres. Plus d'une centaine d'espèces d'arbres ou grands buissons sont susceptibles d'être parasitées. En thérapeutique, nous utilisons principalement en France, du gui de chêne, (*Viscum album quercus*), du gui de pommier (*Viscum album mali*), du gui de pin (*Viscum album pini*).

De la plante au médicament.

Il existe différents procédés de fabrication. En France, l'essentiel du viscum est distribué par le laboratoire Weleda sous forme de viscum album fermenté (VAF), la fabrication se faisant à l'institut Hiscia en Suisse selon un procédé bien spécifique. Les guis d'hiver et guis d'été sont récoltés, mis en fermentation (pour assurer la stabilité du produit) puis dilués à 20 %. Ensuite gui d'hiver et gui d'été sont mélangés : sur un plateau de 1 m de diamètre tournant à 10000 tours/mn, le gui d'hiver arrive par le centre du plateau, formant un film très fin et rencontre en périphérie le gui d'été qui tombe en gouttes. Puis le mélange est dilué en fonction des différentes concentrations utilisées en thérapeutique. Il a été démontré que ce procédé original améliore les propriétés du médicament.

Un peu de phytochimie

En phytothérapie, ce sont des extraits de la plante qui sont utilisés ; aussi ce n'est pas une seule molécule qui intervient dans le processus thérapeutique, mais plus d'une centaine pour le VAF dont des viscotoxines, des lectines, des polysaccharides, des polystérols, des flavonoïdes, etc. Chacun de ces composants est susceptible d'avoir une activité anti-tumorale, mais l'efficacité du VAF est liée à l'ensemble de ces composants ainsi qu'au mode de fabrication.

En fonction de l'arbre hôte sur lequel pousse le gui, la composition du VAF est différente. VAF quercus et VAF mali, ont une composition assez proche. VAF pini s'en diffère par une faible teneur en viscotoxines.

Formes galéniques.

Traditionnellement, c'est la voie injectable qui est utilisée préférentiellement chez l'homme, en injections sous-cutanées.

En médecine vétérinaire, nous avons aussi développé la voie orale, en particulier pour les chats à fibrosarcomes, les injections SC étant alors contre indiquées.

Résultats cliniques.

1/ Chez l'homme, de très nombreuses publications scientifiques indiquent pour les patients traités par le VAF (1) utilisé comme CAM (avec les traitements conventionnels):

- une amélioration de la qualité de vie pendant les chimio ou radiothérapie, avec une diminution des effets secondaires
- un temps d'hospitalisation réduit
- dans plusieurs cas un allongement de la durée de vie.

Des études randomisées en double aveugle sont en cours sur le cancer du pancréas et indiquent des résultats positifs sur la qualité de vie et la durée de vie.

Les résultats sont concordants concernant les cancers du sein, les cancers colorectaux, les mélanomes.

2/ Chez l'animal, nous utilisons le VAF depuis plus de 20 ans, essentiellement en traitement après exérèse chirurgicale (fibrosarcome, tumeurs mammaires...) et de plus en plus en complément de chimio ou radiothérapies. Nous commençons aussi à le prescrire chez le chat dans le cas de caliciviroses sévères.

Le traitement consiste soit en :

- des injections sous-cutanées strictes de VAF (tumeurs mammaires, ...)
- une prise orale biquotidienne de VAF quercus (fibrosarcome, ...)

L'observance est généralement très bonne, les effets secondaires négatifs très rares ; pratiquement systématiquement, les propriétaires constatent une amélioration de la qualité de vie se traduisant notamment par un regain de l'activité.

Deux études cliniques ont montré un espacement de l'apparition des récurrences chez des chats après excision de fibrosarcome. (2)

Une étude brésilienne indique l'intérêt du VAF pour limiter la neutropénie chimio induite chez le chien (baisse des globules blancs après la chimiothérapie).

Une thèse vétérinaire suisse souligne l'efficacité du VAF chez les chevaux présentant des sarcoïdes, pendant et après le traitement.(4)

3/ Protocoles types chez l'animal.

Pour simplifier, voici les deux protocoles les plus utilisés :

- protocole fibrosarcome : 2 jours après excision, VAF quercus 0,1%, ½ ml matin et soir tous les jours (à vie)

- protocole injectable : injection sous cutanée stricte, tous les deux jours, suivant la série suivante :

4 injections de 0,1mg, puis 4 de 1 mg, puis 4 de 10 mg, soit une série de 12 injections en 24 jours. Il n'est pas nécessaire de diluer le VAF, mais il semble important qu'il n'y ait pas de VAF en contact avec le derme lors de l'injection (changer d'aiguille, ne pas purger) pour éviter une éventuelle réaction locale.

Chez le cheval, des doses de 20 mg sont incluses dans un protocole de 16 semaines.

Le rythme des séries est fonction du type tumoral, de son agressivité, du grading, du bilan d'extension.

Dans les cas graves, les séries sont prescrites sans pause ; dans les cas moins sévères, ou après une année de traitement, des pauses sont préconisées, progressivement de plus en plus longues.

4/ choix de la variété de VAF et des dosages :

Traditionnellement :

- VAF quercus était réservé aux mâles, mali aux femelles et pini aux neutres ou âgés.
- le type tumoral influençait aussi le choix : ainsi Pini dans les tumeurs mammaires, les tumeurs cutanées, les lymphomes...

Nous attendons de la recherche fondamentale qu'elle nous aide à préciser ces choix.

5/ quant aux concentrations :

Il existe différents protocoles, en fonction des pays, des centres de traitements ou des médecins. Ce qui semble important pour l'efficacité thérapeutique, c'est de changer régulièrement de concentrations, en tout cas pour les formes injectables.

6/ effets secondaires

Ils sont pratiquement absents, sauf un effet stimulant général constaté très souvent par les propriétaires ; cet effet secondaire positif participe à l'amélioration de la qualité de vie. Il persiste jusqu'au "bout". Quand il disparaît, le décès de l'animal est très proche, quelque soit le traitement.

La seule promesse que nous pouvons faire aux propriétaires, c'est que leurs animaux "seront bien jusqu'au bout".

Du fait d'un effet congestif du VAF, il faut stopper le traitement en cas de chaleurs chez la chienne, ou de toute pathologie. Le VAF sera repris au retour à la normale.

De possibles réactions cutanées inflammatoires peuvent être constatées, quand les injections de VAF sont faites en intra dermique. Il faut alors changer le lieu d'injection. Ces

réactions durent 24/48 heures, elles peuvent être très algiques. Les injections doivent être faites en SC stricte.

Nouvelle approche d'après les données de la recherche fondamentale.

Elles confirment et commencent à préciser l'utilisation traditionnelle.

VAF mali et VAF quercus semblent très proches. Aux faibles concentrations, (0,1 mg) ils semblent plutôt immunostimulants et aux fortes concentrations (10mg) plutôt cytotoxiques, avec un effet anti angiogénique et anti-cox2 important. Nous avons ainsi une petite palette thérapeutique avec laquelle nous pouvons jouer en fonction de nos objectifs. Ainsi, les fortes concentrations peuvent favoriser la nécrose et l'abcédation des tumeurs alors que les faibles diminuent l'inflammation.

Mais de nouvelles recherches cliniques chez l'homme, utilisant le VAF en injection intra tumorale, intra veineuse et sous cutanées semblent indiquer aussi un effet immunostimulant aux fortes concentrations (cancer du pancréas). ; effet immunostimulant probablement différent de celui constaté aux faibles dilutions.

Nous avons repris chez l'animal la tradition de donner la même dose quelque soit le poids de l'individu. Ainsi un chat peut recevoir les mêmes doses qu'un homme ou qu'un cheval. Nous pouvons alors clairement penser que le chat bénéficie de fortes concentrations de VAF, alors que le cheval ou l'homme, aux doses habituelles des séries utilisées, ne dépassent pas les doses moyennes. Ces fortes doses chez le chat (action cytotoxique, ...) permettent-elles d'expliquer nos impressions cliniques d'une efficacité des traitements dans le cas de tumeurs mammaires (survie > 1 an après exérèse radicale) ou de caliciviroses ? Faut-il augmenter les doses chez les chevaux et les grands chiens ? Beaucoup de questions restent posées, en lien avec la recherche fondamentale.

Quant à VAF pini, si nous reprenons les travaux de l'équipe de Srini Kaveri, il apparaît comme un VAF mali ou quercus "light". Nous pouvons ainsi débiter avec VAF pini chez les animaux fatigués puis reprendre le relai avec VAF mali ou quercus.

Mais dans la clinique quotidienne, VAF pini n'est pas qu'un VAF mali et quercus "light" L'action de VAF pini reste aujourd'hui encore en grande partie inconnue. Mais il garde toujours ses indications.

Pratiquement, dans les tumeurs mammaires, nous n'utilisons que VAF pini même dans les carcinomes inflammatoires, VAF mali ou quercus ne montrant pas, dans ces cas, plus d'efficacité, le pronostic reste très sombre ; nous remarquons juste une amélioration de la qualité de vie répondant directement aux injections.

Dans les mastocytomes, il faut éviter les fortes concentrations de VAF quercus ou mali (10 mg) pour ne pas avoir une cytolysse massive. Nous préférons VAF pini.

Dans les tumeurs cutanées, VAF pini semble indiqué.

Pour les autres tumeurs, quand les animaux sont fatigués, (pendant ou après chimio/radio thérapie, exérèse chirurgicale, ...) nous démarrons par VAF pini puis prenons le relai avec VAF mali ou quercus. Ce sont les réactions du patient qui nous indiquent le VAF le plus adapté. Certains chiens pouvant bénéficier à la fois de VAF mali et quercus au cours de la même série. Bien sûr, la collaboration du propriétaire est importante ; c'est par son observation que nous pouvons affiner les protocoles. Ainsi, il peut indiquer à quelle période de la série (0,1, 1 ou 10 mg), l'animal lui paraît mieux ou moins bien.

Quelques perspectives pour conclure

Nous progressons dans la compréhension des mécanismes d'actions complexes du VAF et de son intérêt en cancérologie.

Nous attendons beaucoup de la recherche fondamentale pour préciser :

- le rôle des concentrations et notamment le type d'immunostimulation obtenue avec les fortes concentrations (anti tumorale, anti virale, ...)
- l'action spécifique de pini.
- l'action du VAF per Os.
- l'intérêt du VAF pour limiter ou retarder les échappements aux agents chimio thérapeutiques.

Des études cliniques vétérinaires sont à entreprendre pour vérifier l'intérêt du VAF lors de chimio ou radiothérapie, le VAF pouvant entrer alors dans des protocoles standardisés, avec comme objectif d'améliorer la qualité de vie de nos patients et probablement aussi leur durée de vie.

Références :

1) Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zänker KS Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. Curr Mol Med. **2010** Jun;10(4):430-9.

2) R. Blostin, C. Faivre Bénéfices du gui fermenté chez le chat après exérèse de fibrosarcome. Résultats d'une étude préliminaire
Phytothérapie, Vol. 6, No. 6. (1 December 2008), pp. 352-358,

3) Lefebvre G., Bonamin L., Oliveira, C. Treatment of transmissible venereal tumor in dogs with *Viscum album* associated to Chemotherapy ; *Clinica Veterinaria*, 2007 ; 70 : 78-86.

4) Christen-Clottu O, Klocke P, Burger D, Straub R, Gerber V. Treatment of clinically diagnosed equine sarcoid with a mistletoe extract (*Viscum album austriacus*). *J Vet Intern Med*. 2010 Nov-Dec;24(6):1483-9..

Pour d'autres références, merci de contacter : <mailto:scpb2@free.fr>

* Conférence présentée au Congrès du Groupe d'Etude en Biothérapie de l'AFVAC (Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie) à Saumur, septembre 2012