

Viscum album L. (Iscador®) chez le chat: tolérance, effets indésirables et indications

O. J. Glardon^{1,2}, V. Pache², A.-L. Magnenat¹, D. Pin³, A. Parvis²

¹Departement für klinische Veterinärmedizin, Vetsuisse Fakultät, Universität Bern, ²Cabinet vétérinaire des Jordils, Yverdon-les-Bains, ³VetAgroSup, Campus Vétérinaire, Lyon

Résumé

Dans cette étude rétrospective, la tolérance aux injections sous-cutanées de gui (*Viscum album L.*), les effets indésirables et les indications ont été évalués chez les patients félins d'un cabinet pour animaux de compagnie. Parmi les 22 animaux traités entre 2008 et 2013, 4 n'ont pas accepté les injections faites par le propriétaire, 7 ont présenté de légers effets secondaires à court terme, disparus spontanément. Aucun effet indésirable à long terme (plus de 70 jours) directement lié à l'administration de *Viscum album* n'a pu être identifié. Cette étude montre que l'Iscador® peut être administré par injection sous-cutanée chez le chat sans risque d'aggravation des signes cliniques ou d'exacerbation des tumeurs. Ses propriétés antitumorales, immunomodulantes et anti-inflammatoires, offrent d'intéressantes possibilités de traitement de patients dermatologiques, odonto-stomatologiques ou allergiques.

Mots-clés: chat, viscum album, Iscador, lectines, viscotoxines

Viscum album L. (Iscador®) in the cat : tolerance, adverse reactions and indications

In this retrospective study, the tolerance to subcutaneous mistletoe injections (*Viscum album L.*), adverse reactions and possible indications have been evaluated in feline patients of a small animal clinic. Among the 22 cats treated between 2008 and 2013, 4 did not accept the injections done by the owner, 7 showed slight short time adverse reactions, that disappeared spontaneously. No long term (more than 70 days) adverse reaction directly related to the *Viscum album* treatment could be identified. This study shows that Iscador® can be injected subcutaneously without a risk of worsening of the clinical signs or exacerbation of tumors. The antitumoral, but also immune-modulating and anti-inflammatory properties offer interesting treatment opportunities for dermatologic, odonto-stomatologic or allergic patients.

Keywords: cat, viscum album, Iscador, lectines, viscotoxines

Introduction

L'Iscador® est un médicament de médecine anthroposopique enregistré par Swissmedic (Compendium, 2013), composé d'extraits aqueux fermentés de gui (*Viscum album L.*). Les produits commercialisés se distinguent par l'arbre sur lequel la plante a poussé (P = pin, Qu = chêne, M = pommier). Les préparations de *Viscum album* (VA) contiennent principalement des lectines (glycoprotéines, ML I, II et III) et des viscotoxines (polypeptides, VT) dont la quantité et la proportion dépendent de l'arbre hôte et de la période de récolte du gui (Urech et al., 2007; EMA, 2011). Le VA contient plusieurs substances bioactives (Tab. 1) qui exercent une activité thérapeutique propre ou renforcent les effets des autres composants (Orhan et al., 2006; Scher et al., 2006; Eggenschwiler et al., 2007).

En médecine humaine et chez les carnivores domestiques, l'Iscador® est utilisé principalement en thérapie adjuvante contre différents types de tumeurs (Overstolz et al., 2005; Blostin et al., 2008; Klocke et al., 2008; *Viscum Vet group*, 2013). Chez le cheval, des effets positifs ont été démontrés contre le sarcoïde (Clottu et al., 2010). Ces indications sont fondées principalement sur les propriétés cytotoxiques des VT et les propriétés cytotoxiques et immuno-modulantes des ML (Huber et al., 2006a; Mالدacker et al., 2006; Maletzki et al., 2013).

Chez l'humain, le chien et le cheval, l'Iscador® est administré par injections sous-cutanées selon un rythme correspondant aux principes de la médecine anthroposopique (ÖGAM, 2005; Overstolz et al., 2005; *Viscum Vet Group*, 2013). Dans la plupart des cas, le traitement commence par une série de quatorze injections à doses croissantes entre 0.01 et 1.0 mg VA/ampoule de 1.0 ml

382 Originalarbeiten/Original contributionsTableau 1: composants du *Viscum album* (VA) et leurs effets (Matthiesen et al., 1998 ; Auerbach, 2011).

Structure	Classe de substance	Effets sur les cellules tumorales	Effets sur les cellules immunitaires
Glycoprotéines	Lectines I, II et III	Cytotoxicité par inhibition de la synthèse ribosomale des protéines (apoptose)	Libération de TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ; stimulation de l'activité des cellules NK et de la phagocytose
Polypeptides	Viscotoxines	Cytotoxicité par lésion de la membrane cellulaire (cytolysse)	Stimulation de l'activité des cellules T cytotoxiques
Acides aminés	Arginine	Inhibition de l'induction tumorale	
Polysaccharides	Arabinogalactane, Galacturonane		Stimulation de l'activité des cellules NK et de la phagocytose
Oligosaccharides		Inhibition tumorale	Libération d'Interféron-gamma et stimulation de l'activité des cellules NK
Flavonoïdes	Quercétine et dérivés	Inhibition de l'activité de la collagénase IV, inhibition tumorale	

(série 0), à raison de deux à trois injections hebdomadaires. Le traitement est poursuivi par une série de quatorze injections à doses croissantes entre 0.1 et 10.0 mg VA/ampoule de 1.0 ml (série I). Suivant la réponse du patient, une série II (doses croissantes entre 1.0 et 20.0 mg VA/ampoule de 1.0 ml) ou un traitement d'entretien sera prescrit (injections de 5.0, 10.0 ou 20.0 mg VA/ampoule à intervalles croissants de trois injections hebdomadaires à une injection mensuelle). Il est recommandé de ne pas dépasser 20.0 mg VA/injection chez le cheval ou 10.0 mg chez le chien et le chat (*Viscum Vet Group*, 2013). Chez les félins, une préparation orale *Viscum quercus praeparatum* 0.1 % ou 3.0 % est préférée (Blostin et al., 2008; Biegel et al., 2011) pour éviter tout risque de fibrosarcome.

Les effets indésirables du VA injecté sont semblables chez l'humain et les animaux (Huber et al., 2002; Klocke et al., 2008; EMA, 2011; Kienle et al., 2011) et se présentent sous forme de réactions locales (rougeur, démangeaison, enflure), hyperthermie, fatigue, inappétence («état grip-pals»), beaucoup plus rarement de syndrome vestibulaire (Biegel, 2008), enflure des ganglions lymphatiques proches du site d'injection, réactions d'hypersensibilité généralisée ou réactivation d'un foyer inflammatoire.

Depuis 2008, avec l'accord des propriétaires, un protocole d'utilisation parentérale de l'Iscador® a été mis au point au Cabinet vétérinaire des Jordils pour le traitement des chats par injections, contre des maladies ne répondant pas de manière satisfaisante à un traitement conventionnel ou lors d'effets secondaires rédhibitoires de ce traitement. Le but de cette étude rétrospective est de préciser la tolérance aux injections d'Iscador®, les risques d'effets indésirables et les indications possibles chez des patients félins.

Animaux, matériel et méthodes**Inclusion, exclusion, drop-out**

Tous les chats traités au VA entre avril 2008 et juin 2013 ont été inclus dans cette étude (22 patients, 8 femelles et 14

mâles, tous stérilisés, âgés de 1 à 18 ans (moyenne: 6.7) et pesant de 2.8 à 9.3 kg poids corporel (pc) (moyenne 5.1 kg). Pour l'évaluation des effets indésirables, les patients traités pendant moins de 2 semaines avec la série 0 (= moins de 3 jours d'observation après la première injection de 1 mg) n'ont pas été pris en compte (drop-out). Pour l'évaluation de la réponse au traitement, les patients traités pendant moins de 70 jours (= pas de traitement d'entretien) n'ont pas été pris en compte (arrêt de thérapie).

Indication, diagnostic, choix du produit

Les diagnostics ont été posés sur la base de l'examen clinique et d'examen complémentaires (histologie, cytologie, imagerie, hématologie, sérologie). Le groupe de patients se compose de 10 cas oncologiques (9 fibrosarcomes (FSA), 1 lymphosarcome (LSA) cutané nasal), 4 affections dermatologiques (3 plaques éosinophiles, 1 granulome éosinophile linéaire), 6 affections odontostomatologiques (gingivo-stomatites plasmocytaires), 1 péritonite infectieuse féline (PIF) et 1 cas d'asthme félin (COPD). Le choix du type d'Iscador® P, M ou Qu s'est fait conformément aux indications du fabricant (WELEDA AG, Arlesheim) pour les patients oncologiques, alors que l'Iscador® P a été prescrit pour toutes les autres affections.

Protocoles de traitement

Indépendamment du type d'Iscador® prescrit (2 M, 4 Qu et 16 P), le traitement a débuté par une série 0, répétée dans un cas. Il a été poursuivi par une série I, répétée dans 3 cas, dont 2 suite à l'apparition d'effets secondaires. Au plus tard après la deuxième série I, un traitement d'entretien (injections de 10.0 mg ou 1.0 mg pour les patients présentant des effets indésirables en cours de série I) a été instauré à intervalles croissants de trois injections hebdomadaires à une injection mensuelle. Chez un patient, une série d'Iscador® M II a été commencée à la demande de la propriétaire. Le traitement a été interrompu après la première injection de 20.0 mg. Chez les premiers patients

inclus dans l'étude (N = 4) une pause de 2 semaines a été prescrite entre 2 séries, conformément aux principes de médecine anthroposophique. Les récurrences constatées à ce moment ont incité à ne plus la prescrire par la suite. Lors d'apparition d'effets indésirables en cours de traitement, l'injection suivante a été retardée aussi longtemps que les symptômes persistaient (1–2 jours).

Après démonstration au cabinet vétérinaire, les injections ont été faites à domicile par les propriétaires, en alternance dans la région du flanc gauche ou droit. Une visite de contrôle était prévue à chaque changement de série (semaine 5, semaine 10, puis selon besoins). À cette occasion, la tolérance du patient aux injections, les effets indésirables et la réponse au traitement ont été enregistrés tels que constatés par les propriétaires.

Les autres traitements en cours avant le début de l'étude (p. ex. prédnisolone) ont été réduits, espacés voire supprimés dès que possible. Des traitements de sauvetage (courte durée et par voie orale) ont été prescrits pour pallier des sorties de rémission en cours de traitement d'entretien (N = 4). Aucune autre injection que l'Iscador® n'a

été admise pendant le traitement de base (séries 0 et I). La plupart des FSA étant des récurrences post-opératoires, aucune chirurgie n'a été faite juste avant ou pendant le traitement à l'Iscador®.

Collecte des données

Les données suivantes ont été tirées des dossiers des patients (Tab. 2) : âge du patient au début du traitement, diagnostic principal, résultats d'exams et analyses, maladies concomitantes, protocole de traitement (type d'Iscador®, dosages, durée totale de traitement, dose maximale de VA injectée), traitements concomitants, traitements de sauvetage, tolérance aux injections, effets indésirables, réponse à la thérapie à la fin de l'étude ou lors de l'arrêt du traitement (euthanasie ou choix du propriétaire).

Evaluation des résultats

La tolérance aux injections a été évaluée selon les indications du propriétaire (injections aisées, difficiles, impos-

Tableau 2: tolérance, effets indésirables et réponse clinique à l'Iscador® de patients félines.

	âge début Rx	Diagn	Isc	Dose max (mg/pc kg)	Autre thérap avec VA	Tolérance	Durée thérap VA	Effets sec (court)/ ABON	Effets sec (long)/ ABON	Outcome
5	7.5	FSA	M	1.0/7.1	Non	Bonne	14 j	0	ND	Eutha (tumeur)
8	11.0	FSA	M	10.0/4.6	Non	Bonne	180 j	+ (20 mg)/N	0	Eutha (tumeur)
2	6.5	LSA cutané	P	10.0/5.1	Non	Bonne	180 j	1 mg = A	0	Eutha (tumeur)
3	14.5	FSA	P	10.0/5.0	Non	Bonne	300 j	0	0	Eutha (tumeur)
9	8.5	FSA	P	1.0/8.1	Non	Bonne	20 j	0	ND	Eutha (tumeur)
10	8.0	FSA	P	10.0/9.3	Non	Bonne	> 200 j	0	0	En cours
11	4.0	Plaqué éosino	P	10.0/4.1	Non	Bonne	720 j	0	0	Guérison
12	3.5	Plaqué éosino	P	10.0/5.8	Non	Bonne	340 j	0	0	Guérison
13	3.0	Granul éos lin	P	1.0/4.1	Oui*	Inj difficile	35 j	0	ND	Arrêt th (inj)
14	4.0	Plaqué éosino	P	10.0/5.5	Non	Bonne	> 500 j	1 mg/A	0	En cours
15	1.5	Gingivo-stom	P	10.0/3.8	Oui*	Bonne	> 270 j	1 + 10 mg/A	0	Arrêt th (pas chgt)
16	9.5	Gingivo-stom	P	1.0/2.8	Non	Inj difficile	14 j	0	ND	Arrêt th (inj)
17	1.5	Gingivo-stom	P	10.0/3.6	Non	Bonne	370 j	0	BUN ? = N	Eutha (urémie)
18	5.5	Gingivo-stom	P	10.0/4.2	Oui*	Bonne	450 j	1 + 10 mg/A	BUN ? = N	Eutha (urémie)
19	4.5	Gingivo-stom	P	10.0/4.4	Oui*	Bonne	> 360 j	10 mg/A	0	En cours
20	1.0	Gingivo-stom	P	10.0/5.8	Non	Inj difficile	70 j	0	ND	Arrêt th (inj)
21	1.0	COPD	P	10.0/4.9	Non	Bonne	720 j	0	0	Guérison
22	5.0	FIP	P	0.1/2.8	Non	Bonne	12 j	0	ND	Eutha (FIP)
1	7.0	FSA	Qu	10.0/5.9	Non	Bonne	100 j	1 mg/B	0	Eutha (tumeur)
4	10.5	FSA	Qu	1.0/3.5	Non	Bonne	35 j	0	ND	Eutha (tumeur)
6	18.0	FSA	Qu	1.0/7.3	Non	Inj difficile	35 j	0	ND	Arrêt th (inj)
7	13.0	FSA	Qu	1.0/4.1	Non	Bonne	70 j	0	ND	Eutha (tumeur)

*oui = prédnisolone (selon besoins) 0.5–1 mg/kg

384 Originalarbeiten/Original contributions

sibles). Les effets indésirables décrits par les propriétaires ont été pris en compte selon les principes de pharmacovigilance (EMA, 2004; Swissmedic, 2012; Müntener et al., 2013), puis évalués selon la classification EMA (A = probable, B = possible, N = peu probable, 0 = inclassable). Les effets à court terme (dans les 48 heures suivant une injection pendant le traitement de base) ont été distingués des effets à long terme (> 70 jours, en cours de traitement d'entretien). Un contact téléphonique a été établi avec les propriétaires des animaux dont nous n'avions plus de nouvelles au moment de clore cette étude en juin 2013. Les réponses aux traitements, selon les indications des propriétaires, ont été classées en trois catégories : amélioration des signes cliniques, pas de changement visible, aggravation de l'état de l'animal ou des signes cliniques.

Résultats

Tolérance à l'injection

Sur les 22 animaux inclus dans l'étude, 4 patients (18 %; 3 P, 1 Qu) n'ont pas toléré les injections (réactions de défense, fuite). Les propriétaires ont renoncé au traitement après, respectivement, 14, 35 (2 ×) et 120 jours.

Effets secondaires

Sur les 22 animaux inclus dans l'étude (Tab. 2), 19 peuvent être pris en compte pour l'évaluation des effets indésirables à court terme à 1 mg VA et 15 pour les effets indésirables à court terme à 10 mg. Chez 5 patients (26.3 %; 4 P, 1 Qu) les symptômes sont apparus après la première injection de 1.0 mg VA. Chez 3 patients (20 %; 3 P, dont 2 avaient déjà montré une réaction à la première injection de 1.0 mg), ils sont apparus après l'injection de 10.0 mg. Les symptômes étaient de faible intensité (fatigue ou nervosité, sensibilité au site d'injection, démangeaisons, hyperthermie) et ont disparu spontanément au plus tard après 48 heures.

Chez 1 patient (1 M) des effets indésirables (classe EMA B) sont apparus après une injection de 20.0 mg VA (vomissements, apathie) et ont nécessité un traitement symptomatique (métoprolol, réhydratation).

À l'exception d'un patient (1 P), les effets indésirables n'ont pas réapparu lors des injections suivantes de même dosage et le protocole a pu être poursuivi comme prévu. Aucune aggravation (croissance tumorale ou symptômes cliniques de la maladie) n'a été constatée, notamment chez les patients souffrant de FSA. Aucun effet indésirable à long terme n'a été constaté chez les 9 patients pouvant être pris en compte. Toutefois, 2 patients traités à l'Isador® P ont été euthanasiés pour urémie (à 2.5 et 7.0 ans) après, respectivement, 370 et 450 jours de traitement. En l'absence de données plus précises sur les causes de l'insuffisance rénale, nous les avons placés dans la catégorie EMA 0.

Réponse à la thérapie

Sur 22 animaux inclus dans l'étude, 4 patients (1 M, 3 P) ont été traités moins de 20 jours (3 euthanasies, 1 intolérance aux injections), 6 patients (3 P, 3 Qu) ont vu leur traitement interrompu avant la fin du protocole complet (3 intolérances aux injections, 3 réponses insuffisantes au traitement), 6 patients (1 M, 4 P, 1 Qu; 4 tumeurs, 2 insuffisances rénales) ont été euthanasiés après une durée moyenne de traitement de 263 jours (100–450 jours), 3 patients (3 P) sont encore en traitement et 3 traitements (3 P) ont été interrompus après disparition des symptômes (1 × 350 et 2 × 720 jours).

Sur 8 patients oncologiques (7 FSA, 1 LSA) inclus dans l'évaluation de la réponse à la thérapie (1M, 3 P, 4 Qu), 5 ont présenté une amélioration initiale des signes cliniques (dont 1 est encore en traitement après > 200 jours), 3 n'ont pas montré de changement.

Les 4 patients atteints d'affections dermatologiques (3 plaques éosinophiles, 1 granulome linéaire éosinophile) inclus dans l'évaluation (4 P) ont présenté une amélioration initiale des signes cliniques. Le traitement du patient intolérant aux injections a été interrompu après 35 jours (fin série 0). Un patient est encore en traitement d'entretien (> 500 j). Le traitement des 2 autres a été arrêté après, respectivement, 720 et 340 jours, suite à la disparition des symptômes.

Sur 5 patients atteints d'affections odonto-stomatologiques (5 gingivo-stomatites lymphoplasmocytaires) inclus dans l'évaluation (5 × P), 3 ont présenté une amélioration suffisante des signes cliniques pour diminuer ou espacer le traitement aux stéroïdes et 2 n'ont pas répondu au traitement. Un patient est encore en traitement (état stable après > 360 j). Le traitement du patient intolérant aux injections a été interrompu après 14 jours. Le patient atteint de COPD (1 P) a présenté une amélioration des signes clinique pendant une durée de traitement d'environ 720 j. Le patient atteint de FIP a été euthanasié après 12 jours de traitement, sans amélioration des signes cliniques.

Discussion

Sous sa forme commercialisée, l'Isador® est un produit conçu pour la médecine humaine. Les ML et les VT déterminent l'essentiel de l'effet thérapeutique. Pour les animaux, peu de données sont à disposition sur la biodisponibilité de composants du VA en fonction de la voie d'administration et sur la concentration thérapeutique dans les organes et les tissus cibles. Contrairement aux autres composants, les ML semblent résister à l'acidité et aux enzymes protéolytiques digestives (Pryme et al., 2007). Après passage gastro-intestinal la biodisponibilité des composants de la formulation orale *Viscum quercus* praeparatum n'est toutefois pas connue. Seule la formulation injectable permet donc d'obtenir des résultats

thérapeutiques standardisés. Néanmoins, la réponse de l'organisme aux différents composants peut évoluer au cours du temps, notamment suite à la formation d'anticorps anti-lectines (Huber et al., 2006b; Bussing et al., 2007; Pryme et al., 2007), ce qui influence l'efficacité d'un traitement de longue durée.

Selon les données à disposition sur la concentration de ML et de VT (Urech et al., 2006a; Clottu, 2008), nos patients félins (d'un poids moyen 5.1 kg) ont reçu 14.0, 100.0 respectivement 150.0 ng de ML/kg pc, et 3.0, 6.0 respectivement 3.4 µg de VT/kg pc pour l'Iscador® P, M ou Qu en fin de série I (10 mg/ampoule VA). Cela reste très en dessous de la DL50 chez la souris (Kienle et al., 2011). Le fait que les chats reçoivent en moyenne dix fois la dose humaine injectée doit néanmoins être pris en compte dans l'appréciation des effets indésirables du VA, surtout chez des patients amaigris ou affaiblis (Gorter et al., 1999).

Protocole de traitement, tolérance, observance

Le protocole d'administration utilisé a été mis au point pour le traitement de tumeurs chez l'humain. Nous ne l'avons pas adapté pour les autres maladies et avons évité des combinaisons avec d'autres traitements. Le suivi de la thérapie devrait correspondre à l'état du patient, mais aussi aux risques d'effets indésirables lors de passage à des doses plus hautes de ML et VT. Ainsi semble-t-il recommandé de contrôler les valeurs hépatiques, rénales voire urinaires à intervalles réguliers. Des analyses hématologiques visant à évaluer la fonction immunitaire des patients, notamment lors de l'augmentation progressive des doses de ML sont indiquées (Bussing et al., 2006; Huber et al., 2002).

Dans ce sens, il convient de distinguer le traitement adjuvant au VA (doses basses pendant une phase d'habituation du corps, puis doses croissantes et pause entre deux séries) d'un traitement palliatif à plus hautes doses et sans pauses (ÖGAM, 2005). La possibilité de combiner VA et d'autres traitements, notamment en oncologie, devrait également être envisagée (Maletzki et al., 2013).

Effets indésirables

Comme cela a déjà été démontré pour la forme orale de VA (Delfosse, 1998), notre étude confirme qu'une thérapie parentérale de longue durée est non seulement possible chez le chat, mais pratiquement exempte de risques (Grossarth et al., 2007; Kienle et al., 2011). Les injections de l'extrait aqueux de VA ne sont pas douloureuses et peuvent être faites par la majorité des propriétaires. L'intolérance de quelques chats aux injections n'est pas liée au produit injecté.

Des effets indésirables avec des symptômes légers ont néanmoins été constatés chez 26.3% des patients après 1 mg VA et chez 26.6% après 10 mg ou plus. Cela correspond à ce qui est constaté en médecine humaine (Augustin et al., 2005; Kienle et al., 2011). Il faut cependant distinguer les réactions de l'organisme au traitement au VA (réponse

immunitaire attendue et souhaitée, sous forme de fatigue générale, d'hyperthermie ou d'inflammation locale, telle que constatée lors de thérapie avec l'interféron (Hampel et al., 2007)) de réactions indésirables liées aux concentrations de certains composants de l'extrait de VA injecté.

Les premières réactions ne se manifestent pratiquement que lors de la première injection d'une nouvelle dose de VA, généralement à 1.0 mg (entre 24 et 48 après la cinquième injection de la série 0). Elles dépendent surtout des ML (Huber et al., 2002) et pourraient probablement être évitées en augmentant les doses plus graduellement (Büssing, 2006). Chez aucun patient les signes cliniques initiaux n'ont été aggravés par le traitement, ce qui est important en oncologie (risque de développement de la tumeur ou de métastases).

Les secondes réactions semblent apparaître à partir d'une dose de 10.0 mg de VA. Dans ce cas, la répétition de la dose peut provoquer les mêmes réactions (pas d'effet d'habituation). Compte tenu des doses thérapeutiques dont l'effet a été démontré chez l'humain et chez le chien, il n'est probablement pas nécessaire de dépasser 5.0 mg de VA chez le chat, surtout par voie parentérale.

Chez les félins, les réactions liées à des doses élevées sont moins caractéristiques et plus discrètes que chez l'humain. Nous n'avons pas constaté de signes correspondant à une hypotension (EMA, 2011). Un suivi de la pression artérielle pourrait toutefois être indiqué chez des chats potentiellement hypertendus (hyperthyroïdie, insuffisance rénale ou circulatoire). La réaction gastro-intestinale constatée après 20 mg d'Iscador® M n'est pas connue chez l'humain, même si une toxicité hépatique réversible est décrite (Kienle et al., 2011), qui devrait inciter à inclure la mesure des enzymes hépatiques dans le suivi des patients traités à hautes doses de VA.

Une élévation de la BUN et de la créatinine est mentionnée chez l'humain, notamment chez des patients immunodéficients (Gorter et al., 1999). Il ne nous est toutefois pas possible de préciser si les deux insuffisances rénales sont liées au traitement à long terme d'Iscador® P (370 et 450 jours) ou ont une autre origine. Un suivi de la fonction rénale semble néanmoins indiqué à intervalles réguliers en cours du traitement d'entretien.

Sur la base des données collectées, aucun effet indésirable ne semble être dû à l'administration concomitante de VA et de stéroïdes. La question d'une limitation ou de la potentialisation des effets thérapeutiques immuno-modulateurs du VA par des anti-inflammatoires conventionnels reste ouverte.

Réponse à la thérapie

Cette étude n'a pas été conçue pour évaluer les effets d'un traitement au VA. Néanmoins, en se basant sur les réponses des propriétaires on constate une influence positive initiale sur les signes cliniques des patients, aussi bien oncologiques qu'immunologiques. Ce fait est confirmé par les récurrences constatées lors de pauses entre deux séries.

386 Originalarbeiten/Original contributions

L'Isador® reste cependant un médicament adjuvant, à prescrire dans le cadre et non en remplacement d'un traitement conventionnel. Pour les patients oncologiques, les effets cytolytiques respectivement immuno-stimulants des composants doit être pris en compte (Kovacs et al., 2006). Un usage intra-tumoral (Beuth et al., 2006) voire intravésical (Urech et al., 2006b; Pryme et al., 2007) pourrait être envisagé.

Pour les patients dermatologiques et odonto-stomatologiques, les connaissances récentes en immunopathologie devraient permettre un choix plus ciblé du type de VA (Hajto et al., 2005), selon les critères similaires à ceux déterminant la prescription d'interféron (Mueller et al., 1990) ou de thérapies immuno-suppressives (Lavastre et al., 2004; Elluru, 2006; Heinzerling et al., 2006). Les propriétés thérapeutiques locales du VA pourraient être intéressantes dans le traitement par voie orale de lésions buccales chez le chat (Pryme et al., 2007).

Conclusions

Notre étude montre que le gui (*Viscum album L.*) offre des possibilités thérapeutiques intéressantes chez le chat, au-delà du seul traitement des tumeurs. Il peut être administré par injection sans effets indésirables autres qu'une réaction due à la stimulation immunitaire de l'organisme. La formulation injectable garantit une biodisponibilité plus fiable des différents composants du VA que la formulation orale.

Remerciements

Nous tenons à remercier les assistantes vétérinaires du Cabinet vétérinaire des Jordils pour l'accompagnement des patients au cours de cette étude, Mme Ursula Glardon-Füeg, pour les analyses de laboratoire, ainsi que les collègues Barbara Howald, Buswil b. Büren et Jean-Philippe Stucki, Porrentruy, pour les cas référés.

***Viscum album L.* (Isador®) bei der Katze: Verträglichkeit, unerwünschte Wirkungen und Indikationen**

In dieser retrospektiven Studie wurden Verträglichkeit, unerwünschte Wirkungen und Indikationen von subkutanen Injektionen eines Mistelpräparates (*Viscum album L.*) bei Katzen in einer Kleintierpraxis geprüft. Von den 22 Tieren, die zwischen 2008 und 2013 behandelt wurden, haben 4 die vom Besitzer gemachten Injektionen nicht akzeptiert, und 7 haben leichte, kurzfristige, spontanheilende unerwünschte Wirkungen gezeigt. Keine langfristige (mehr als 70 Tage) unerwünschte Wirkung konnte im direkten Zusammenhang mit der Mistelbehandlung festgestellt werden. Diese Studie zeigt, dass Isador® bei der Katze ohne Risiko einer Verschlechterung der klinischen Symptome oder Förderung des Tumorwachstums subkutan verabreicht werden kann. Die antitumorale, immunmodulierende und antientzündliche Eigenschaften geben interessante Behandlungsaussichten für Patienten mit dermatologischen, odonto-stomatologischen oder allergischen Problemen.

Schlüsselwörter: Katze, *viscum album*, Isador, Lektine, Viskotoxine

***Viscum album L.* (Isador®) nei gatti: tollerabilità, effetti indesiderati e indicazioni**

In questo studio retrospettivo sono stati studiati la compatibilità, gli effetti indesiderati e le indicazioni delle iniezioni sottocutanee di una preparazione di vischio (*Viscum album L.*) nei gatti in un piccolo studio veterinario. Dei 22 animali che sono stati trattati tra il 2008 e il 2013, 4 non hanno accettato le iniezioni fatte dal proprietario, e 7 hanno mostrato effetti indesiderati di natura lieve, a breve termine e con guarigione spontanea. Nessun effetto indesiderato a lungo termine (oltre 70 giorni) è stato riscontrato in diretto collegamento con il trattamento con il vischio. Questo studio dimostra che Isador® può essere somministrato per via sottocutanea nel gatto senza rischio di peggioramento dei sintomi clinici o incremento della crescita del tumore. Le proprietà anti-tumorali, immunomodulanti e antinfiammatorie offrono interessanti prospettive di trattamento per i pazienti con problemi dermatologici, odontostomatologici o allergici.

Références

Auerbach L.: Die Misteltherapie in der Onkologie – State of the Art, Vortrag, Medizinische Universität Wien, 2011. Internet: www.gynobergurgl.at/wp-content/uploads/2011/10/auerbach.pdf.

Augustin M., Bock P. R., Hanisch J., Karasmann M., Schneider B.: Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album L.*) extract: Results from a multicenter,

comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 2005, 55: 38–49.

Beuth J., Ko H. L., Schneider H., Tawadros S., Kasper H. U., Zimst H., Schierholz J. M.: Intratumoral application of standardized mistletoe extracts down regulates tumor weight via decreased cell proliferation, increased apoptosis and necrosis in a murine model. *Anticancer Res.* 2006, 26: 4451–4456.

Biegel U.: Misteltherapie in der klinischen Veterinärnarkologie. Seminar FiBL. Frick. 10. April 2008.

Biegel U., Ruess-Melzer K., Klocke P.: Orally administered *Viscum album quercus* dilutions in the therapy of feline fibrosarcoma in cats (abstract). *Phytomedicine* 2011, 18 (SVIII), p. 24.

Blostin R., Faivre C.: Bénéfices du gui fermenté chez le chat après exérèse de fibrosarcome. Résultats d'une étude préliminaire. *Phytothérapie* 2008, 6: 352–358.

Büssing A.: Immune modulation using mistletoe extracts. Influencing cell function through subcutaneous and intravenous application. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 2006, 56: 508–515.

Büssing A., Kochskämper H., Rieger S., Schierholz J. M., Schlodder D.: Decrease of in vitro susceptibility of B-CLL cells of patients treated with *Viscum album* extract towards the applied extract. *Phytomedicine* 2007, 14: 51.

Clottu O.: Treatment of Equine Sarcoid with the mistletoe extract ISCADOR® P (*viscum album austriacus*) – a double-blind placebo controlled study. Dissertation, Universität Bern, 2008.

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, 24: 1483–1489.

Compendium suisse des Médicaments, Information professionnelle sur l'Iscador. 2013. Internet: <http://www.compendium.ch/search/all/Iscador/fr>.

Delfosse M.: Drogues végétales et plantes médicinales. Service Scientifique de l'Association Pharmaceutique Belge, Bruxelles, 1998, 242–243.

Eggenchwiler J., Von Balthasar L., Stritt B., Pruntsch D., Ramos M., Urech K., Rist L., Simoës-Wüst A. P., Viviani A.: Mistletoe lectin is not the only cytotoxic component in fermented preparations of VISCUM ALBUM from white fir (ABIES PECTINATA). *BMC Complement. Altern. Med.* 2007, 7: 1–20.

Elluru S., Van Huyen J. P., Delignat S., Prost F., Bayry J., Kazatchkine M. D., Kaveri S. V.: Molecular mechanisms underlying the immunomodulatory effects of mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 2006, 56: 461–466.

EMA, european medicine agency: Draft assessment report on *Viscum album L.* herba, 2011.

EMA, European agency for the evaluation of medicinal products: Guidelines on procedures for competent authorities for pharmacovigilance information for veterinary medicinal products, 2004.

Gorter R. W., van Wely M., Reif M., Stoss M.: Tolerability of an extract of European mistletoe among immunocompromised

and healthy individuals. *Altern. Ther. Health. Med.* 1999, 5: 37–44.

Grossarth-Maticke R., Ziegler R.: Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Langzeitbehandlung von Melanompatienten mit einem Mistelpräparat. *Schweiz. Z. Ganzheitsmedizin.* 2007, 19: 325–332.

Hajto T., Hostanska K., Berki T., Palinkas L., Boldizsar F., Nemeth P.: Oncopharmacological Perspectives of a Plant Lectin (*Viscum album Agglutinin-I*): Overview of Recent Results from In vitro Experiments and In vivo Animal Models, and Their Possible Relevance for Clinical Applications. *eCAM.* 2005, 2: 59–67.

Hampel V., Schwarz B., Kempf C., Köstlin R., Schillinger U., Küchenhoff H., Fenske N., Brill T., Hirschberger J.: Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, 21: 1340–1346.

Heinzerling L., von Baehr V., Liebentahl C., von Baehr R., Volk H. D.: Immunologic effector mechanisms of a standardized mistletoe extract on the function of human monocytes and lymphocytes in vitro, ex vivo, and in vivo. *J. Clinical Immunology* 2006, 29: 347–359.

Huber R., Klein R., Berg P. A., Lüdtke R., Werner M.: Effects of lectin- and viscotoxin-rich mistletoe preparation on clinical and hematological parameters: a placebo-controlled evaluation in healthy subjects. *J. Altern. Complement. Med.* 2002, 8: 857–866.

Huber R., Rostock M., Goedl R., Ludtke R., Urech K., Klein R.: Immunologic effects of mistletoe lectins: a placebo-controlled study in healthy subjects. *J. Soc. Integr. Oncol.* 2006(a), 4: 3–7.

Huber R., Classen K., Werner M., Klein R.: In vitro Immunoreactivity towards Lectin-rich or Viscotoxin-rich Mistletoe (*Viscum album L.*) Extracts Iscador Applied to Healthy Individuals. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 2006(b), 56: 447–456.

Kienle G. S., Grugel R., Kiene H.: Safety of higher dosages of *Viscum album L.* in animals and humans – systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complementary and alternative medicine* 2011, 11: 72.

Klocke P., Biegel U., Clottu O., Ramos M., Gerber V., Ruess-Melzer K.: Using *Viscum album* extracts (ISCADOR) for successful management of neoplasms of the skin in horses and cats in consideration of aspects relevant to human medicine. *European Journal of Integrative Medicine* 2008, Volume 1, Supplement 1, page 6.

Kovacs E., Link S., Toffol-Schmidt U.: Cytostatic and cytotoxic effects of mistletoe (*Viscum album L.*) quercus extract Iscador. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 2006, 56: 467–473.

Lavastre V., Cavalli H., Ratthe C., Girard D.: Anti-inflammatory effect of *Viscum album* agglutinin-I (VAA-I): induction of apoptosis in activated neutrophils and inhibition of lipopolysaccharide-induced neutrophilic inflammation in vivo. *Clin. Exp. Immunol.* 2004, 137: 272–278.

Maldacker J.: Preclinical investigations with mistletoe (*Viscum album L.*) extract Iscador. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 2006, 56: 497–507.

Maletzki C., Linnebacher M., Savai R., Hobohm U.: Mistletoe lectin has a shiga toxin-like structure and should be combined

388 Originalarbeiten/Original contributions

with other Toll-like receptor ligands in cancer therapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013, 62: 1283–92.

Matthiessen P. F., Tröger W.: Die Misteltherapie des Krebses. In: Kombinierte Tumortherapie. Hrsg. H. Wrba, 2. Auflage, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995. Internet (1998): http://www.datadiwan.de/netzwerk/index.htm?patienteninformation/pi_010d_.htm.

Mueller E. A., Anderer F. A.: *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon gamma inducer. *Cancer Immunol. Immunother.* 1990, 32: 221–227.

Müntener C. R., Bruckner L., Kupper J. A., Althaus F. R., Schäublin M.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2012. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2013, 155: 613–620.

ÖGAM, Österreichische Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin: Komplementäre Krebstherapie in der Allgemeinmedizin: Stellenwert der Misteltherapie – Konsensus Statement, 2005. Internet: <http://www.oegam.at/wissenschaft-publikationen/konsensus/2005/>.

Orhan D. D., Kupeli E., Yesilada E., Ergun F.: Anti-inflammatory and antinociceptive activity of flavonoids isolated from *Viscum album ssp. album*. *Z. Naturforsch (C)*. 2006, 61: 26–30.

Overstolz A.: Iscador: Mistelpräparate aus der anthroposophisch erweiterten Krebsbehandlung. 2. Auflage, Verlag für Ganzheits-Medizin, 2005. ISBN: 3-905436-04-3.

Pryme I. F., Dale T. M., Tilrem P.: Oral mistletoe lectins: A case for their use in cancer therapy. *Cancer Therapy* 2007, 5: 287–300.

Scher J., Urech K., Becker H.: Triterpene in der Mistel *Viscum album L.* *Mistilteinn* 2006: 16–29.

Swissmedic: Standard Operating Procedure (SOP) Assurance de qualité des annonces d'EI, version 2, 25.09.2012.

Urech K., Schaller G., Jaggy C.: Viscotoxins, mistletoe lectins and their isoforms in mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador. *Arzneimittelforschung/Drug research* 2006a, 56: 428–434.

Urech K., Buessing A., Thalmann G., Schaefermeyer H., Heusser P.: Antiproliferative effects of mistletoe (*Viscum album L.*) extract in urinary bladder carcinoma cell lines. *Anticancer Res.* 2006b, 26: 3049–3055.

Urech K., Jaeggy C., Schaller G.: Spatial and seasonal variations of viscotoxins and mistletoe lectins in mistletoe (*Viscum album ssp. album*) and their consideration in anthroposophical pharmacy (Abstract). *Forsch. Komplementärmed.* 2007, 14 (Suppl. 1): 30.

Viscum-Vet Gruppe, FiBL: Misteltherapie bei Tumoren der Haustiere, 2011. Internet: www.Viscumvet.org.

Weleda: Richtlinien für die Iscador Behandlung in der Malignom-Therapie. Hrsg. Weleda Schwäbisch Gmünd, 2000.

Correspondance

Olivier-Jean Glardon
Cabinet vétérinaire des Jordils
Rue du Midi 21
1400 Yverdon-les-Bains
Suisse
Tél.: +41 (0)24 425 60 10
Fax: +41 (0)24 425 60 70
olivier.glardon@vetsuisse.unibe.ch

Enregistrement: 7 novembre 2013
Accepté: 29 janvier 2014