



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2021

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 24 septembre 2021, sur un sujet dédié à :

Viscum album, son histoire, ses
utilisations en phytothérapie et
homéopathie

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Jérémy GELPI

né le 12 Avril 1994 à Epinal (88)

Membres du Jury

Président : Me. Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur des Universités

Juges : M. Herve BLAJMAN, Pharmacien

Me. Lucie BRESSENOT, Pharmacien

Me. Diane FRANCOIS, Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDIAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU
 *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE ^H	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

** Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A ma directrice de thèse et présidente du jury
Madame DOMINIQUE LAURAIN-MATTAR,
Professeur des Universités, faculté de pharmacie de Nancy,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et la direction de cette thèse,
Pour vos conseils avisés, votre disponibilité et votre patience,
Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande reconnaissance et de mon plus grand respect.

A mes juges

Monsieur HERVE BLAJMAN,
Pharmacien d'officine,
Pour l'intérêt que vous avez porté à l'égard de mon sujet,
Pour avoir accepté d'y être juge,
Pour le temps accordé,
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame LUCIE BRESSENOT,
Pharmacien d'officine,
Pour avoir accepté de façon si rapide la place de jury,
Pour l'intérêt porté à l'égard de mon sujet,
Pour votre bienveillance,
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma gratitude.

Madame DIANE FRANCOIS,
Pharmacien d'officine,
Pour m'avoir permis de travailler avec vous ces quelques mois dans une atmosphère si agréable,
Pour avoir si gentiment accepté le rôle de jury,
Pour votre bienveillance,
Veuillez trouver ici le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A ma famille

A LUCIANO ET SYLVAINES mes parents,
Pour les valeurs que vous m'avez transmises,
Pour m'avoir offert de me réaliser,
Pour avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui,
Pour l'amour inconditionnel dont vous avez fait preuve,
Pour la confiance accordée en moi et en mes choix,
Aucun remerciement ne saurait jamais être suffisant.

A ma JEANNE,
A ton amour,
A ta tendresse,
A ton soutien sans faille,
A ton aide précieuse pour illustrer ce travail,
Au futur qui nous est offert,
A ta merveille,
T'avoir à mes côtés est un incroyable cadeau.

A mon grand frère JULIEN et à HELENE,
Pour l'exemple que vous avez toujours été,
Pour m'avoir permis de devenir celui que je suis aujourd'hui,
Pour tout ce que vous m'aurez appris et que vous m'apprendrez encore,
Pour votre bienveillance,
Pour avoir toujours su vous occuper des plus petits que vous,
Merci pour tout.

A l'ensemble de la famille MENTREL,
Pour m'avoir fait confiance,
Pour avoir pris le temps de relire ce travail,
Pour m'avoir accueilli à votre table,
Pour votre bonté,
Merci pour tout.

A mes amis

A mes amis de la faculté, ceux qui l'ont été et ceux qui le resteront encore,
A KLAJDI et à VINCENT, pour tout ce que vous représentez.
A FAYS et ceux qui ont pu y graviter.

A toutes les personnes qui auront su être présentes quand s'est montrée la maladie,
Face à tout ce que celle-ci implique,
A l'insouciance qui saura revenir,

A tous les amis que je sais à l'épreuve du temps.

Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE I : VISCUM ALBUM, BOTANIQUE ET PHYTOCHIMIE.....	3
I.1 DESCRIPTION BOTANIQUE	3
I.1.1 Classification botanique.....	3
I.1.2 Famille.....	3
I.1.3 Un hémiparasite	3
I.1.3.1 Sous-espèces	4
I.1.4 Appareil végétatif.....	6
I.1.4.1 Suçoir	6
I.1.4.2 Rameaux.....	9
I.1.4.3 Tige	10
I.1.4.4 Feuilles.....	10
I.1.5 Appareil reproducteur.....	10
I.1.5.1 Fleurs	10
I.1.5.2 Fruits.....	12
I.1.6 Dissémination et habit.....	12
I.1.6.1 Mode de dissémination	13
I.1.6.2 Cycle de vie.....	15
I.1.6.3 Habitat	16
I.1.7 Culture.....	17
I.2 COMPOSITION CHIMIQUE.....	17
I.2.1 Les acides.....	17
I.2.2 Les amines.....	18
I.2.3 Les flavonoïdes	18
I.2.4 Les lectines.....	19
I.2.5 Les Terpénoïdes	19
I.2.6 Les viscotoxines.....	21
I.2.7 Les alcaloïdes.....	22
I.2.8 Autres constituants.....	22
I.2.8.1 Lignanes.....	22
I.2.8.2 Phenylpropanes	22
I.2.8.3 Polyalcool	23
I.3 IDENTIFICATION MACROSCOPIQUE.....	23
I.4 TOXICOLOGIE	23
I.4.1 Principales toxines	23
I.4.2 Parties toxiques	23
I.4.3 Risques et facteurs d'intoxications	23
I.4.4 Mode d'action.....	24
I.4.5 Chez l'homme	24
I.4.5.1 Signes cliniques	24
I.4.5.1.1 Ingestion	24
I.4.5.1.2 Toxicité cutanée	24
I.4.5.2 Traitement.....	25
I.4.5.3 Pronostic.....	25
I.4.6 Chez l'animal	25
I.4.6.1 Ruminants.....	25
I.4.6.1.1 Signes cliniques	25
I.4.6.1.2 Traitement.....	25
I.4.6.1.3 Pronostic.....	26
I.4.6.2 Equidés	26
I.4.6.2.1 Signes cliniques	26

I.4.6.2.2	Traitement.....	26
I.5	INTERACTIONS PROTEIQUES	26
II.	PARTIE II : LE GUI, SYMBOLE ET HISTOIRE	27
II.1	ETYMOLOGIE	27
II.2	SYNONYMES	27
II.3	HISTOIRE ET CROYANCES.....	28
II.3.1	<i>La Gaule, les druides et la serpe d'or</i>	28
II.3.1.1	Histoires de la Gaule rapportées.....	28
II.3.1.2	Symbolique.....	30
II.3.2	<i>Empire romain, le gui comme ticket pour les enfers</i>	31
II.3.2.1	Epopée Héroïque	31
II.3.2.2	Symbolique.....	32
II.3.3	<i>Mythologie nordique, le gui comme tueur de dieux</i>	33
II.3.3.1	Le gui comme objet de mort, la chute du sacré et l'amour maternel	33
II.3.3.2	Symbolique.....	34
II.3.4	<i>Europe de l'Ouest, du 17^e siècle à aujourd'hui</i>	35
II.4	AU GUI L'AN NEUF.....	36
II.5	EMBRASSADES	37
II.5.1	<i>Les filles du roi</i>	38
II.5.2	<i>Le cadeau de Frigg</i>	39
II.6	ORIGINES DE LA THERAPEUTIQUE MODERNE	39
II.6.1	<i>Anthroposophie, religion et philosophie</i>	39
II.6.2	<i>Qu'est-ce que l'anthroposophie</i>	39
II.7	MEDECINE ANTHROPOSOPHIQUE.....	40
II.7.1	<i>Fondements</i>	40
II.7.2	<i>Thérapeutique</i>	41
II.7.2.1	Médicamenteuse	41
II.7.2.2	Non médicamenteuse.....	41
II.7.3	<i>Viscum album pour Steiner</i>	41
II.7.4	<i>Médecine anthroposophique en France</i>	43
III.	PARTIE III : THERAPEUTIQUE, PHYTOTHERAPIE, HOMEOPATHIE	44
III.1	STATUT, LEGISLATION	44
III.2	PHYTOTHERAPIE	44
III.2.1	<i>Utilisation thérapeutique traditionnelle et médecine populaire</i>	44
III.2.1.1	Cas de la phytembryothérapie	46
III.2.1.2	Etudes des applications	47
III.2.1.2.1	Le gui comme anti-hypertenseur	47
III.2.1.2.2	Le gui comme anti-diabétique	48
III.2.2	<i>Oncologie</i>	48
III.2.2.1	Situation européenne et indication	48
III.2.2.2	Iscador®	50
III.2.2.2.1	Emploi et posologie	50
III.2.2.2.2	Contre-indications	52
III.2.2.3	Helixor®	52
III.2.2.3.1	Emploi et posologie	52
III.3	HOMEOPATHIE.....	53
III.3.1	<i>Principes homéopathiques</i>	53
III.3.1.1	Le principe de similitude	53
III.3.1.2	Le principe d'infinitésimalité	54
III.3.1.3	Le principe d'individualisation	54
III.3.2	<i>Indications thérapeutiques</i>	55
III.4	PHARMACOLOGIE	55
III.4.1	<i>Etudes in vitro et animales</i>	55
III.4.1.1	Activité cytotoxique et anti-cancéreuse	56
III.4.1.1.1	Lectines	56
III.4.1.1.2	Autres constituants	57

III.4.1.2	Activité immunomodulatrice.....	61
III.5	ETUDES CLINIQUES	64
III.5.1	<i>Efficacité thérapeutique.....</i>	65
III.5.1.1	Cancers du sein et gynécologique	65
III.5.1.1.1	Cancer du sein	65
III.5.1.1.2	Cancer du col utérin	66
III.5.1.1.3	Cancer de l'utérus.....	66
III.5.1.1.4	Cancer ovarien	66
III.5.1.1.5	Métastases pleurales.....	66
III.5.1.1.6	Limites soulignées	66
III.5.1.1.6.1	Qualité de vie.....	67
III.5.1.1.6.2	Survie	67
III.5.1.1.6.3	Comportement tumoral.....	68
III.5.1.1.7	Conclusion des auteurs	68
III.5.1.2	Différents types de cancers	68
III.5.1.2.1	Survie.....	68
III.5.1.2.1.1	Cancer du sein	68
III.5.1.2.1.2	Cancer gastro-intestinal	69
III.5.1.2.1.3	Cancer du poumon	69
III.5.1.2.1.4	Cancer de la vessie, tête et cou et mélanome	69
III.5.1.2.1.5	Gliome malin.....	70
III.5.1.2.2	Qualité de vie	71
III.5.1.2.2.1	Pendant la chimiothérapie	71
III.5.1.2.2.2	Après la chimiothérapie	72
III.5.2	<i>Paramètres Immunologiques.....</i>	72
III.5.3	<i>Virologie</i>	74
III.5.3.1	Virus hépatite C.....	74
III.5.3.2	VIH	74
III.5.4	<i>Effets secondaires et toxicité.....</i>	75
III.5.4.1	Réaction locale, forme pseudo-grippale	75
III.5.4.2	Choc anaphylactique.....	77
IV.	CONCLUSION	78
	BIBLIOGRAPHIE	81
	ANNEXE	94

Liste des tableaux

Tableau I Sous espèces et hôtes potentiels	5
Tableau II Liste non exhaustive d'oiseaux s'alimentant de gui	14
Tableau III Principaux terpénoïdes du gui	20
Tableau IV Impact sur les cytochromes	26
Tableau V Recommandations fabricants Iscador®	51
Tableau VI Les familles des voies de co-stimulation lymphocytaires	62
Tableau VII composition de quatre extraits de gui VA.....	64

Liste des figures

Figure 1 Mode de fixation et pénétration	6
Figure 2 Graines de gui germant sur Pin	7
Figure 3 Coupe transversale d'une branche infectée à l'âge de 5 ans	8
Figure 4 Coupe longitudinale d'un troc hôte après la mort de <i>Viscum album</i>	8
Figure 5 Coupe longitudinale d'une branche hôte parasitée.....	9
Figure 6 Rameaux de gui	9
Figure 7 Feuilles de gui	10
Figure 8 Gui, fleur mâle	11
Figure 9 Gui, fleur femelle.....	11
Figure 10 Baies de gui.....	12
Figure 11 Rangée de peupliers guités en bord de fleuve.....	14
Figure 12 Cycle de vie du gui	15
Figure 13 <i>Viscum album</i> , données de présence actuelle et historique	16
Figure 14 distribution du gui sur le sapin pectiné en France	16
Figure 15 Flavonoïdes du gui	18
Figure 16 Nouveau terpénoïde isolé chez <i>viscum album</i>	19
Figure 17 Eleuthéroside E.....	22
Figure 18 Syringine	22
Figure 19 Acide Caféique.....	57
Figure 20 Acide chlorogénique.....	57
Figure 21 Sakuranetine.....	58
Figure 22 Naringenine 5-methyl éther.....	58
Figure 23 Syringenine 4-O glucoside	58
Figure 24 Syringenine 4-O-apiosyl-glucoside	58
Figure 25 Alangilignoside C	58
Figure 26 Mécanismes d'échappement de la cellule tumorale	63

Liste des abréviations et acronymes

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APG : Angiosperm Phylogeny Group

AREMA : Association pour la recherche et l'enseignement de la médecine anthroposophique

ARN : Acide Ribonucléique

B16BL6 : Lignée cellulaire de mélanome de souris

B16F10 : Lignée cellulaire de mélanome de souris

CD : Cluster de différenciation

CNITV : Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires

CNK : Cellules tueuses naturelles

CNRTL : Centre national de ressources textuelles et lexicales

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

BCG : Bacille de Calmette-Guérin

ECR : Essai randomisé contrôlé

EORTC-MG : Groupe de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du mélanome cancéreux

HLA : Antigènes des leucocytes humains

IFN γ : Interféron γ

IL-10 : Interleukine 10

K562 : Lignée cellulaire de leucémie myéloïde humaine

MA-104 : Lignée cellulaire rénale de singe

ML : Lectine du gui

Non ECR : Essai non randomisé contrôlé

NPNC : Cancer non à petites cellules

PI : Iodure de propidium

TNF α : Facteur de nécrose tumorale α

RIP : Protéine d'inactivation des ribosomes

SCC : Lignée cellulaire de carcinome épidermoïde de la langue

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

V-FITC : Kit de dosage en spectroscopie de fluorescence de mesure de l'annexine V dans les cellules apoptotiques

VIH : virus d'immunodéficience humaine

χ^1 A : *Abietis*

χ M : *Malus*

χ P : *Pinus*

χ Qu : *Quercus*

χ U : *Ulmus*

¹ Relatif à un extrait de gui

Liste des définitions botanique(1–3)

Anthère (nf) : Partie terminale de l'étamine à l'extrémité de son filet.

Baie (nf) : Fruit charnu à endocarpe fin et membraneux.

Calice (nm) : Verticille externe du périanthe d'une fleur, correspond à l'ensemble des sépales.

Carpelle (nm) : Partie renfermant les ovules et constituée d'un ovaire, d'un stigmate et parfois d'un style.

Connectif (nm) : Prolongement du filet entre deux loges de l'anthère.

Coriace (adj) : Relatif à un organe résistant.

Corolle (adj) : Ensemble des pétales d'une fleur.

Dichotome (adj) : Décrit une formation qui se divise régulièrement en deux parties identiques. Donne dichotomie, relatif à ce mode de ramification.

Dioïque (adj) : Relatif à une espèce chez qui les individus sont entièrement mâles ou entièrement femelles.

Endocarpe (nm) : Partie la plus interne du péricarpe.

Entière (adj) : Relatif à une feuille dont la marge n'est ni dentée ni divisée.

Epicarpe (nm) : Partie la plus externe du péricarpe.

Etamine (nf) : Organe mâle de la fleur, constitué d'un filet, d'un connectif et d'une anthère.

Feuille (nf) : Organe assimilateur de la plante.

Filet (nm) : Partie de l'étamine portant l'anthère.

Graine (nf) : Maturation de l'ovule fécondé, organe de dissémination de la plante.

Infère (adj) : Relatif à un gynécée dont la position se situe en dessous de l'insertion des autres verticilles des pièces florales.

Lancéolé (adj) : Relatif à une feuille dont l'aspect se rapproche de celui d'un fer de lance.

Limbe (nm) : Partie large et aplatie d'une feuille, d'un pétale ou d'un sépale.

Loge (nf) : Partie de l'anthère contenant les sacs polliniques ou partie de l'ovaire d'un gynécée syncarpe.

Méristème (nm) : Tissu propre au règne végétal, zone de croissance caractérisée par une division rapide.

Mésocarpe (nm) : Partie médiane du péricarpe.

Monoïque (adj) : Relatif à une plante qui possède à la fois des fleurs mâles et des fleurs femelles.

Nervure (nm) : Canal conducteur de sève situé dans le limbe d'une feuille.

Opposé (adj) : Relatif à deux organes insérés à un même niveau et se faisant face. On parle de feuilles opposées.

Ovaire (nm) : Partie basse du carpelle qui contient les ovules.

Paracytique (adj) : Se dit d'un stomate possédant de chaque côté une ou plusieurs cellules annexes, parallèles à l'axe longitudinal de l'ostiole et des cellules de garde.

Périanthe (nm) : Regroupement des parties stériles de la fleur.

Péricarpe (nm) : Enveloppe du fruit résultant de l'évolution des parois du carpelle.

Persistant (adj) : Relatif à un organe restant en place. Des feuilles dites persistantes ne tombent pas.

Pétiole (nm) : Partie reliant le limbe de la feuille à l'axe qui la porte.

Phloème (nm) : Tissu conducteur assurant le transport de la sève élaborée.

Phototropisme (nm) : Orientation relative à l'exposition lumineuse.

Rameau (nm) : Axe développé à partir d'un bourgeon, division d'une tige.

Sépale (nm) : Partie du calice.

Stigmate (nm) : Extrémité du style réceptionnant le pollen.

Style (nm) : Partie du carpelle qui relie l'ovaire au stigmate.

Strie (nf) : Ligne visible apparaissant sur certains organes.

Tépale (nm) : Pièce d'un périanthe qui n'est pas différencié en calice ou corolle.

Verticille (nm) : Groupe d'organes identiques prenant naissance à un même niveau.

Xylème (nm) : Tissu conducteur assurant le transport de la sève brute.

Introduction

S'il est aujourd'hui admis et coutume en Europe du Nord d'accrocher une branche de gui aux portes et plafonds pour échanger un baiser, on associe à cette plante nombre d'autres coutumes, rites et légendes.

Le gui ou *Viscum album* est une plante connue depuis l'antiquité.

D'abord particulière par sa nature à se développer sur différents hôtes mais surtout au plus près du ciel, c'est naturellement que certains peuples lui prêtèrent un statut sacré, ésotérique.

L'observation du règne végétal, l'approche de sa compréhension et de son étude constituent les bases et fondements de la thérapeutique moderne au sens large. La considération des plantes et du gui en particulier a su évoluer au cours du temps. Celui-là, d'abord précieux et divin aux âges polythéistes, paré de vertus mirifiques a su, bien que la conception du monde ait évolué, continuer à susciter un intérêt au fil des siècles.

De la formule populaire « Au gui l'An neuf », aux planches dessinées des aventures d'Astérix et Obélix, nous développerons ici du gui son histoire, ses caractéristiques mais également ses différentes utilisations, actuelles et passées tant en phytothérapie qu'en homéopathie.

Trois grandes parties seront développées.

La première partie cherchera à préciser les caractéristiques et particularités botaniques du gui ainsi que sa composition phytochimique.

Le gui est aujourd'hui bien connu par les légendes gauloises et par les diverses expressions populaires lui faisant référence. La seconde partie cherchera à préciser sa place historique ainsi que les croyances ayant pu lui être associées en fonction des époques et des populations. Nous aborderons ses utilisations thérapeutiques passées et chercherons à établir un lien entre ce qu'il reste aujourd'hui de ces pratiques et les anciens mythes.

La dernière partie traitera des utilisations thérapeutiques actuelles du gui, populaires et cliniques, en se concentrant sur son emploi aujourd'hui majoritairement oncologique.

Quelles particularités botaniques auraient pu pousser les druides et anciens celtes à faire du gui un symbole de sacré ? Les différentes croyances ésotériques historiques ont-elles laissé un héritage dans la thérapeutique actuelle ?

Le gui est aujourd'hui au cœur d'une controverse quant à son indication dans le domaine de l'oncologie. Très largement utilisé dans un grand nombre de pays à travers le continent européen et particulièrement en Allemagne, son utilisation n'est toutefois pas permise sur le territoire français.

Outre les questions relatives à son intérêt dans la prise en charge des cancers comme thérapie à part entière ou comme traitement adjuvant, l'origine de son emploi questionne elle aussi.

Né du courant philosophico-religieux anthroposophe et des présentations faites de la plante par Rudolf Steiner, la thérapie par le gui compterait parmi les thérapeutiques complémentaires les plus utilisées dans les régions germanophones.

Il peut sembler surprenant qu'un traitement né d'un tel courant de pensée puisse avoir une place si importante dans la thérapie moderne. Nous chercherons alors ici à appréhender les bases et fondements du mouvement anthroposophe, sa place actuelle et les liens que celui-ci entretient avec *Viscum album*.

De nombreuses études ont cherché à fixer un contexte de faits scientifiques aux considérations religieuses et aux recommandations thérapeutiques de l'anthroposophie. Celles-ci ont d'ailleurs permis de mettre en évidence un certain nombre de composés phytochimiques d'intérêt. Cependant, là où la majorité des essais peuvent conclure à une réelle efficacité *in-vitro*, les différentes études cliniques disponibles se contredisent.

Aujourd'hui classé dans la liste B de la Pharmacopée française, le Gui et ses composants peuvent-ils présenter un intérêt d'ordre thérapeutique ?

PARTIE I : *Viscum album*, botanique et phytochimie

I.1 Description botanique

I.1.1 Classification botanique

L'APG est la classification botanique la plus récente des angiospermes. Elle est établie et mise à jour par les travaux de l'Angiosperm Phylogeny Group, groupe de botanistes travaillant à la phylogénétique végétale.

La classification APG fait suite aux différentes classifications macroscopiques, plus anciennes, qui se proposaient d'établir des clades d'espèces par l'étude d'abord morphologique puis chimique des individus. Elle ajoute aux paramètres de parentés l'analyse génétique et permet d'établir, par rapport aux anciennes classifications, une phylogénie gagnant en précision.

L'actuelle classification est l'APG IV qui depuis 2016 fait suite à l'APG III.

I.1.2 Famille

Anciennement classé dans la famille des *Loranthaceae*, le gui est membre des *Viscaceae* sous la classification de Cronquist (1981). Il s'agit d'une des dernières classifications à étudier uniquement les caractères morphologiques et chimiques pour constituer ses groupes, sans prendre en compte les critères génétiques. (4)

La classification APG IV place le gui dans la famille des *Santalaceae*, le taxon des *Viscaceae* n'existant pas dans cette classification. (5)

I.1.3 Un hémiparasite

Le gui est un parasite et plus particulièrement un hémiparasite car capable d'assurer sa propre photosynthèse. Il dispose d'un appareil dit haustorial (du latin *haustos* « tirer un liquide » « puiser »(6)), organe suçoir pénétrant le bois hôte jusqu'au xylème et permettant au gui de puiser l'eau et les sels minéraux nécessaires à son développement.

Bien que capable d'autotrophie au carbone par sa capacité de photosynthèse et les conditions d'exposition lumineuse généralement favorables du fait de sa position en hauteur, le gui dispose d'un faible taux d'assimilation de CO₂(7).

Des travaux ont récemment mis en évidence la capacité du gui africain à puiser une part significative de carbone hétérotrophe directement dans la plante parasitée (jusqu'à 60% du carbone constituant sa biomasse). Cette action de détournement du carbone ne serait pas continue et pourrait avoir lieu durant la période d'éclosion des bourgeons de l'hôte (ou débourrage)(7). Ces substances détournées comprennent des acides aminés ainsi que d'autres molécules organiques présentes dans la sève brute.

Le gui européen pourrait lui aussi détourner une part du carbone de la même manière et ainsi continuer à se développer normalement à l'ombre de son hôte ou de tout autre végétal avec qui il entre en compétition dans l'exposition à la lumière. Pour l'heure, les travaux de J. Tesitel 2010(7) sur le gui africain ne semblent toutefois pas pouvoir s'appliquer aux espèces de gui des régions tempérées.(8) Non transposables hors des zones arides ou semi-arides, ces résultats sur le gui africain laissent tout de même supposer une autotrophie partielle du gui au carbone (ou myxotrophie) ce qui remettrait en cause son statut héli-parasitaire(9).

1.1.3.1 Sous-espèces

Le gui présente une spécificité hôte-parasite relativement faible. On attribue au gui près de 40 espèces d'hôtes potentiels sur le territoire européen(10). En fonction des espèces parasitées, on divise le gui en trois sous-espèces. Chacune de celles-ci comportera des espèces d'hôtes plus fréquemment colonisés que d'autres (10–12):

- Le gui des feuillus : *Viscum album* ssp. *Album*
 - Majoritairement les pommiers et les peupliers ainsi que très rarement le chêne
- Le gui du sapin : *Viscum album* ssp. *Abietis*
 - Uniquement le sapin blanc en Europe
- Le gui du pin : *Viscum album* ssp. *Austriacum*
 - Majoritairement sur le pin sylvestre, le pin noir et très rarement sur l'épicéa

D'un point de vue morphologique, les différences sont peu marquées d'une sous-espèce à une autre. Leur identification est majoritairement basée sur l'arbre qui les porte.

Une sous-espèce de *Viscum album* est propre à un groupe d'hôtes spécifiques. De fait, un ensemble de sorbiers infectés par le gui ne représente alors aucun danger pour ce qui est des pins alentours et inversement.

Il est à noter qu'il est possible, au moyen d'infestations artificielles, de permettre le développement d'une sous-espèce de gui sur un hôte nativement incompatible. Il a ainsi pu être possible de créer des hôtes artificiels communs par intervention humaine, à l'exemple du saule marsault (*Salix caprae* L.), pouvant porter à la fois le gui du pin (*Viscum album* ssp. *austriacum*) et celui des feuillus (*Viscum album* ssp. *album*). (10)

Un unique hôte commun naturel a toutefois été découvert. Il s'agit du genêt cendré (*Genista cinerea* [Vill.] DC.) colonisé à la fois par le gui du pin et par le gui des feuillus. (10)

Le tableau ci-dessous constitue une liste (non exhaustive) des hôtes de *Viscum album* et les classe en trois groupes : les espèces fréquemment colonisées, les espèces rarement colonisées et les espèces très rarement colonisées.

Tableau I Sous espèces et hôtes potentiels (11)

Sous-espèces (relatives au type d'hôte) du gui	Espèces fréquemment colonisées	Espèces rarement colonisées	Espèces très rarement colonisées
Gui du sapin <i>Viscum album</i> ssp. <i>abietis</i>	Sapin blanc (<i>Abies alba</i> Mill)		
Gui du pin <i>Viscum album</i> ssp. <i>austriacum</i>	Pin sylvestre (<i>Pinus sylvestris</i> L.) Pin noir (<i>Pinus nigra</i> Arnold) Pin à crochet (<i>Pinus mugo</i> ssp. <i>uncinata</i> (DC.) Domin)		Epicéa (<i>Picea abies</i> (L.) Karst.)
Gui des feuillus <i>Viscum album</i> ssp. <i>album</i>	Tilleul (<i>Tilia</i> spp.) Saule (<i>Salix</i> spp.) Peuplier (<i>Populus</i> spp.) Sorbier (<i>Sorbus</i> spp.) Epine (<i>Crataegus</i> spp.) Robinier (<i>Robinia pseudoacacia</i> L.) Erable (<i>Acer</i> spp.) Bouleau (<i>Betula</i> spp.) Pommier (<i>Malus</i> spp.)	Chêne rouge d'Amérique (<i>Quercus rubra</i> L.) Aune (<i>Alnus</i> spp.) Noisetier (<i>Corylus avellana</i> L.) Charme commun (<i>Carpinus betulus</i> L.) Charme houblon (<i>Ostrya carpinifolia</i> scop.) Noyer (<i>juglans</i> spp.) Micocoulier (<i>Celtis</i> spp.) Poirier (<i>Pyrus communis</i> L.) Néflier (<i>Mespilus germanica</i> L.) Amélanchier (<i>Amelanchier</i> spp.) Marronnier (<i>Aesculus hippocastanum</i> L.)	Châtaignier (<i>Castanea sativa</i> Mill.) Chêne (<i>Quercus</i> spp.) Orme (<i>Ulmus</i> spp.) Frêne (<i>Fraxinus</i> spp.)

I.1.4 Appareil végétatif

I.1.4.1 Suçoir

Les baies du gui sont déposées sur l'écorce des arbres par les oiseaux et y restent accrochées plusieurs mois grâce à la chaire gluante du fruit appelée viscine. Les graines vont germer au début du printemps. Un appendice cylindrique appelé hypocotyle apparaît. Celui-ci se renfle à son extrémité et entame doucement, sur un processus de plusieurs semaines, une croissance courbe en direction de l'écorce (A). Particularité notable puisqu'il s'agit ici d'un phototropisme négatif à la différence de la majorité des végétaux chez qui la jeune pousse s'échappe de la graine en se dirigeant naturellement vers la lumière (9,13).

Le renflement de l'hypocotyle est maintenant en contact avec l'écorce de l'hôte (B) et se transforme progressivement en un léger cône appelé disque de fixation (C). De nombreuses cellules méristématiques vont proliférer à l'extrémité du cône et permettre en se multipliant d'exercer une pression mécanique sur les tissus. Le disque de fixation devient alors un cône franc et prend le nom de cône de pénétration. Celui-ci est capable à son extrémité d'assurer la libération d'enzymes hydrolytiques facilitant la pénétration (D). (9,13)

Les différents stades d'adhésion évoqués ci-dessus sont illustrés par la *Figure 1* Mode de fixation et pénétration.

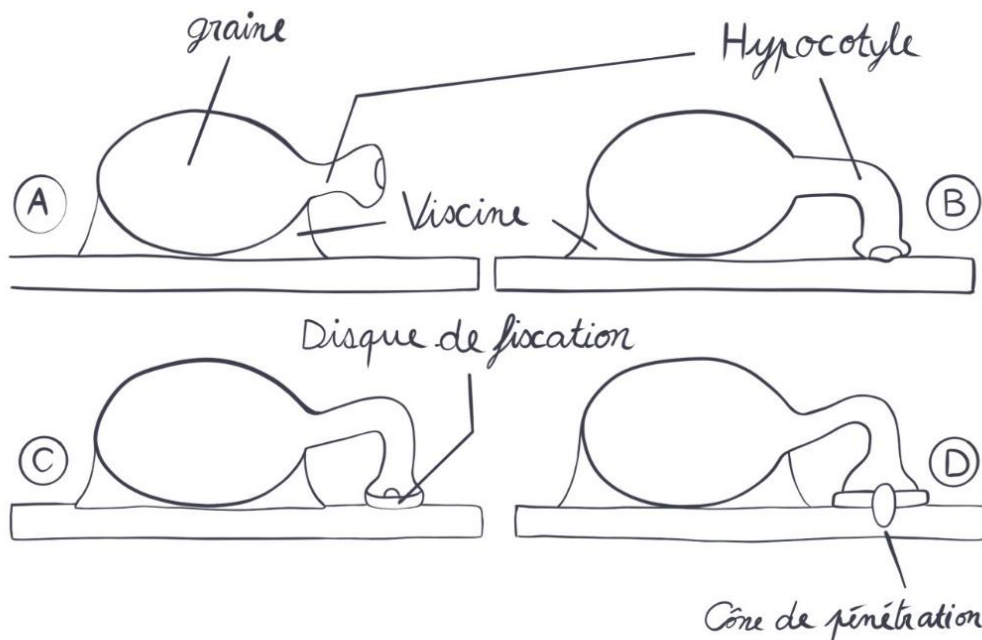


Figure 1 Mode de fixation et pénétration

La Figure 2 permet d'observer la graine fixée à la branche hôte par l'hypocotyle.

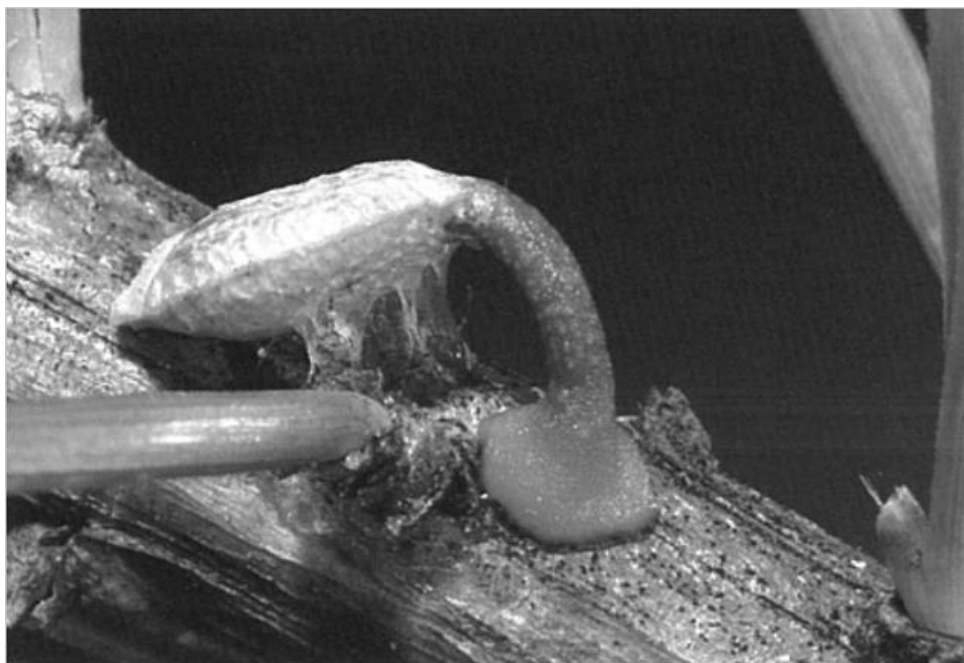


Figure 2 Graines de gui germant sur Pin. Phytopathologie/FNP(10)

Le cône de pénétration est à ce stade un suçoir primaire qui à son tour produit plusieurs cordons corticaux pénétrant plus largement dans l'écorce pour ensuite eux même produire de nombreux suçoirs secondaires.

Ces différents suçoirs, primaires et secondaires finissent par atteindre le xylème secondaire pour y puiser eau et sels minéraux. Le xylème ainsi pompé est amené directement au gui via le suçoir primaire, le suçoir secondaire et les cordons corticaux. Ce réseau de pompage est appelé appareil haustorial. (9,13)

L'appareil haustorial ou haustorium croît en suivant la croissance en épaisseur de la branche parasitée. Les suçoirs vont ainsi rester en contact avec les nouvelles couches fonctionnelles de bois successives qui s'élaborent chaque année et remplacent les précédentes à partir du cambium(9).

Les cordons corticaux se développent horizontalement et verticalement par rapport à l'axe de la branche hôte et adoptent une organisation semblable à un filet dans l'écorce. Chaque année, deux à trois suçoirs secondaires naissent des cordons corticaux.(10)



Figure 3 Coupe transversale d'une branche infectée à l'âge de 5 ans (visible par la flèche). Phytopathologie/FNP(10)

A la mort du gui il est possible d'observer des espaces vides laissés dans le bois hôte par ses suçoirs (Figure 44)(10).

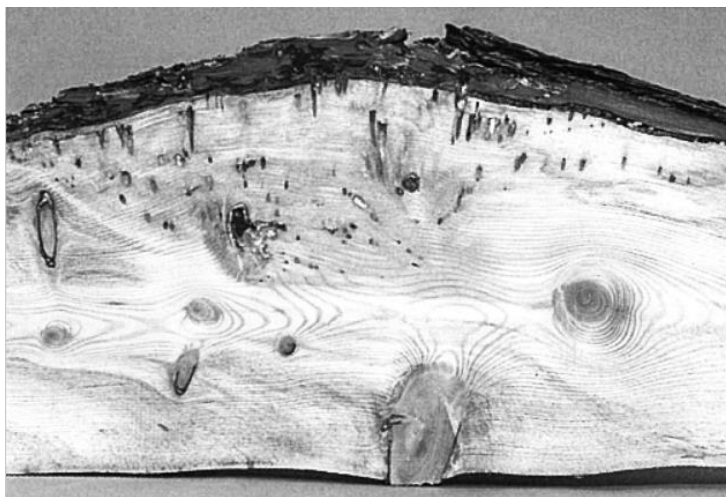


Figure 4 Coupe longitudinale d'un troc hôte après la mort de *Viscum album*. Phytopathologie/FNP (10)

En plus de permettre au gui de puiser l'eau et les sels minéraux nécessaires à son développement, les suçoirs secondaires jouent également un rôle dans la survie de l'individu.

Il est en effet possible d'observer, après la perte d'une pousse primaire, l'apparition et le développement de pousses supplémentaires, dites adventives à partir des suçoirs primaires et secondaires. Il s'agit ici d'une propagation de *Viscum album* dictée par les conditions du milieu et non par une seconde infection. (10)

L'organisation de l'haustorium et son développement sont illustrés ci-dessous par la Figure 5.

- a. Gui
- b. Branche hôte
- c. Cambium
- d. Demi-coupe hôte
- e. Sugoir secondaire
- f. Cordon cortical
- g. Nouvelle plantule
- h. Demi-coupe gui
- i. Sugoir primaire

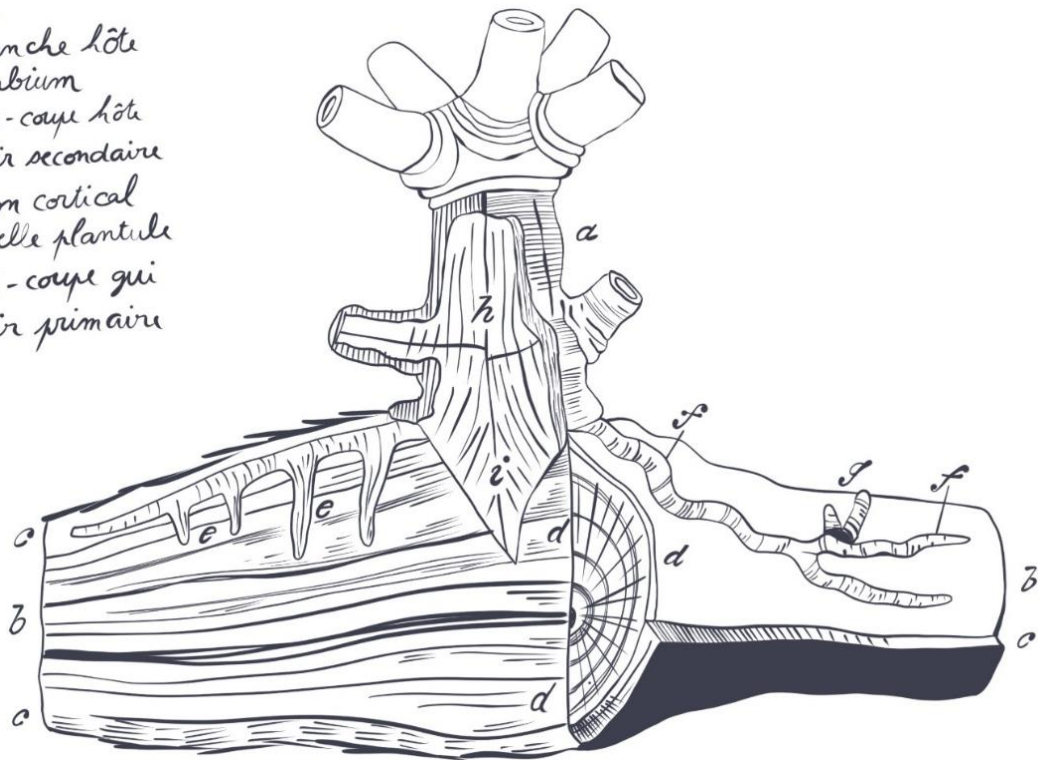


Figure 5 Coupe longitudinale d'une branche hôte parasitée

1.1.4.2 Rameaux

Les rameaux sont flexibles, dichotomes et verticillés (Figure 6) (8,13).

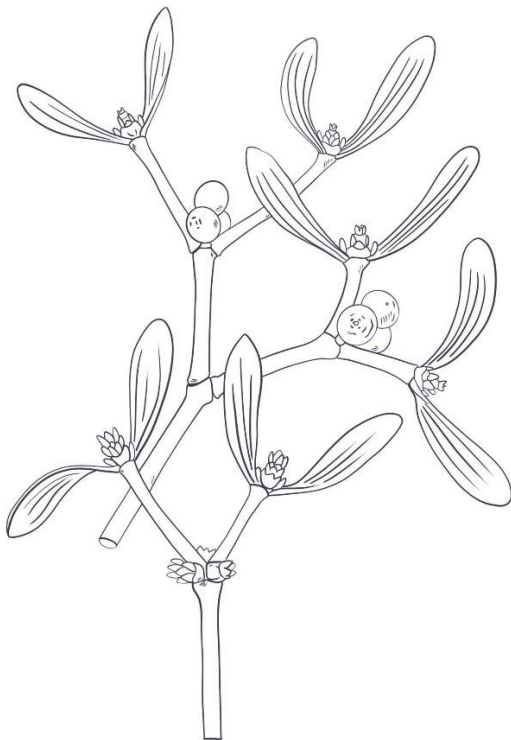


Figure 6 Rameaux de gui

I.1.4.3 Tige

Les tiges sont vertes et arrondies, striées longitudinalement et d'un gabarit de 2 à 5 mm d'épaisseur. Elles se divisent graduellement jusqu'au sommet de la plante. (8,9,13)

I.1.4.4 Feuilles

Les feuilles du gui sont toujours vertes. Elles sont opposées, entières et persistantes. Elles ont une forme lancéolée en se rétrécissant graduellement en direction de la base sans pour autant comporter de pétiole. Elles sont épaisses, coriaces et possèdent un limbe de 3 à 6 nervures grossièrement parallèles. Leur gabarit varie de 2 à 6 cm pour la longueur et de 1 à 2 cm pour la largeur (Figure 7). Ces feuilles tombent généralement après deux années d'existence. (10,13,14)

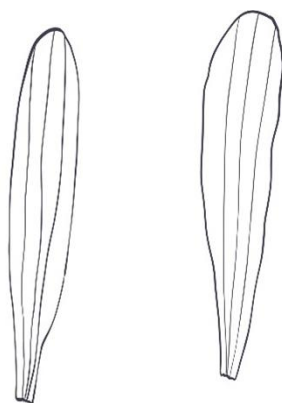


Figure 7 Feuilles de gui

I.1.5 Appareil reproducteur

I.1.5.1 Fleurs

Viscum album commence à fleurir dès sa cinquième année. Ses fleurs sont peu apparentes et d'un vert jaunâtre, toutes localisées au niveau des nœuds. Elles apparaissent de février à avril.(15)

Chez le gui, les fleurs mâles et femelles sont portées par des rameaux différents. Ceux-ci peuvent être sur le même arbre ou sur un hôte distinct. On nomme cette caractéristique la diocée. Les fleurs de gui sont donc dites dioïques. (9,13,14)

Les fleurs mâles et femelles ont une structure et une allure distincte comme illustré par les figures suivantes (Figure 8, Figure 9).

Les fleurs mâles disposent de quatre tépales comportant chacun une étamine. Cette étamine a la particularité de ne pas avoir de filet mais uniquement une anthère percée de pores qui évacuent le pollen.(9)

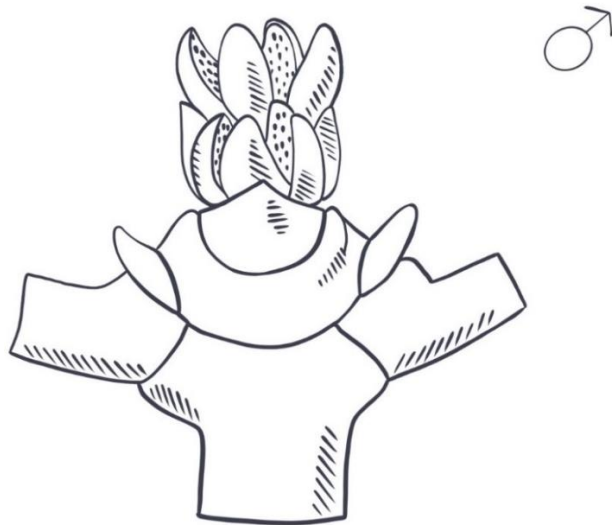


Figure 8 Gui, fleur mâle

Les fleurs femelles se composent de deux carpelles soudés formant un ovaire infère au sommet duquel se trouve quatre tépales.(9)

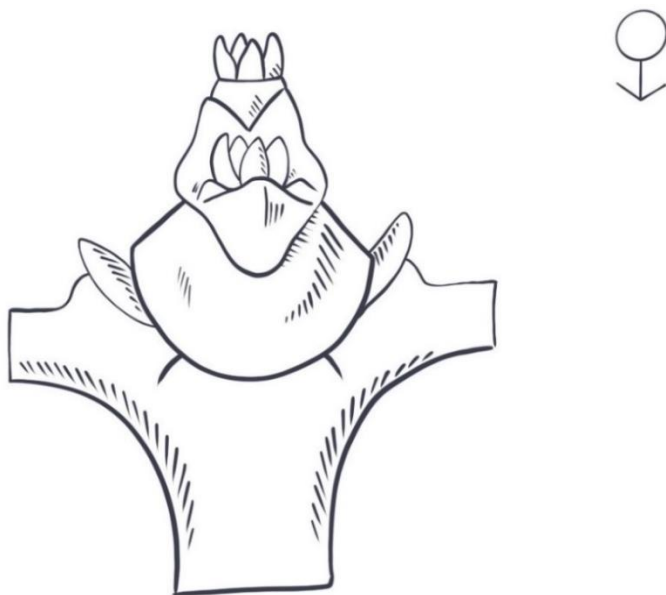


Figure 9 Gui, fleur femelle

A noter qu'il existe des touffes de gui d'apparence monoïque. Dans un bulletin de la Société Royale de Botanique de Belgique (1909), le Dr H. Lonay précise que le gui est capable de se parasiter lui-même et donner ainsi lieu à des combinaisons de plantes de sexes différents.(16)

1.1.5.2 Fruits

Les fruits sont des baies de couleur d'abord verte en été puis blanche voire translucide à partir de décembre. Les baies portent à leur sommet 5 petites marques noires. Il s'agit de cicatrices laissées par les quatre tépales et le stigmate central. Les fruits apparaissent généralement au début de la cinquième année de vie de l'individu(17). Ceux-ci sont illustrés par la figure ci-dessous.



Figure 10 Baies de gui

A la pression d'une baie, on remarque une chaire abondante et gluante au centre de laquelle se loge une graine de couleur verte.

La baie comporte plusieurs parties : (9)

- Un épicarpe correspondant à la fine enveloppe translucide externe
- Un mésocarpe visqueux et collant : la viscine
- Un endocarpe localisé sur le pourtour de la graine
- Une graine constituée de deux à quatre embryons entourés d'un albumen

1.1.6 Dissémination et habit

Pour peu que nous soyons habitués à voyager, il n'échappera à personne d'observer, en fonction de la localisation, une disparité considérable quant au nombre et espèces d'arbres parasités.

Retrouvé abondamment sur différents hôtes d'un territoire donné, le gui ne parasite pas pour autant ces mêmes hôtes sur une localité différente.

Cette spécificité de distribution non uniforme s'explique par plusieurs facteurs (11,18)

- Les modalités particulières de dissémination des graines
- Les facteurs climatiques tels que la disponibilité en eau, la chaleur et la lumière nécessaires à son développement
- Les caractéristiques génétiques et biologiques des populations hôtes

1.1.6.1 Mode de dissémination

Il est nécessaire qu'une graine se retrouve déposée sur une nouvelle branche pour pouvoir prétendre infester un nouvel hôte. Les oiseaux frugivores jouent pour ça un rôle essentiel. D. Busti (2011) en cite deux sur le sol français (11,18)

- La grive draine (*Turdus viscivorus*)
- La Fauvette à tête noire (*Sylvia atricapilla*)

La grive consomme 7 à 8 baies entières et digère la pulpe du gui avant d'expulser la graine et sa viscine par ses déjections. Cette expulsion peut se produire en plein vol ou lors d'une pause sur une nouvelle branche. Cette modalité de dissémination au travers du tube digestif des animaux est appelée endozoochorie et est connue depuis l'antiquité. Un proverbe latin disait en effet « *malum sibi avem cacare* »(11,19) signifiant approximativement « l'oiseau défèque son propre malheur ». Cette phrase renvoyait à l'utilisation des baies dans la fabrication d'une glue destinée à capturer les oiseaux.

Contrairement à la grive, la fauvette n'est pas capable d'avaler la baie. Elle préfère s'en saisir puis consommer sa pulpe sucrée un peu plus loin sur une nouvelle branche.

L'endozoochorie n'est nécessaire à la germination, la grive permet donc elle aussi à de nouvelles graines, solidement fixées par la viscine, d'entamer au printemps suivant leur germination. (11,18)



Illustration 1 Fauvette à tête noire

Une étude réalisée par J. Rawsthorn et al. (2010) sur la dissémination d'une espèce de gui australien (*Amyema quandang*) par le méliophage à bavette endozoochore (*Acanthagenys ruficularis*) a mesuré le temps de voyage des graines au travers du tube digestif de cet oiseau. Les résultats varient de 20 min à 90 min avec une moyenne de 35 min(11,20). Les auteurs ont combiné les résultats obtenus au mouvement des oiseaux enregistrés via radiotélémétrie² et concluent à une distance de dissémination pouvant s'étendre jusqu'à 700 m du lieu de consommation.

La dissémination du gui nécessite donc qu'une graine encore intacte et toujours pourvue de viscine se voit déposée sur un nouvel hôte.

Toutefois, bien que permise par certains oiseaux, la propagation du gui peut également être freinée par d'autres.

En effet, si la grive draine et la fauvette à tête noire se contentent de libérer la graine d'une partie de sa pulpe, d'autres volatiles, comme la mésange bleue (*Parus caeruleus*) consomment uniquement les embryons semés par les deux premières oiseaux, limitant alors la propagation de *Viscum album*(11,17,18).

Tableau II Liste non exhaustive d'oiseaux s'alimentant de gui (10)

Oiseaux vecteurs de graines du gui	Oiseaux destructeurs de graines du gui
Grive graine (<i>Turdus viscivorus</i>)	Mésange bleue (<i>Parus caeruleus</i>)
Fauvette à tête noire (<i>Sylvia atricapilla</i>)	Mésange noire (<i>Parus ater</i>)
Grive litorne (<i>Turdus pilaris</i>)	Mésange nonnette (<i>Parus palustris</i>)
Jaseur boréal (<i>Bombycilla garrulus</i>)	Sitelle torchepot (<i>Sitta europaea</i>)

Ces différents comportements peuvent expliquer la répartition et l'expansion géographique du gui. *Viscum album* est tributaire des habitudes et préférences des oiseaux. Ceux-là préfèrent en effet visiter des arbres accessibles. On observe alors très généralement des infestations d'arbres isolés, qu'ils soient simplement solitaires, en lisière ou largement espacés, là où l'intérieur des forêts n'est que très rarement concerné.



Figure 11 Rangée de peupliers gûités en bord de fleuve. P. Lawrenz/FNP (10)

² Procédé permettant la mesure de distance séparant un point d'un émetteur au moyen d'ondes radio.

I.1.6.2 Cycle de vie

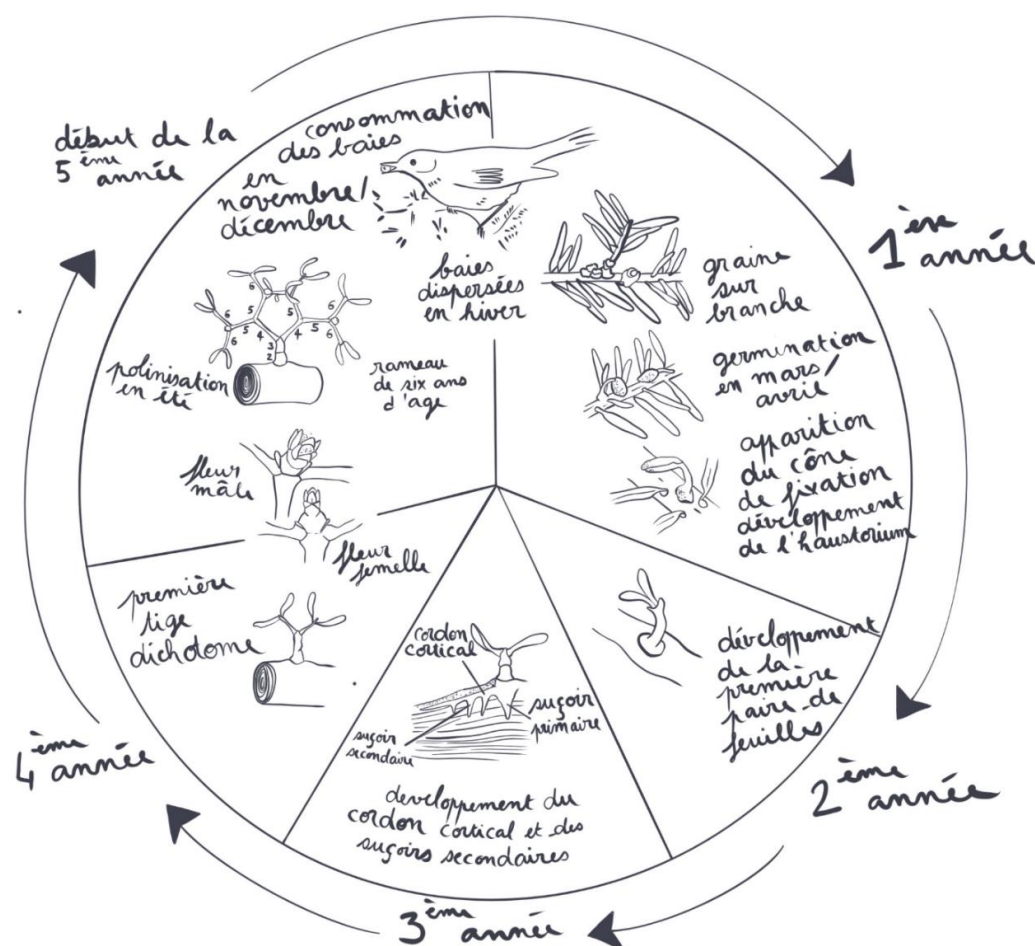


Figure 12 Cycle de vie du gui

L'apparition d'un nouvel individu de gui commence avec les oiseaux. La Figure 12 reprend le cycle de développement d'un nouvel individu de gui.

Cinq années sont nécessaires pour qu'une graine nouvellement déposée sur une branche puisse à son tour devenir une plante capable de produire les fruits qui seront prélevés par les oiseaux.

- **Première année** : Une graine est déposée sur une branche et y reste solidement attachée grâce à sa viscine avant d'entamer sa germination en mars-avril. Le disque ou cône de fixation apparaît et débute alors la pénétration de l'hôte et le développement d'un haustorium primaire jusqu'en mai.
- **Deuxième année** : La première paire de feuilles apparaît, à ce stade l'appareil haustorial a atteint le cambium hôte. L'haustorium primaire continue sa croissance et développe des haustorium secondaires et des brins corticaux.
- **Troisième année** : Apparition des premières tiges dichotomes. Une nouvelle génération poussera alors chaque année. Les premières fleurs apparaissent au nœud et fleurissent de février à avril. La pollinisation est assurée par les insectes au cours de l'été.
- **Quatrième année** : Apparition d'une nouvelle génération de tiges dichotomes.
- **Cinquième année** : Apparition des fruits. Les oiseaux les consommeront en novembre et décembre avant de les déposer sur un nouvel hôte.

1.1.6.3 Habitat

D'abord apparu sur le continent africain durant l'écocène, le genre *Viscum* se retrouve dans de très nombreux écosystèmes à travers l'Asie, les zones tempérées d'Europe et d'Afrique ainsi que l'Australie. (12)

L'espèce *viscum album* est en France présente sur la quasi-totalité du territoire à l'exception du littoral méditerranéen et du territoire breton.(5,13)



Figure 13 *Viscum album*, données de présence actuelle et historique (5)

Toutefois, comme vu plus haut, la distribution des différentes sous-espèces de gui est limitée à différentes zones géographiques.

La distribution du gui sur le sapin pectiné en France est ainsi limitée aux régions du Sud et de l'Est du territoire.

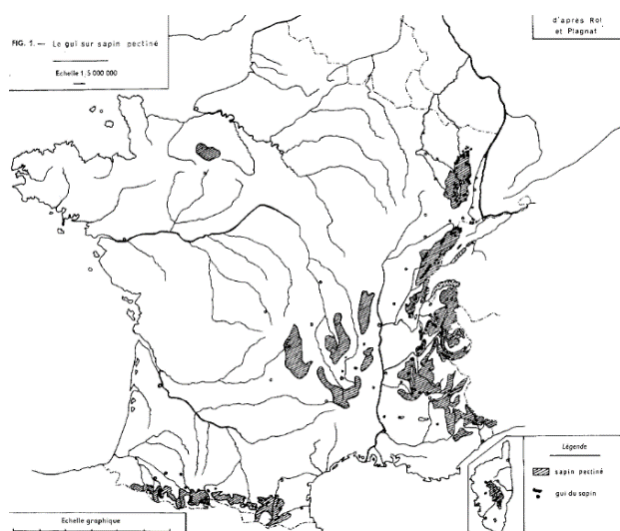


Figure 14 distribution du gui sur le sapin pectiné en France (21)

I.1.7 Culture

La culture du gui par l'homme est réalisée de façon ciblée sur des arbres hôtes sélectionnés. Des graines libérées de leur pulpe sont ainsi déposées par les exploitants dans les premières années.

Une fois les touffes de gui assez fournies en baies, la dissémination est permise naturellement par les oiseaux jusqu'à être totalement autonome (22). Actuellement la production de gui concerne presque uniquement son emploi thérapeutique.

I.2 Composition chimique

Les informations suivantes ont pu être obtenues au moyen de plusieurs ouvrages. (23–25).

I.2.1 Les acides

- **Acides gras** (C12 – C22)
 - Acide oléique à 80%
 - Acide gentisique
 - Acide palmitique
 - Acide myristique
- **Acides phénoliques** (26,27)
 - Acide caféique
 - Acide para-coumarique
 - Acide gentisique
 - Acide para-hydroxybenzoïque
 - Acide para-hydroxyphénylacétique
 - Acide protocatéchique
 - Acide vanillique
 - Acide chlorogénique
- **Autres acides** (26,28)
 - Acide Anisique
 - Acide quinique
 - Acide shikimique

L'arbre hôte a une influence particulière sur la composition moléculaire de *Viscum album*. C'est notamment le cas pour sa teneur en acides phénoliques et phénylpropanoïdes. Le gui poussant sur le sorbier des oiseaux (*Sorbus aucuparia*) possède alors une forte teneur en acide salicylique, quand le gui du pommier domestique (*Malus domestica*) est lui riche en acide rosmarinique. Le gui du frêne commun (*Fraxinus excelsior*) est le plus riche en acides phénoliques et flavonoïdes totaux(29).

I.2.2 Les amines

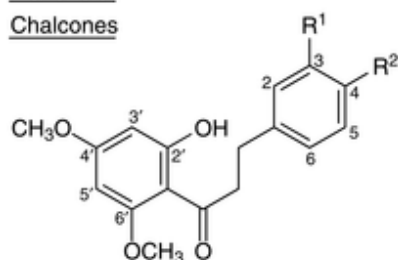
A été mis en évidence la présence de plusieurs composés amines dont notamment : tyramine, choline, histamine, acétylcholine, β -phényléthylamine et propionylcholine. (30,31)

I.2.3 Les flavonoïdes

Surtout des hétérosides de l'isorhamnétol ainsi que du ramnazol (23,28). On distingue deux groupes de flavonoïdes présents chez *Viscum album* : les flavones et les chalcones. Ils se caractérisent par une forme glycosidique et des radicaux méthoxyles (CH_3O -). Leur formule est représentée dans la figure ci-dessous(29).

Flavonoids

Chalcones



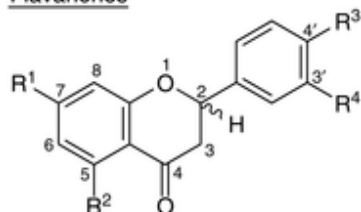
2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone-4-O-glucoside

2'-hydroxy-3,4',6'-trimethoxychalcone-4-O-glucoside

2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone-4-O-
(apiosyl 1 $\rightarrow$ 2)-glucose

R^1	R^2
H	glc
OCH_3	glc
H	ap-glc

Flavanones



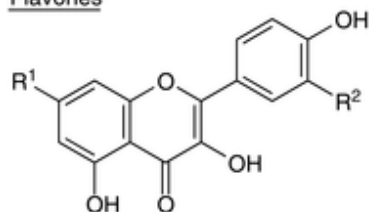
5,7-dimethoxyflavanone-4'-O-glucoside

3',5,7-trimethoxyflavanone-4'-O-glucoside

homoeriodictyol

R^1	R^2	R^3	R^4
OCH_3	OCH_3	glc	H
OCH_3	OCH_3	glc	OCl
OH	OH	OH	OC

Flavones



	R^1	R^2
quercetin	OH	OH
isorhamnetin	OH	OCH_3
rhamnazin	OCH_3	OCH_3

glc = glucosyl, ap = apiosyl

Figure 15 Flavonoïdes du gui (32)

I.2.4 Les lectines

Les lectines sont des glycoprotéines hétérodimériques dont le poids moléculaire est compris entre 55 kDa et 63 kDa (24). Elles appartiennent à un groupe de protéines d'inactivation des ribosomes (RIP-2) inhibant la synthèse protéique. Les lectines du gui sont composées de deux sous unités distinctes, une chaîne A et une chaîne B. Les chaînes se séparent lors de la pénétration cellulaire. La chaîne B (34 kDa) permet la liaison au galactose induisant une apoptose tandis que la chaîne A (29 kDa) cytotoxique inactive les sous unités ribosomiques 60S par un clivage N-glycosidique (30,33,34).

Parmi les nombreuses lectines présentes dans le gui, trois lectines principales ont été isolées et dénommées Mistletoe Lectins : ML-I, ML-II et ML-III.

- ML-I (ou viscumine) dispose de la concentration la plus élevée ainsi que du spectre de cibles le plus important. Elle présente une large gamme d'affinités pour les résidus galactopyranosyles via une liaison α / β .
- ML-II se lie préférentiellement au D-galactose et au N-acétyl-D-galactosamine.
- ML-III se fixe uniquement au N-acétyl-D-galactosamine(28).

Uwe Pfüller via Chemical constituents of European mistletoe (2000)(24) présente les rendements des principales lectines du gui par 100g de poids sec de feuilles et de tiges. Ainsi pour ML-I on obtient 3 à 170 mg / 100g, 0,1 à 35 mg pour ML-II et 0 à 67 mg pour ML-III.

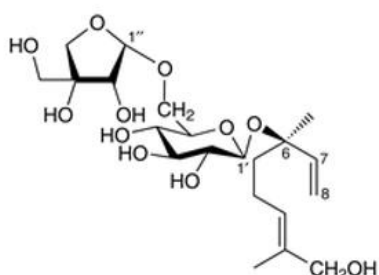
Une quatrième lectine se liant spécifiquement à la chitine a de plus été mise en évidence et dénommée VisalbcBA. C'est un homodimère à deux sous unités identiques (10,8 kDa). VisalbcBA diffère des trois premières lectines se liant au galactose N-acétylgalactosamine en ayant une spécificité aux oligomères de N-acétylglucosamine et, bien que moins toxique que les lectines ML-I,II,III elle présente également des propriétés cytotoxiques.(35)

I.2.5 Les Terpénoïdes

Plusieurs terpénoïdes ou isoprénoïdes ont été isolés des feuilles et des tiges. On liste ainsi des phytostérols notamment le β -sitostérol, le sitgmastérol, l'acide bétulinique, l'oléandrine et l'acide oléanolique (23,26).

Un glucoside monoterpénique acyclique a également été isolé des feuilles et des tiges : 2,6-diméthyl-octa-2,7-diène-1,6-diol-6-O-[6'- β -D-apiofuranosyl]- β -D-glucopyranoside. Ce composé semble propre au gui (Figure 16Figure 16). (36)

Terpenoids



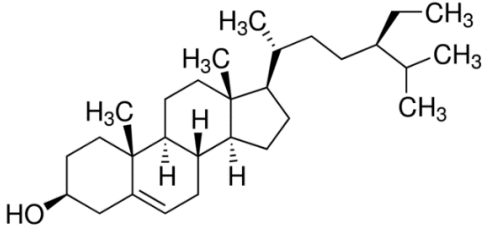
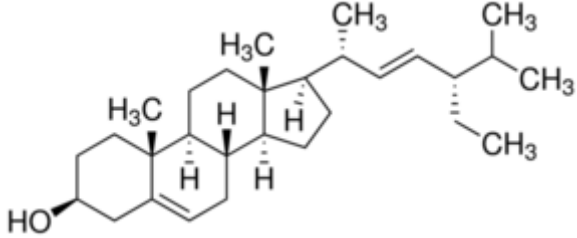
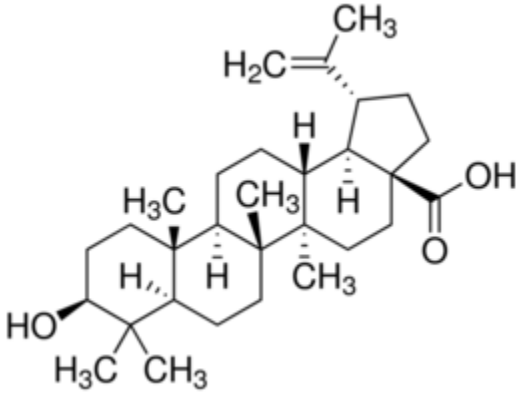
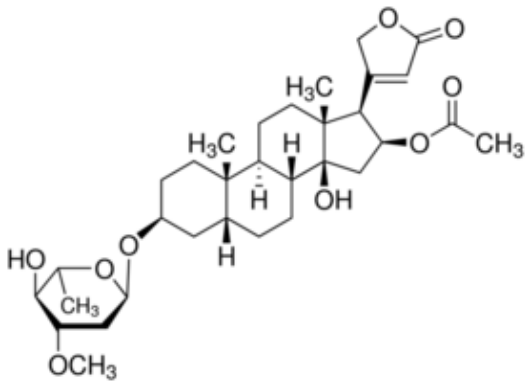
2,6-dimethylocta-2,7-diène-1,6-diol-6-O-(6'- β -D-apiofuranosyl)- β -D-glucopyranoside

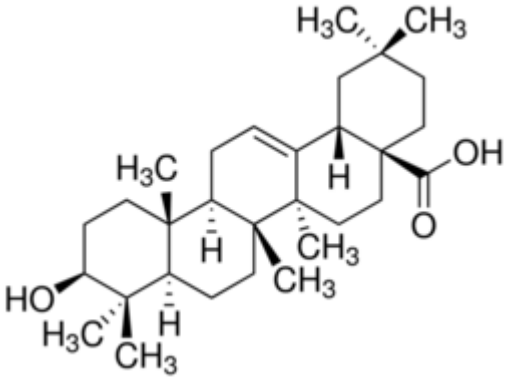
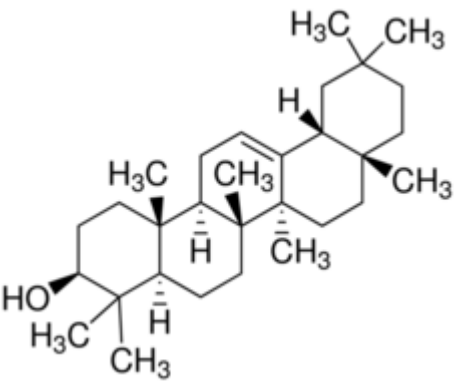
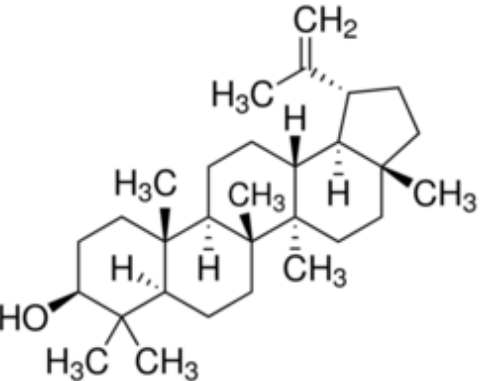
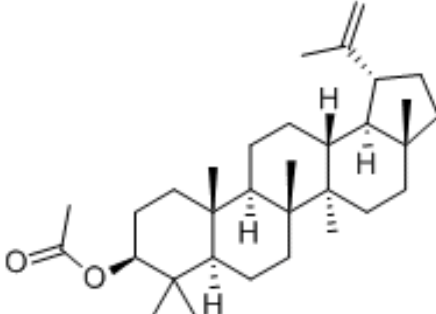
Figure 16 Nouveau terpénoïde isolé chez *viscum album* (36)

A noter que les triterpènes sont difficilement solubles dans l'eau. Une extraction au phosphate de sodium à pH 7,3 a donc permis de mettre en évidence la présence d'autres composés à savoir la β -amyrine, le lupéol et l'acétate de lupéol.(29)

Le tableau ci-dessous reprend les différents terpénoïdes ayant pu être isolés chez *Viscum album*.

Tableau III Principaux terpénoïdes du gui (37)

Composés	Formule empirique	Formule développée
β -sitostérol	$C_{29}H_{50}O$	
Sitgmastérol	$C_{29}H_{48}O$	
Acide bétulinique	$C_{30}H_{48}O_3$	
Oléandrine	$C_{32}H_{48}O_9$	

Acide oléanolique	$C_{30}H_{48}O_3$	
β -amyrine	$C_{30}H_{50}O$	
Lupéol	$C_{30}H_{50}O$	
Acétate de lupéol	$C_{32}H_{52}O_2$	

I.2.6 Les viscotoxines

Les viscotoxines sont des polypeptides amphiphiles basiques riches en cystéines et composées de 46 acides aminés ainsi que de trois liaisons disulfures stabilisant la conformation moléculaire. Les viscotoxines appartiennent à la famille des α - et β - thionines.(24) On compte chez le gui plusieurs espèces de viscotoxines respectivement A2, A3 et B.

I.2.7 Les alcaloïdes

Bien que non naturellement présents chez le gui, il a été suggéré que des alcaloïdes puissent être absorbés par un parasite depuis la plante hôte. Il a ainsi pu être possible d'isoler des molécules de nicotine à partir de matière sèche de feuilles et tiges de gui ayant parasité des arbustes de Solanacées (38).

I.2.8 Autres constituants

I.2.8.1 Lignanes

On y retrouve l'eleuthéroside E (syringaresinol 4,4'-O-diglucoside) (Figure 17) (24)

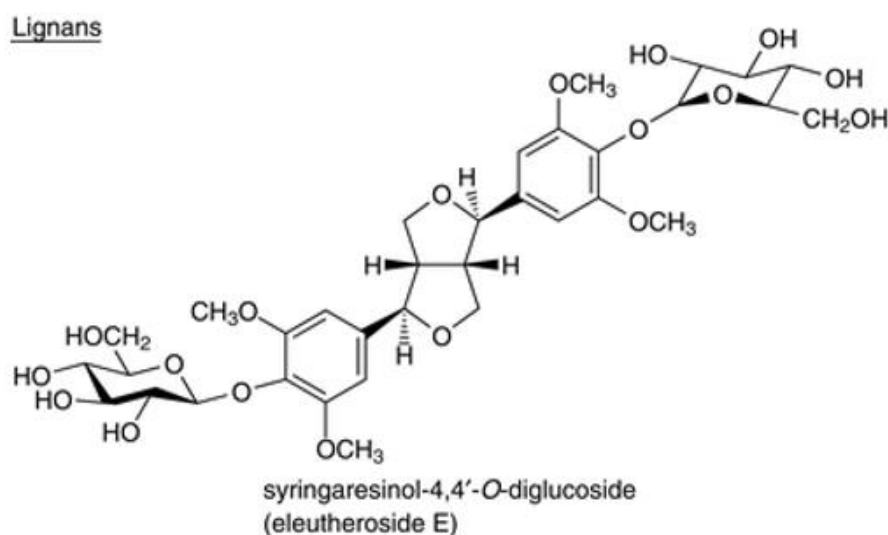


Figure 17 Eleuthéroside E (32)

I.2.8.2 Phenylpropanes

Des phenylpropanes ont également été isolés : syringin (syringenin-4'-O-glucoside) et syringoside (syringenin-4'-O-apiosyl-1→2-glucoside) (Figure 18) (24)

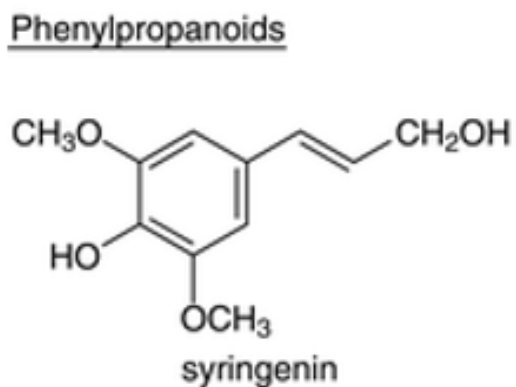


Figure 18 Syringine (32)

1.2.8.3 Polyalcool

Sont présentes plusieurs molécules possédant au moins deux groupes alcools : mannitol, pinitol, quebrachitol et viscumitol. (24)

1.3 Identification macroscopique

A l'état sec, les fragments de feuilles sont coriaces et ridés. L'observation d'inflorescences coniques est caractéristique de la drogue coupée.

A l'examen macroscopique il est possible d'observer de nombreux stomates paracytiques relativement grands ainsi que de nombreux macles d'oxalate de calcium nettement délimités par un halo gris(8).

1.4 Toxicologie

1.4.1 Principales toxines

Parmi les différents composants du gui, deux groupes de molécules peuvent être responsables de sa toxicité :

- Des Glycoprotéines : Les lectines : ML-I, ML-II, ML-II et VisalbCBA
- Des toxines dites viscotoxines : A2, A3 et B

1.4.2 Parties toxiques

Bien que les viscotoxines et les lectines soient présentes dans la totalité des parties aériennes du gui(39), leur concentration varie en fonction des organes de la plante. Les feuilles, notamment les plus jeunes et les tiges sont plus toxiques que les baies (40,41). La toxicité serait plus ou moins importante en fonction de l'hôte. Les sous espèces des érables, noyers, robiniers, peupliers et tilleuls ont été rapportées potentiellement plus toxiques que les variétés poussant sur les bouleaux, poiriers, pommiers et sapins (40).

1.4.3 Risques et facteurs d'intoxications

Du fait de son emploi très majoritairement consacré aux fêtes de fin d'année, c'est à nouvel an et à Noël que la plupart des intoxications au gui sont constatées. La voie d'exposition est alors majoritairement orale, les baies étant ingérées par les jeunes enfants ou les animaux (40,41). Les intoxications animales en extérieur ont quant à elles généralement pour origine le lieu d'élevage avec un gui se développant à une hauteur relativement faible et pouvant donc être ingéré. La présence d'arbres couchés porteurs du parasite augmente bien entendu considérablement le risque.(42)

I.4.4 Mode d'action

Les lectines du gui et particulièrement ML-I présentent des propriétés cytotoxiques(43,44) et hémagglutinantes (44).

Les viscotoxines se fixant au niveau des membranes cellulaires entameraient un décrochage du calcium de son site membranaire, ceci aboutirait à une dépolarisation musculaire. Ce mécanisme se produirait majoritairement au niveau cardiaque et vasculaire(40).

Les viscotoxines diminuent la force contractile du cœur et entraîne une bradycardie ainsi qu'une baisse de la pression artérielle(45).

I.4.5 Chez l'homme

I.4.5.1 Signes cliniques

I.4.5.1.1 Ingestion

L'intoxication par le gui chez l'homme se traduit par un syndrome digestif comprenant des nausées, vomissements et diarrhées pouvant conduire à une déshydratation et à des troubles hydroélectrolytiques. Ce syndrome digestif favoriserait l'apparition de troubles cardiovasculaires avec tachycardie potentiellement suivie d'une hypotension artérielle voire d'un collapsus, la déshydratation pouvant aboutir à un choc hypovolémique(40).

Une toxicité hépatique est évoquée après une ingestion à haute dose de *Viscum album* (40,46,47).

D'après Cooper et al. *Poisonous plants in Britain and their effects on animals* (1984), après avoir mangé des baies de gui retrouvées dans son estomac, un enfant aurait présenté les symptômes suivants : bradycardie, mydriase, dyspnée, hallucinations et coma (40,48).

Le centre antipoison de Marseille détaille un groupe de 9 enfants ayant consommé des baies (40):

- 6 n'ont présenté aucun symptôme
- 1 ayant ingéré 2 fruits : vomissements, diarrhée. Evolution favorable en 48h
- 1 ayant ingéré 3 fruits : vomissements, diarrhée, asthénie, hyperthermie. Evolution favorable en 48h
- 1 ayant ingéré plusieurs fruits dont la quantité est indéterminée : vomissements et collapsus ayant nécessité une hospitalisation.

I.4.5.1.2 Toxicité cutanée

Des dermatoses allergiques ont été décrites. (40)

1.4.5.2 Traitement

Le traitement prend en considération, en plus de la symptomatologie, les quantités de plantes ingérées si celle-ci sont connues.

En dessous de 5 baies consommées une prise en charge à domicile par une hydratation abondante et une administration de charbon actif est habituellement suffisante, les symptômes étant dans ce cas majoritairement d'ordre digestif.

Pour une quantité ingérée supérieur à 5 baies une évacuation gastrique par un agent émétique peut être utilisée dans l'heure suivant l'ingestion. Un lavage gastrique peut être nécessaire.

Chez le jeune enfant, une surveillance hospitalière de 24h est nécessaire afin de prévenir les troubles hydroélectrolytiques potentiels.

L'hospitalisation est essentielle en cas d'absorption massive, de symptomatologie digestive importante ou de signes cliniques associés(40).

1.4.5.3 Pronostic

L'évolution de l'intoxication dépend des quantités ingérées. En fonction du nombre de baies / feuilles consommées, le syndrome digestif évolue progressivement vers une normalisation des symptômes en moins de 48h ou peut se compliquer et entraîner des troubles cardio-vasculaires à type de collapsus pouvant être mortels, notamment chez le jeune enfant(40).

1.4.6 Chez l'animal

1.4.6.1 Ruminants

1.4.6.1.1 Signes cliniques

Le centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV) rapporte 64 appels reçus en 2009 concernant l'intoxication par *Viscum album* de ruminants. Les signes cliniques associés sont d'ordre (49) :

- Digestif : colique, diarrhée profuse
- Cardio-respiratoire : bradycardie, dyspnée
- Neuro-musculaire : mydriase, ataxie, hyperesthésie, opisthotonos, coma
- Urinaires : polyurie

1.4.6.1.2 Traitement

Traitement symptomatique uniquement (49):

- Pansement digestif
- Purgatif salin : sulfate de sodium
- Charbon activé
- Analeptiques cardio-respiratoires : Doxapram, caféine
- Atropine si bradycardie

I.4.6.1.3 Pronostic

Le pronostique dépend de la quantité ingérée(49).

I.4.6.2 Equidés

I.4.6.2.1 Signes cliniques

On retrouve ici trois groupes d'atteintes(42) :

- Digestive : Colique, stomatite, gastrite, diarrhée
- Neuro-musculaire : Mydriase ou myosis, ataxie, convulsion
- Cardio-respiratoire : Hypotension, bradycardie, dyspnée

I.4.6.2.2 Traitement

Traitement symptomatique :

- Convulsions : Phénobarbital (3 à 5 mg/kg IV lente) ou Diazépam (0.1 à 1 mg/kg IV lente)
- Hypovolémie : vagolytiques (glycopyrrolate ou atropine), solutés isotoniques par perfusion (Ringer lactate)
- Diarrhée : subsalicylate de bismuth (500 mL/4h)

Un traitement éliminatoire par lavage gastrique est également préconisé ainsi que l'administration de charbon activé (1 à 2 g/kg)(42).

I.5 Interactions protéiques

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence le gui comme ayant une action sur plusieurs cytochromes. Les mécanismes impliqués ainsi que leurs intensités sont rapportés dans le tableau ci-dessous (50) :

Tableau IV Impact sur les cytochromes

Cytochrome	Effet	Intensité	Références
CYP2C19	Inhibiteur	Faible	Assessment of Extracts from Mistletoe (<i>Viscum album</i>) for Herb–Drug Interaction by Inhibition and Induction of Cytochrome P450 Activities (51)
CYP2D6	Inhibiteur	Faible	
CYP2E1	Inducteur	Inconnue	
CYP2A6	Inhibiteur	Faible	
CYP2C8	Inhibiteur	Faible	
P-gp	Inhibiteur	Inconnue	Molécular mistletoe therapy : friend or foe in established anti-tumor protocols ? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer(52)

II. Partie II : Le gui, symbole et histoire



Illustration 2 La cueillette du gui d'après Riveil

II.1 Etymologie

Le gui est aujourd'hui appelé *Viscum album* suivant les règles de la taxonomie scientifique binaire actuelle.

Le genre *Viscum* trouve son origine du latin *viscu* « glu » relatif à l'aspect de la chair des baies, responsable plus tard de l'apparition du mot visqueux de *viscosus*. *Album* quant à lui renvoie au latin *alba* « blanc » en raison de la teinte de ses baies.

II.2 Synonymes

En tant que plante singulière le gui s'est vu, tout au long de notre histoire, attribuer de nombreux noms ou sobriquets. On peut ainsi citer le nom de blondeau, bois de la Sainte-Croix, gillon, vert de pommier, verquet ou simplement bouchon. (8,13).

Il est difficile d'attribuer une origine et une raison à ces synonymes, qui plus est quand ceux-ci ciblent une plante aussi riche d'histoire et de légendes.

Le vert de pommier peut s'expliquer facilement, le gui ne perdant que très légèrement sa couleur verte au cours de l'année tout en affectionnant particulièrement les pommiers (*Viscum album* ssp. *album*).

Bois de la Sainte-Croix pourrait quant à lui s'expliquer du fait de la toponymie très répandue de Sainte-Croix, nom attribué à de nombreuses forêts et localités européennes. Il est alors aisé d'imaginer une zone forestière de Sainte-Croix qui comporterait de nombreux individus de gui, et serait responsable de cette appellation.

A noter une mention intéressante et relative au gui parue dans un chapitre du magazine La Hulotte numéro 49 Viscoglut contre Fritz Pauley. Celle-ci raconte la légende de moines chrétiens appelant le gui « bois de la Sainte-Croix » à la suite d'une malédiction qui aurait frappé celui-ci. Selon la légende, le gui aurait été réduit d'arbre en buisson parasitique après que son bois eut été utilisé pour la construction de la croix du Christ.(53)

A l'arrivée du christianisme, de nombreuses plantes se virent en effet changer de nom. On chercha alors à expliquer leur origine, leurs caractéristiques ou leurs merveilleuses vertus par les grands mythes de la religion nouvelle.

II.3 Histoire et croyances

Aujourd'hui, l'idée du gui renvoie presque automatiquement aux planches d'Albert Uderzo et aux récits de René Goscinny.

Comment ne pas associer à cette plante l'image de la potion magique, du druide chef de cérémonie à grande barbe et robe blanche sans penser une seconde aux Douze travaux d'Astérix, au Coup du menhir ou plus récemment à Astérix et Obélix mission Cléopâtre ?

Le gui est aujourd'hui un élément indéniable de la culture populaire. Qu'en est-il de sa place historique ? Quelles informations les anciens gaulois nous ont-ils laissé ? Ces peuples étaient-ils les seuls à voir à travers le gui une plante si singulière ? Qu'en est-il de la qualité des sources d'information et de leur nombre ?

II.3.1 La Gaule, les druides et la serpe d'or

II.3.1.1 *Histoires de la Gaule rapportées*

Henri Gaidoz, professeur d'Ethnologie, folkloriste français et auteur de La mythologie Gauloise (1880) passe au crible ce que l'on sait du gui et de son emploi dans les coutumes gauloises. Nous nous appuyons ici sur ses travaux pour servir cette partie(54).

Plinie l'Ancien (23 après J.-C) est le seul écrivain de l'antiquité à aborder la place du gui chez les gaulois(54) et s'exprime en ces termes :

« Il ne faut pas oublier à propos du gui l'admiration que les Gaulois ont pour cette plante. Aux yeux des druides (c'est ainsi qu'ils appellent leurs mages) rien n'est plus sacré que le gui et l'arbre qui le porte, si toutefois c'est un rouver. Le rouver est déjà par lui-même l'arbre dont ils font les bois sacrés ; ils n'accomplissent aucune cérémonie religieuse sans le feuillage de cet arbre, à tel point qu'on peut supposer au nom de druide une étymologie grecque ($\delta\rho\tilde{\upsilon}\varsigma$, chêne).

Tout gui venant sur le rouvre est regardé comme envoyé du ciel : ils pensent que c'est un signe de l'élection que le dieu même a faite de l'arbre. Le gui sur le rouvre est extrêmement rare, et quand on en trouve, on le cueille avec un très grand appareil religieux.

Avant tout, il faut que ce soit le sixième jour de la lune, jour qui est le commencement de leurs mois, de leurs années et de leurs siècles, qui durent trente ans : jour auquel l'astre, sans être au milieu de son cours, est déjà dans toute sa force.

Ils l'appellent d'un nom qui signifie remède universel. Ayant préparé selon les rites, sous l'arbre, des sacrifices et un repas, ils font approcher deux taureaux de couleur blanche, dont les cornes sont attachées alors pour la première fois. Un prêtre, vêtu de blanc, monte sur l'arbre, et coupe le gui avec une serpe d'or ; on le reçoit sur une saie blanche ; puis on immole les victimes, en priant que le dieu rende le don qu'il a fait propice à ceux auxquels il l'accorde. On croit que le gui pris en boisson donne la fécondité à tout animal stérile, et qu'il est un remède contre tous les poisons. Tant, d'ordinaire, les peuples révèrent religieusement des objets frivoles ! » (Histoire Naturelle XVI, 95. Traduction E. Littré)(55).

Un article de France Culture écrit par J. Munier attribue à Jules César et son « Commentaire sur la Guerre des Gaules » (57-51 av. J-C) (quelques années avant que Pline l'Ancien ne s'y emploie) une description de la place occupée par le gui chez les peuplades gauloises rencontrées :

« Le gui est fort difficile à trouver. Quand on l'a découvert, les druides vont le chercher avec respect et toujours le sixième jour de la lune, jour si révérend par eux qu'il est le commencement de leurs mois, de leurs années, de leurs siècles même, qui ne sont que de trente ans. » (56)

Cette citation attribuée à César et tirée de son « Commentaire sur la Guerre des Gaules » semble toutes fois être absente de l'œuvre en question (57). Ces paroles ne seront donc ici pas considérées comme faits historiques au même titre que les dires de Pline l'Ancien. Celui-là n'a très certainement pas, comme proposé par monsieur Gaidoz, assisté en personne à la cérémonie décrite.

Il explique ainsi la nécessité de « n'accepter comme certain que le fond même du récit, c'est-à-dire la cueillette cérémonielle du gui de chêne auquel on attribuait de grandes vertus curatives et magiques. »

Il est donc nécessaire de considérer les différentes paroles rapportées comme partiellement vraies. Le vraisemblable bouche à oreille des écrits de Pline a-t-il influencé les futures descriptions du gui et du culte qui l'entourait à l'époque ? Peut-on considérer la possibilité que Pline lui-même ait volontairement ajouté à ses rapports un voile de mystère ésotérique pour rendre ses écrits plus percutants et envoutants ?

II.3.1.2 Symbolique

Comme vu plus haut, la cérémonie se déroule au sixième jour de la lune, jour particulier puisqu'étant le début d'un cycle de mois et d'années. C'est le druide qui, vêtu de blanc monte au chêne pour y cueillir le gui. Les rameaux sont ensuite récupérés sur un linge blanc.

Avant d'aller plus loin, il convient d'essayer de comprendre quels caractères du gui ont permis à la plante d'accéder à un statut sacré.

Chez les peuplades anciennes, le gui, par sa nature à parasiter les branches les plus hautes de son hôte, est vu comme une extension du divin lui-même. Sa propension, contrairement à son hôte, à être toujours vert fait de lui, encore pour l'époque, un symbole de vie face au froid ravageur de l'hiver.

Son mode de germination déjà connu est également important à noter. **« De quelque façon qu'on le sème, Il ne pousse jamais ; il faut qu'il ait été avalé, puis rendu par les oiseaux, surtout les pigeons ramiers et les grives. Telle est la nature de cette plante : elle ne pousse qu'après avoir été mûrie dans le ventre des oiseaux. »** (Histoire Naturelle XVI, 95. Traduction E. Littré)(55).

En effet, la nécessité pour le gui de ne pouvoir se développer qu'après avoir été avalé puis digéré avant d'être expulsé par les oiseaux sur une branche hôte a certainement participé à créer son statut si sacré, les oiseaux pouvant être vu à l'époque, comme messagers du ciel.

La rareté du gui du chêne surajoute aux faits précédents. Le chêne, étant lui-même considéré à part des autres arbres par les peuples gaulois. Le mot *robur* est en latin utilisé à la fois pour désigner la force mais aussi le chêne (58). Il est, chez les gaulois, protecteur de la foudre venue du ciel. (59)

C'est cette notion de divin qui donna lieu à la cérémonie de la cueillette. Le blanc, à la fois des vêtements portés par les druides mais aussi du linge, est choisi car il représente la pureté immaculée, seule capable d'approcher la plante choisie et bénie du Très Haut.

Monsieur Gaidoz propose dans son texte de ne pas voir l'emploi de l'or pour la serpe utilisée du fait de son statut de métal précieux mais plutôt pour éviter l'usage du fer, vu à l'époque comme impur(54).

Le gui, béni par Dieu, semble alors être récolté en Gaule au sixième jour de la lune, par un druide vêtu de blanc incarnant la pureté, au moyen d'une serpe d'or pure elle aussi, avant d'être placé dans un linge blanc immaculé afin d'éviter que la plante, semée par les messagers du ciel, ne soit salie en touchant terre.

II.3.2 Empire romain, le gui comme ticket pour les enfers

II.3.2.1 *Epopée Héroïque*

Il est possible de parler du gui comme symbole d'éternité nécessaire pour survivre aux enfers.

Les peuples romains ne se sont pas contenté pour ce qui est du gui, de décrire son statut et ses utilisations gauloises mais l'ont placé au cœur d'une des plus prestigieuses épopées de l'époque.

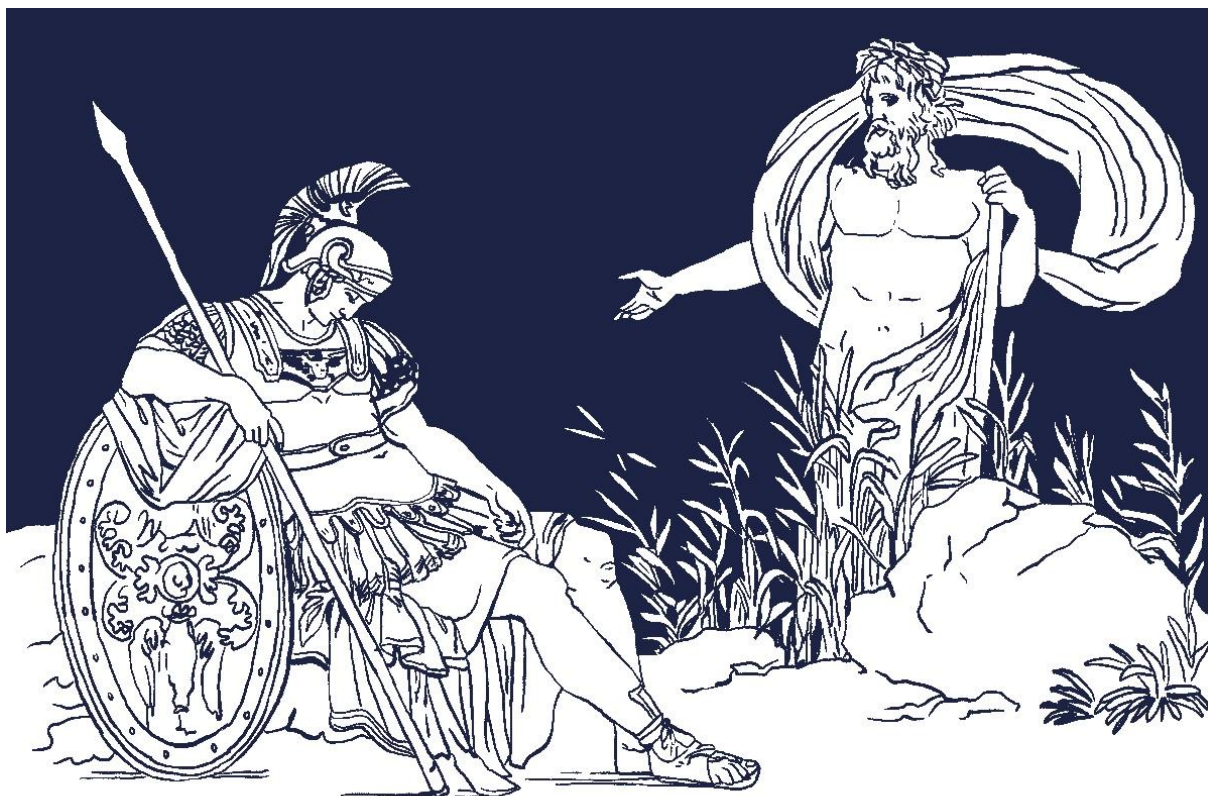


Illustration 3 Enée débutant sa quête d'après Pinelli

L'Enéide de Virgile est un récit narrant les épreuves du troyen Enée, de Troie jusqu'en Hespéride. Au cours de ses aventures, le héros Enée doit s'aventurer dans les enfers pour y rencontrer son père. Pour se faire, guidé par la Sibylle, Enée doit se mettre en quête du rameau d'or, sorte de permis de pénétrer le territoire des enfers.

Virgile écrit dans le chant IV :

« Cependant en son cœur affligé il retourne toutes ses pensées, en regardant l'immense forêt, et il fait cette prière : « Ah ! Si maintenant ce fameux rameau d'or pouvait paraître sur son arbre dans ces grands bois ! Car, tout est vrai, trop vrai hélas, Misène, de ce qu'a dit de toi la prophétesse. »

À peine Énée avait-il prononcé ces paroles, que justement sous ses yeux, deux colombes venues du ciel volent et se posent sur le sol verdoyant. Le héros magnanime reconnaît alors les oiseaux sacrés de sa mère et, tout heureux, les prie ainsi : « Soyez nos guides, si un chemin existe, et, à travers les airs, dirigez nos pas vers les bois où le riche rameau ombrage la terre féconde. Et toi, ô mère divine, ne te dérobes en ces moments de doute ». Sur ce, il s'arrête, observe les colombes. [...]

Elles s'élèvent, rapides, se laissent glisser dans l'air limpide et se posent toutes deux en haut d'un arbre, à l'endroit espéré, d'où scintille à travers les branches le reflet changeant de l'or. Ainsi dans les forêts, sous les brumes de l'hiver, le gui verdoyant arbore son jeune feuillage qui ne naît pas de l'arbre qui le porte, et dont les pousses safranées font le tour des troncs arrondis ; ainsi apparaissait le feuillage d'or sur le roudre sombre, ainsi crépitaient les lamelles d'or dans la brise légère. » (L'Énéide, chant VI)(60)

II.3.2.2 Symbolique

Énée est fils de Vénus, déesse de l'amour, et d'Anchise.

Le rameau de gui est ici le mythique rameau d'or, relique merveilleuse permettant de pénétrer les enfers pour ensuite en revenir. Cette image se réfère certainement au caractère sempervirent³ du gui dont les feuilles se colorent légèrement de jaune l'hiver arrivé. Il est ici symbole de vie éternelle, de résistance face à la mort, un laissez-passer pour les enfers.

Le caractère sacré est renforcé par l'apparition des oiseaux, présentés comme étant ceux de sa mère Vénus. Les oiseaux, ici messagers de la déesse, permettent à Énée de localiser l'arbre porteur du rameau.

C'est le gui qui, parmi toutes les plantes et objets de la création, a été choisi par Vénus pour guider son fils.

³ Du latin *Sempervirens* « toujours vert » se dit d'une plante qui garde ses feuilles tout au long de l'année.

II.3.3 Mythologie nordique, le gui comme tueur de dieux

Il existe dans les différentes mythologies, des évocations du gui très distinctes. Ces différences sont notamment marquées par la place occupée par la plante dans ces mythes et symboliques associées. Loin de l'image merveilleuse et salvatrice, là où *Viscum album* pouvait tanto être décrit gaulois comme remède sacré à tous les maux ou tanto romain en véritable cadeau divin permettant de doter un héros d'armes nécessaires à sa quête, il a pu se faire meurtrier.

Certains ont alors présenté le gui comme une arme acérée qui aurait mis à bas le dieu Baldr, image même de l'amour, de la beauté et de la lumière des grands mythes des peuples d'Europe du Nord.

Nous nous appuyerons ici sur P. Guelpa, spécialiste de la littérature islandaise et Maître de conférences à l'Université de Lille à travers son livre « Dieux et mythes nordiques » (61).

II.3.3.1 Le gui comme objet de mort, la chute du sacré et l'amour maternel

L'Edda est un texte poétique scandinave écrit par Snorri Sturluson (1179 – 1241) et véritable chef d'œuvre de la littérature médiévale. Il constitue la principale source de connaissance des mythologies et religions nordiques(62). La Gylfaginning correspond à la première des trois parties du récit. Elle est constituée d'un dialogue entre le roi Gylfi et trois divinités. Elle sert de base aux différents mythes.

Le Chapitre 49 raconte la mort du dieu Baldr. Ici, Baldr se voit hanté par des rêves réguliers lui laissant présager une mort prochaine. À la suite de ses cauchemars, les Ases (groupe formé des principales divinités siégeant au royaume d'Asgard) décident de le protéger. Pour se faire, sa mère, Frigg épouse d'Odin fait prêter serment à tous les êtres vivants mais également aux minéraux de ne jamais lui faire de mal, ce qu'ils jurent tous unanimement.

Loki, dieu de la discorde et de la malice, qui lui-même jalousait Baldr, prit alors l'apparence d'une femme pour s'en aller interroger Frigg. Elle lui révéla alors n'avoir pas fait jurer le gui du fait d'une nature trop frêle pour être perçue comme dangereuse à l'égard de son fils.

Un jour, les différents dieux s'amusèrent, riant de la situation, à lancer sur Baldr toutes sortes de projectiles, les choses de la création ne pouvant dorénavant plus le blesser. Un dieu ne prit toutefois pas part au divertissement, Höd frère aveugle de Baldr. C'est alors que Loki, dieu perfide et rusé se plaça derrière lui et, ayant préalablement taillé dans un rameau de gui une flèche mortelle, lui souffla l'idée de prendre part au jeu, lui indiquant la direction de son frère. Baldr fut transpercé et tué sur le coup.

Le gui omis de Frigg, si frêle et insignifiant devint alors symbole de mort. Mort résistante aux interventions divines qui n'eut comme seule arme que d'avoir été oublié.

II.3.3.2 Symbolique

Il est important, pour l'analyse et la compréhension du symbole, de se pencher sur Baldr et son statut. La conclusion du passage, son message et ses répercussions étant conditionnés par la cible de la mort.

Rudolf Simek écrit dans son « Dictionnaire de la mythologie germano-scandinave » :
« Le second fils d'Óðinn est Baldr, dont on ne peut dire que du bien ; c'est le meilleur de tous et tous font son éloge ; il a si belle apparence et il est tellement clair qu'un rayonnement émane de lui... il est le plus sage des Ases, le plus habile dans l'art de parler, le plus aimable, mais il a la particularité de prendre des décisions qui n'ont qu'un temps. »(63)

Viscum album est, par la mort de Baldr et les principes que celui-ci incarne, associé à la perte de la beauté, de l'amour et de la lumière. Il aura participé à la chute de l'aimé parmi les préférés en se faisant arme de la perfidie, de la trahison et de la malice.



Illustration 4 Höd armé du gui d'après représentation historique

Le gui est donc ici symbole de mort insidieuse, d'une gravité réelle masquée par une apparence bénigne. Il aurait été aisé d'associer l'image du gui comme capable de tuer un dieu à la toxicité de la plante. C'est cependant sans compter les conditions qui auront permis la mort de Baldr. Il n'est en effet pas question ici du caractère toxique du gui et de son emploi comme poison mais au contraire de l'absolue indifférence de Frigg face à la plante. Le gui est celui qu'il faut dès lors considérer et ne plus sous-estimer, véritable arme du traître.

II.3.4 Europe de l'Ouest, du 17^e siècle à aujourd'hui

Aujourd'hui, dans les croyances populaires, le gui n'a plus pour le définir, ni les concepts des anciens gaulois, ni les croyances celtes et romaines mentionnées plus haut.

Il est toutefois possible de retrouver sur le territoire européen quelques restes des caractères mystiques prêtés à la plante ; sous forme de reliquats de croyances éteintes devenues simples coutumes.

Les traits magiques de la plante se retrouvent en Morbihan dans certaines étables et écuries où le gui, accroché au sommet d'une porte en talisman protège encore le bétail au même titre que de rares enseignes d'auberges portent encore l'image de la plante pour protéger les voyageurs dans le reste de la France (54). L'emploi ou sa coutume dans les étables et écuries se réfère très certainement aux dires de Pline l'Ancien et de sa description des pratiques et croyances druidiques voulant que le gui redonne fécondité aux animaux stériles et préserve de tous les poisons (55).

En haute-bretagne et depuis le 17^e siècle, certaines croyances prêtent au gui la capacité de protéger de l'épilepsie lorsqu'il est porté en collier ou bracelet(65). Il est également dit, à cette époque, que neuf boules de gui macérées dans l'urine d'un jeune garçon et portées sur la tête en couronne guérissaient de la jaunisse(15).

En 1751, Bourgelat et d'Aumont précisent dans leur Encyclopédie la formulation de différents remèdes antiépileptiques. L'un d'eux recommandait d'associer à la nourriture du malade des poudres faites entre autre de vers de terre, de gui du chêne, d'ongles de cheval et de Valériane(64). La place occupée par *Viscum album* dans ce traitement ne semble pas avoir été définie dans l'ouvrage. On peut supposer qu'à l'exemple de la robustesse incarnée par le chêne chez les anciens gaulois, son gui ait été utilisé comme tonique.

Certains rapportent également l'emploi du gui du chêne récolté à la St Jean et préparé bouilli et mélangé avec de la farine de seigle et du levain dans la préparation de diverses potions. A cette époque, la préparation devait se faire en récitant un *Pater noster*(65).

Le gui a conservé quant côté magique une importance plus prononcée chez les peuples germaniques. « Mythen und Sagen Tirols » de Johann Nepomuk Ritter von Alpenburg nous renseigne sur ces pratiques. On pensait ainsi qu'une baie sur une monture d'argent portée au cou préservait des accidents meurtriers, que le gui éloignait les voleurs et permettait de contraindre les serrures à s'ouvrir d'elles-mêmes(66).

A cette même époque, la cueillette du gui nécessitait l'emploi d'un linge afin d'éviter tout contact avec le sol auquel le gui n'a jamais auparavant été confronté. De plus on pensait que le fait de déposer une aile d'hirondelle sur une touffe de gui attirait nécessairement tous les oiseaux proches et qu'une seule de ces brindilles placée sur un arbre fruitier à Noël permettait sa floraison future(67).

Pour une grande partie de ces croyances, la récolte des rameaux devait avoir lieu en Aout, époque où « le soleil entre dans le Lion », ou bien entre deux fêtes de la Vierge⁴. Si toutefois le soleil se trouvait dans le Sagittaire, il était alors nécessaire, trois jours avant la nouvelle lune, de faire tomber le gui armé d'une flèche ou d'un fusil avant de le récupérer de la main gauche. L'utilisation de telles armes renvoie à l'arc du sagittaire(67). A cette époque, la tradition populaire voulait que suspendre du gui au-dessus des portes protégeait des sortilèges(68).

II.4 Au gui l'an neuf

« La cane de Jeanne est morte au gui l'an neuf. Elle avait fait la veille, merveille, un œuf »

« *Au gui l'an neuf* » est une expression populaire encore utilisée et entendue à l'approche de la nouvelle année.

Au premier jour de l'an, la tradition française et européenne veut que les personnes souhaitent à ceux qui leur sont chers leurs meilleurs vœux de joie et de bonheur pour l'année à venir. Il est coutume d'associer à ces souhaits l'expression « *Au gui l'an neuf* ».

Quel est ici le lien que peut entretenir la plante de gui avec les attentions portées à nos proches le soir de l'an nouveau et quelles en sont les origines ?

Si l'acclamation « *Au gui l'an neuf* » ne fait pas référence au nom du gui, elle y est pourtant associée.

Le dictionnaire Larousse nous donne : « **Expression. Au gui l'an neuf, fêtes du premier de l'an que l'on célèbre avec du gui** »(69)

Cette phrase viendrait certainement du nom masculin « *Aguilanneuf* », nom pour lequel le CNRTL⁵ donne la définition suivante : **Aguilanneuf, subst. masc. : Présent donné à l'occasion du premier jour de l'année, étrenne.**(70)

Le premier volume des Œuvres complètes de Charles Pinot-Duclos (1704 – 1772), historien et écrivain, décrit brièvement le culte du gui chez les anciens gaulois mais, contrairement à Pliny l'Ancien, Pinot-Duclos rapporte une particularité de la cérémonie, absente des récits du premier. On peut ainsi y lire :

« Les druides distribuait le gui, par forme d 'étrennes, au commencement de l 'année ; c'est de là qu'est venue la coutume du peuple chartrain, de nommer les présents qu'on se fait encore à pareil jour, « éguilables », pour dire le gui de l 'an neuf. »(71)

La distribution par les druides de rameaux de gui serait donc, selon Duclos, à l'origine de l'expression actuelle « au gui l'an neuf ».

Toutefois, d'autres sources ajoutent quant à elles un fait supplémentaire à la cueillette du gui par les druides. Ceux-ci auraient eu coutume de s'exclamer en procédant à la coupe « *O Ghel an Heu* » soit en français « Que le blé lève ». Cri de joie du fait d'un moment si particulier mais également véritable demande faite au sacré, cette expression serait potentiellement responsable de notre « *au gui l'an neuf* ». (72)

⁴ Dites fêtes mariales et correspondent aux jours consacrés à la vierge marie dans la liturgie chrétienne.

⁵ Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales

Le journal La Hulotte propose, dans son numéro 30 une explication à cette dérive. Selon l'auteur, la phrase « O Ghel an Heu » aurait, au fil des âges et du fait d'une transmission des connaissances majoritairement orale, doucement évolué en se déformant phonétiquement pour finalement aboutir à « Au gui l'an neuf ».

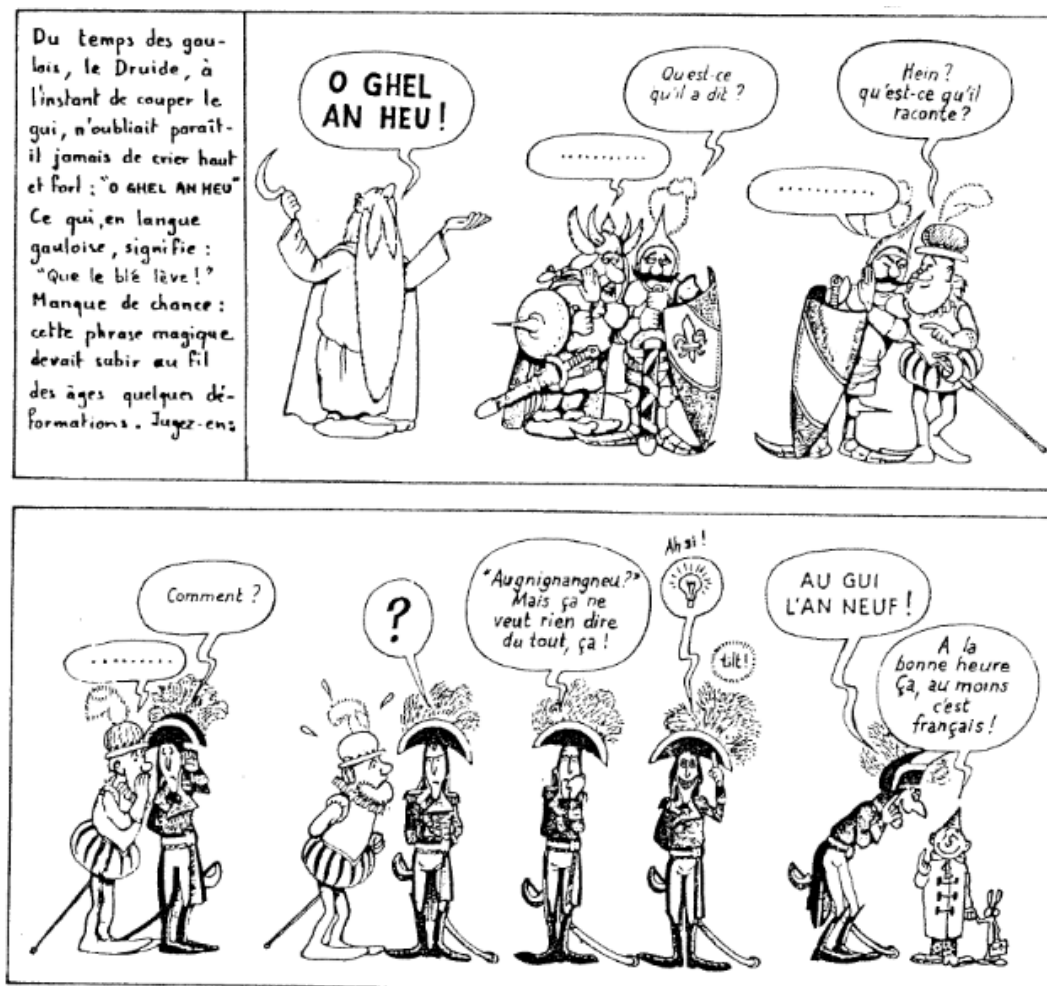


Illustration 5 Transmission orale. La Hulotte N°30 (73)

Si cette expression ne fait pas directement référence au gui, elle y est toutefois liée. Il est à envisager que la déformation subie par l'expression première et relative au blé ait été influencée par les connaissances de l'époque quant aux pratiques druidiques.

II.5 Embrassades

Certains foyers ont encore aujourd'hui, aux soirs de fêtes précédant la nouvelle année, l'habitude de suspendre aux plafonds ou aux lustres, aux cheminés ou aux portes, une couronne ou une boule de gui. Ce fait se veut d'une célèbre tradition des peuples européens qui consiste à échanger, au soir de l'an un baiser aussitôt que deux personnes se retrouvent ensemble réunies sous le rameau.

La coutume fait naturellement de ces embrassades un signe d'affection, d'amour ou d'amitié mais également un gage de santé et de félicité. Il est encore possible d'entendre, dans quelques foyers, qu'un baiser échangé sous le gui annoncerait un mariage futur. A cette occasion, à chaque baiser échangé est décrochée une baie, jusqu'à épuisement du rameau.

Si la gerbe de gui participe, par sa présence et son folklore, à embellir un peu plus un moment si particulier quant à ce qu'il représente de l'amour et de l'affection portés à nos proches, l'origine de sa présence n'est que peu connue. Deux mythes pourraient toutefois y avoir participé.



Illustration 6 Echange de baiser sous le gui d'après The young sweep giving Betty her christmas box

II.5.1 Les filles du roi

Une ancienne légende galloise propose que ces embrassades remontent à l'ancien roi Gwydyr. Gwydyr avait trois filles, toutes fiancées et dont les époux durent partir en guerre. Une fois de retour, ils retrouvèrent leurs promises sous les branches d'un vieux chêne recouvert de gui sacré et leur demandèrent un gage d'amour éternel. Tour à tour, les trois filles enlevèrent une plume de paon qu'elles portaient dans les cheveux et l'offrirent en cadeau. Les trois hommes, insatisfaits et ne voyant pas en ce cadeau la promesse d'amour attendue, en réclamèrent un second. Les trois sœurs décrochèrent alors de leur cheveux la branche de gui qui soutenait la plume offerte plus tôt. « Encore » répétèrent-ils. N'ayant finalement plus rien d'autre à offrir, les trois filles de Gwydyr accordèrent chacune à leur fiancé un baiser.

Ici la scène qui accueille le baiser se déroule sous les branches d'un chêne où pousse le gui par myriades de rameaux. C'est de plus le cadeau d'une des branches du parasite qui précède l'ultime marque d'amour finale (74).

II.5.2 Le cadeau de Frigg

La seconde origine potentielle se retrouve dans la mort tragique de Baldr et du chagrin de Frigg pleurant son fils. Il est dit que Frigg, rongée de remords de n'avoir pas considéré le gui comme dangereux, aurait fini par faire de celui-ci un symbole d'amour absolu et pria le reste de la création de le considérer comme tel. Les êtres aimés prirent alors l'habitude, à la vue du gui, d'échanger un baiser. Ainsi, même les plus sanglants et meurtriers des affrontements guerriers devaient prendre pause si un de ces rameaux poussait sur une branche un peu plus haut(61).

Ce symbole d'amour encore si agréable aujourd'hui est chargé d'histoire et de concepts. Il s'agit de l'idée d'une mère dévastée et remplie de culpabilité qui, à la mort de son fils bien aimé, vainquit l'objet de sa peine en faisant de lui un symbole d'amour éternel ; simple outil dont la seule faute aura été de ne pas s'être fait remarquer.

II.6 Origines de la thérapeutique moderne

Comme vu précédemment, le gui est une plante particulière par l'histoire de ses utilisations, rites et coutumes. Bien qu'il soit aisé de considérer que ceux-ci aient laissé une trace dans la considération même de la plante et de ses vertus, les seuls héritages druidiques et autres mysticismes ne suffisent pas à eux seuls à faire le lien entre pratiques anciennes et thérapeutique actuelle, à savoir ici les bienfaits attribués à la plante dans le cadre de thérapie oncologique complémentaire.

II.6.1 Anthroposophie, religion et philosophie

L'initiative d'utiliser le gui en cancérologie naît au XX^e siècle sous la plume de Rudolf Steiner (1861-1925), polygraphe, occultiste et fondateur du courant philosophico-religieux anthroposophique.

L'anthroposophie ou « science de l'esprit d'orientation anthroposophique » est un courant de pensée inventé au début du XX^e siècle qui se définit comme étant un « élargissement de la connaissance » ainsi qu'un « développement de la responsabilité individuelle »(75).

Aujourd'hui largement répandu et majoritairement dans les pays germanophones, ce courant s'est diversifié en étendant ses concepts à trois secteurs distincts : l'agriculture biodynamique, l'éducation avec les écoles Steiner-Waldorf et les universités privées ainsi que la médecine dite anthroposophique.

II.6.2 Qu'est-ce que l'anthroposophie

L'anthroposophie est une philosophie religieuse, elle se présente comme une science de l'esprit permettant de favoriser et développer la « libre autodétermination » de l'humain et d'ouvrir à de « nouvelles dimensions de la réalité » en plus de « transformer la science en pratique de la vie et la pratique de la vie en culture spirituelle »(75).

Ne sera pas présenté ici la totalité de la nébuleuse ésotérique que représente l'anthroposophie. Considérant le spectre des idées abordées allant de la « réincarnation » aux « forces cosmiques » en passant par « l'étude des hiérarchies spirituelles »(76) il ne sera pas fait ici davantage l'étalage de croyances occultes si ce n'est des éléments nécessaires à la compréhension du gui en anthroposophie.

Toutefois et malgré l'apparente marginalité de l'anthroposophie, celle-ci se révèle être une entité tentaculaire employant des milliers de personnes dans des secteurs comprenant éducation, finance, santé et agro-alimentaire. La Société Anthroposophique Universelle regroupe aujourd'hui plusieurs centaines de groupes sur 78 pays de tous les continents. Elle centralise ces différentes activités depuis un siège international, le Goetheanum (Suisse) et dénombre environ 45500 membres actifs(77).

II.7 Médecine anthroposophique

II.7.1 Fondements

Le gui et son utilisation en cancérologie est né de la médecine anthroposophique et constitue aujourd'hui son traitement phare.

C'est le docteur Ita Wegman, médecin suisse et fondatrice de la clinique anthroposophique qui, au début du XXe siècle, entreprit de mettre en application les présentations faites de la plante par Rudolf Steiner. Elle débute alors en 1917 la production du premier remède présenté comme anticancéreux à base de gui : l'Iscar, devenu plus tard l'Iscador que l'on connaît aujourd'hui.

Pour comprendre l'origine de la thérapeutique oncologique par le gui, il est nécessaire d'aborder les fondements de la théorie anthroposophique médicale ainsi que les idées ayant poussé Steiner à développer une considération toute particulière pour la plante.

Les informations suivantes sont issues de la présentation de la médecine anthroposophique faites par le docteur Robert Kempenich pour le compte de l'association pour la recherche et l'enseignement de la médecine anthroposophique AREMA.(78)

La médecine anthroposophique est une médecine que l'on peut qualifier complémentaire. Elle se veut capable de s'intégrer dans l'exercice de la médecine conventionnelle en proposant d'autres axes de considérations et notamment les aspects psychiques et spirituels de l'humain en lien étroit avec l'idée de Nature dans laquelle celui-ci évolue. Pour Steiner, l'humain est vu comme une unité structurelle complexe.

L'unité Structurale comprend 4 niveaux hiérarchisés⁶ :

- **Physique** : associé au règne minéral et commun à tous les êtres vivants
- **Biologique** : associé au règne végétal et permettant la transition du monde moléculaire au monde vivant
- **Physiologique** : associé au règne animal, domaine des émotions et des sensations
- **Psychologique** : spécifique à l'être humain, qui correspond à la connaissance du soi et à l'expérience individuelle

Ces différents niveaux sont présentés comme interagissant entre eux grâce au principe dit de « tripartition fonctionnelle » qui regroupe système neurosensoriel, métabolique et rythmique. Pour l'anthroposophie, la maladie correspond à une rupture de l'équilibre entre ces différents niveaux.

II.7.2 Thérapeutique

II.7.2.1 Médicamenteuse

L'anthroposophie considère une analogie générale entre les processus propres à l'être humain et ceux ayant cours dans la nature. Les différents médicaments utilisés se présentent sous forme de préparations homéopathiques ou phytothérapeutiques.

II.7.2.2 Non médicamenteuse

Outre les médicaments, la thérapeutique anthroposophique comprend la psychothérapie, l'étude dite biographique⁷, le soin artistique et l'eurythmie thérapeutique (soin par le mouvement visant une harmonisation du corps et de « l'âme ») dans une dynamique de soin se rapprochant de la Salutogenèse, théorie fondée par Aaron Antonovsky proposant de focaliser la thérapie sur des facteurs favorisant le bien-être plutôt que sur l'origine de la pathologie (pathogenèse)(79).

II.7.3 *Viscum album* pour Steiner

Quels étaient alors les concepts que Rudolf Steiner portait sur le gui pour pousser Rita Wegman à entreprendre la fabrication de l'Iscar et son utilisation oncologique ?

Pour Steiner, l'être humain comme on le conçoit actuellement serait le résultat d'une série de réincarnations successives du système solaire, quatre ayant déjà eu lieu. Chacune de ces réincarnations auraient permis de passer d'un corps dit « physique » (associé au minéral), à un corps dit « éthérique » (végétal) puis à un corps « astral » (animal) pour finalement aboutir à l'Homme tel qu'on le connaît aujourd'hui (la conscience du soi).

⁶ Cette conception fait écho à une célèbre devise des apothicaires : « *In his tribus versantur* » soit « *Versé dans les trois règnes* »

⁷ Ici le bénéfice que peut tirer l'humain de sa connaissance personnelle

Dans le cas de la thérapeutique oncologique anthroposophique, le niveau « éthérique » associé au végétal correspondrait à un statut de prolifération anarchique se propageant de toute part, plus tard sous le contrôle et la régulation du niveau supérieur, le corps « astral » relatif à l'animal et à l'ordre nécessaire à la vie plus développée. Dans ce cas, le renversement d'ascendance du second sur le premier serait l'analogie du développement de cellules tumorales et la perte du contrôle quant à leur expansion(80). Le corps éthérique et son désordre prendrait le dessus sur le corps astral.

Rudolf Steiner décrit la dernière incarnation (terrestre) comme celle ayant permis au « mal » (Pour Steiner, le mal tel que présenté ici est de forme occulte et se caractérise par deux « divinités » Lucifer et Ahriman⁸(81)) d'affaiblir le « corps astral » et ainsi perturber le contrôle de celui-ci sur le corps éthérique, siège du désordre.

Toutefois, le gui est présenté par Steiner comme un être qui, bien que possesseur d'un corps à la fois « physique », « éthérique » et « astral » n'a pas subi « d'incarnation » terrestre, évitant ainsi l'influence néfaste de la quatrième « incarnation »(82). Cette image dépeinte par Steiner tient certainement de l'héritage des cultes gaulois pour qui le gui, par son mode de développement ainsi que par sa hauteur, était vu comme ultime symbole de pureté, puisque se développant loin des souillures terrestres.

Une autre caractéristique propre au gui aurait pu pousser Rudolf Steiner à préconiser la plante dans des indications oncologiques. En effet, bien qu'aucune trace à ce propos n'ait pu être trouvée dans les différents ouvrages relatifs à l'anthroposophie, il est à noter l'allure géométrique de la plante dans l'espace et sa ressemblance vis-à-vis de celle des tumeurs. A noter également la possibilité d'entrevoir des ressemblances entre la propension du gui à puiser dans un organisme hôte pour assurer son développement et la caractéristique d'un ensemble de cellules tumorales (pouvant être vu comme non naturelles) à se développer dans l'organisme par des mécanismes physiologiques (bien que celles-ci soient la résultante d'un dérèglement propre de l'organisme lui-même et qu'il ne soit pas question de corps étranger). Cette notion pourrait se rapprocher du principe thérapeutique dit des Signatures qui supposait alors qu'une plante puisse exercer un bénéfice sur des organes anatomiquement similaires à celle-ci d'un point de vue visuel.

Il est à préciser que les informations précédentes sont tirées des livres compilant les différentes conférences menées par Rudolf Steiner dont notamment la XIe conférence rapportée dans « Médicament et médecine à l'image de l'homme »(82). Comme vu plus haut, les différentes notions relatives au champs lexical de l'occulte se sont vu remplacer par des termes plus accessibles. Les « corps » sont aujourd'hui des « niveaux ». Le « corps physique » est ainsi devenu « niveau corporel », le « corps éthérique » « niveau biologique » et le « corps astral » « niveau psychologique ».

⁸ Divinité maléfique du zoroastrisme.

II.7.4 Médecine anthroposophique en France

Sur le territoire français, 350 médecins seraient inscrits dans quatre associations d'enseignement ou de formation continue en médecine anthroposophique selon l'AREMA. Celle-ci précise également qu'au moins 4000 médecins auraient recours à la prescription de médicaments anthroposophiques(78). En France, un enseignement de la médecine anthroposophique est dispensé à l'Université de Strasbourg(83).

III. PARTIE III : Thérapeutique, phytothérapie, homéopathie

Le statut du gui ainsi que ses différentes indications et utilisations étant largement disparates sur le continent européen et, pour ne pas se limiter quant à une législation nationale précise qui ne saurait, quelle qu'elle soit, prétendre à une ascendance sur une seconde ; le chapitre suivant ne traitera pas uniquement de l'utilisation du gui sur le territoire français mais abordera également celle de ses voisins.

III.1 Statut, législation

La pharmacopée française actuelle, soit la XI^e édition classe le gui (feuille) dans la liste B des substances d'origine végétale. Cette liste regroupe les différentes plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation et dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs aux bénéfices thérapeutiques attendus(84). Aucune monographie française du gui n'est disponible dans la catégorie des plantes médicinales. Une monographie (Annexe 1) y est néanmoins présente dans la section des préparations homéopathiques et est limitée au gui du pommier *Malus spp.*

A noter que l'ancienne édition de la pharmacopée française classait le gui (feuille) dans la liste A des substances d'origine végétale, la XI^e édition ayant quant à elle été publiée en 2016.

Hors sol français, *Viscum album* est inscrit et possède donc une monographie à la commission E allemande, organisme scientifique interdisciplinaire sous mandat gouvernemental et dédié à la phytothérapie(85,86).

III.2 Phytothérapie

Les différentes préparations sont obtenues à partir des jeunes branches fraîches ou séchées, des fleurs, fruits et feuilles séchées de *viscum album*(85,87).

III.2.1 Utilisation thérapeutique traditionnelle et médecine populaire

Outre les capacités longtemps prêtées à la plante de combattre le mauvais sort, de protéger le couple et faire céder les verrous, le gui a longtemps été utilisé pour lutter contre des maux moins mystiques.

Il est important de rappeler que le gui est, par son histoire et les vertus ayant pu lui être prêtées au cours des siècles, une plante toute particulière. C'est très certainement cet héritage qui lui aura permis de figurer, associé à de nombreuses indications thérapeutiques, dans la majorité des ouvrages traitant de thérapie végétale. Les informations suivantes sont tirées d'ouvrages rapportant les utilisations traditionnelles du gui en l'état et non nécessairement d'efficacité éprouvée cliniquement.

En médecine populaire, le gui et ses feuilles fraîches ou séchées sont ainsi présentées comme utiles dans les troubles de désordre métabolique diabétique, les crises de goutte et les douleurs rhumatismales arthrosiques. On lui associe également une action régulatrice sur la tension. Son activité hémostatique est présentée comme intéressante dans les hémorragies pulmonaires, les épistaxis et les risques d'accidents vasculaires cérébraux. L'utilisation de la plante sous forme de macérat-mère⁹ permettrait de contrecarrer la sclérose vasculaire et de traiter les tumeurs bénignes du sein si associé au houx et au bouleau.

Il existe de très nombreux ouvrages traitant de la thérapeutique populaire par les plantes et de fait un nombre important d'indications peuvent ainsi être observées. Il est question ici d'usages traditionnels qui peuvent par définition être vus comme un héritage des utilisations passées. Il est alors important dans le cas de l'étude de telles thérapies d'accorder une importance toute particulière aux ouvrages connus eux même comme étant populaires. Il s'agit de s'intéresser à ceux qui auront su trouver une place dans un grand nombre de foyers.

Les informations qui suivent sont tirées du livre Best-seller européen de Maria Treben, La Santé à la pharmacie du Bon Dieu(88). Les informations disponibles sont quant à elles à considérer dans leur époque et avec les connaissances de celle-ci.

Les feuilles de gui et tiges sont cueillies et coupées en fins morceaux d'octobre à décembre ou de mars à avril avant de les faire sécher. Il s'agit des périodes où les parties récoltées disposeraient des forces thérapeutiques les plus importantes. Il est présenté une hiérarchie quant à l'efficacité des guis en fonction de l'hôte d'origine. Les guis du chêne (*Quescus* spp.) et du peuplier (*Populus* spp.) sont décrits comme disposant de la plus grande efficacité, suivis par le gui du sapin (*Abies* spp.) et le gui du pin (*Pinus* spp.).

Maria Treben conseille l'utilisation des baies du gui en emploi externe et associé à du saindoux pour traiter les engelures. Des compresses de baies fraîches bouillies peuvent également être utilisées à cet effet.

En cure de tisane prolongée (minimum 6 mois), le gui traiterait le diabète en fortifiant le pancréas. La consommation de tisane est également conseillée dans les cas de désordre hormonal à un rythme d'une tasse matin et soir.

Le gui lutte contre l'artériosclérose et constitue un traitement particulièrement intéressant chez les patients à risque d'apoplexie. A la suite d'une apoplexie avérée, il est conseillé de débiter une prise de 3 tasses de tisane par jour pendant six semaines, puis 2 tasses durant trois semaines avant de passer à 1 tasse par jour pendant deux semaines. Il est recommandé de consommer la tisane en buvant une demi-tasse avant le repas et une demi-tasse après.

L'utilisation du gui comme hémostatique est indiqué en tisane dans les cas d'hémorragie pulmonaire et intestinale et tout particulièrement quand celles-ci sont les symptômes du typhus ou de la dysenterie. Le fait d'hummer la tisane à froid arrête les saignements de nez.

⁹ Terme relatif à la gemmothérapie ou à la phytembryothérapie. Résultat de la macération eau-alcool-glycérine de bourgeons frais

L'action de la plante se retrouve également au niveau du cœur et de la circulation en règle générale. Le gui normalise ainsi à la fois les hypers et hypotensions et protège le cœur. Par cette action cardio-vasculaire, le gui est utile pour traiter l'ensemble des symptômes accompagnant une tension anormale et notamment les états de congestion cérébrale, les étourdissements, les bourdonnements auriculaires et les troubles de l'accommodation visuelle.

Il est ainsi conseillé de boire trois tasses de tisane macérée à froid de gui par petites gorgées au cours de la journée pour corriger et traiter les désordres cardio-vasculaires et les états de fatigue. Il est d'ailleurs proposé et recommandé de réaliser chaque année une cure de tisane de gui afin de maintenir un bon état général.

Le gui montre également un intérêt tout particulier chez les femmes. Son action de normalisation de la circulation vasculaire normaliserait également les troubles de l'utérus et de la menstruation et serait tout indiqué dans la limitation des règles abondantes et des pertes post-natales. En cas de troubles ménopausiques accompagnés de palpitations et de bouffées de chaleur, la consommation de tisane est indiquée sur une durée d'au moins six mois. La consommation régulière est décrite comme permettant de faire disparaître complètement les troubles associés. De plus, le jus frais de gui pourrait, selon Maria Treben, permettre de traiter la stérilité féminine en la faisant ainsi disparaître complètement. Il est alors conseillé d'ajouter 25 gouttes de jus frais dans un peu d'eau et de consommer le mélange avant le déjeuner et avant le coucher(88).

Il est précisé les formes de préparations utilisables :

- Tisane : Elle est uniquement préparée par macération à froid. Une cuillère à café « bombée » de gui doit macérer une nuit dans 25cl d'eau avant d'être légèrement réchauffée le matin suivant puis filtrée.
- Jus frais : Les feuilles et tiges fraîches sont mixées et filtrées.
- Pommade : Mélange de baies blanches et fraîches avec du saindoux.

III.2.1.1 Cas de la phytembryothérapie

La phytembryothérapie est une discipline thérapeutique particulière de la phytothérapie se concentrant sur l'utilisation des tissus embryonnaires des plantes, ici les bourgeons et jeunes pousses, préparés à partir d'un mélange eau-alcool-glycérine. La préparation de base ainsi obtenue est appelée macérat mère.

Il s'agit d'un terme historique (phytembryothérapie), utilisé initialement par le Dr Pol Henry, médecin homéopathe belge et fondateur de la gemmothérapie en 1959. La phytembryothérapie se distingue de la gemmothérapie par son procédé de macération. Contrairement à la gemmothérapie, la macération est ici réalisée dans un mélange contenant de l'eau en plus de l'alcool et de la glycérine végétale. Aujourd'hui le terme gemmothérapie est devenue l'appellation générale relative à l'utilisation des parties embryonnaires de la plante macérée préalablement dans un solvant eau-alcool ou eau-alcool-glycérine. Selon Pol Henry, un macérat mère obtenu avec de l'eau est plus riche qu'un macérat obtenu sans.(89)

Selon la phytembryothérapie, les macérats mères de gui sont présentés comme ayant une action sur quatre grands axes(89) :

- Action cardiovasculaire : Le macérat de jeunes pousses est un anti-scléreux vasculaire utilisé dans les cas de pathologie tensionnelle, d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'athérosclérose. Associé à l'olivier, il participe à traiter les pathologies tensionnelles associées à une dyslipidémie
- Action rénale : La sclérose vasculaire peut conduire à terme à une atteinte rénale. Dans les cas d'une hypertension artérielle associée à une albuminurie on utilisera un macérat mère de gui et de genévrier. Pour traiter une atteinte rénale associée à une hyperuricémie, le gui sera associé au frêne dans le macérat
- Action gynécologique : l'emploi du gui sera indiqué par son action anti-sclérotique au moment de la ménopause si associé à l'airelle et au moment de d'andropause si associé au séquoia géant. L'utilisation de macérat de gui, de bouleau verruqueux et de houx est indiquée dans les cas de tumeurs bénignes et de kystes mammaires
- Action neurologique : Le macérat de gui est présenté comme traitant la névralgie, l'épilepsie avec le houx et le tilleul ainsi que les migraines spasmodiques de la ménopause avec l'olivier

III.2.1.2 Etudes des applications

Bien que ces différents usages ne semblent maintenant plus d'actualité, plusieurs études se sont toutefois penchées sur les utilisations antihypertensives et antidiabétiques et ont ainsi cherché à préciser son intérêt dans de tels cas.

III.2.1.2.1 Le gui comme anti-hypertenseur

L'effet de différents extraits de tige de *Viscum album* E1, E2 et E3, différents en fonction du solvant utilisé (E1 : éthanol, E2 : éther et E3 : acétate d'éthyle) sur la pression artérielle a été étudié chez le rat. La mesure de la pression artérielle s'est faite au niveau de l'artère carotide gauche après injection des différents extraits par la veine jugulaire droite.

E1 a présenté la concentration minimale efficace la plus faible avec $3,33 \cdot 10^{-5}$ mg / Kg là où les extraits E2 et E3 ont également pu montrer un effet significatif mais à concentration bien plus élevée.

L'utilisation d'atropine en tant qu'inhibiteur non sélectif des récepteurs muscariniques a entraîné une diminution de l'effet hypotenseur du gui sans annuler complètement ses effets. Toutefois l'emploi d'hexocycline méthylsulfate en tant qu'inhibiteur muscarinique sélectif n'a pas permis d'observer de diminution significative de la pression artérielle avec E1, suggérant le rôle des récepteurs muscariniques dans l'effet hypotenseur de *Viscum album*(90).

Une seconde étude a mis en évidence le rôle d'un extrait aqueux de feuilles de *Viscum album* sur la tension artérielle de modèles murins et a étudié le mécanisme d'action impliqué(91). L'expérience visait à mesurer la tension artérielle ainsi que la fréquence cardiaque de rats normotendus et hypertendus après charge saline et occlusion de l'artère rénale. L'extrait de gui a diminué significativement la tension artérielle des rats normotendus et hypertendus sans modifier la fréquence cardiaque. Les auteurs suggèrent que l'effet hypotenseur de l'extrait de *Viscum album* est du à son action sur les récepteur alpha-1 adrénergiques (antagonistes) ainsi que sur les récepteurs bêta-2 adrénergiques (agonistes).

L'hypertension provoquée par le sel est due à la libération de catécholamines surrénomédullaires. Les rats hypertendus par la voie rénovasculaire montrent une augmentation de la synthèse surrénale de catécholamines. Il est ainsi possible pour les auteurs que la dépression provoquée par l'extrait de *Viscum album* diminue la libération de catécholamines.

La présente étude n'a pas mis en évidence l'implication des récepteurs muscariniques cholinergiques dans l'abaissement de la pression artérielle, l'atropine ne l'ayant pas modifiée.

III.2.1.2.2 Le gui comme anti-diabétique

Une étude proposant de justifier ou de réfuter l'emploi du gui dans la médecine africaine en tant que traitement du diabète a mesuré l'impact d'un extrait méthanolique de *Viscum album* utilisé à dose de 50 mg / kg (D1) et 100 mg / kg (D2) sur un groupe de rats diabétiques de type 1 via un pré-traitement par streptozotocine¹⁰. Après trois semaines de traitement par l'extrait de gui, les auteurs observent une diminution significative de la glycémie vis-à-vis du groupe contrôle. Un effet protecteur potentiel de *Viscum album* sur le dysfonctionnement rénal est également évoqué(92).

Choudhary et al. (2010) ont rapporté la capacité d'anti-glycation de certains composés phénoliques de *Viscum album*, capacité permettant l'inhibition de la production des produits de glycation avancées responsables de nombreuses complications diabétiques(93).

III.2.2 Oncologie

Aujourd'hui la grande majorité des utilisations thérapeutiques du gui se concentrent sur le domaine de l'oncologie.

III.2.2.1 Situation européenne et indication

Bien que controversée, l'utilisation moderne des préparations de gui se focalise maintenant sur un emploi oncologique, en tant que traitement adjuvant et traitement à part entière.

Les extraits de gui sont utilisés depuis le début du 20^e siècle comme compléments au traitement du cancer(94). Dans ce cadre, la thérapie repose sur plusieurs cycles d'injections. Cette utilisation de *Viscum album* n'est aujourd'hui pas autorisée sur le territoire français. Les différents extraits sont préparés sous forme de solutions aqueuses ou de teintures-mères et peuvent être ou non fermentés.

¹⁰ Molécule cytotoxique pour les cellules β via GLUT-2

Il est important de rappeler qu'une spécialité à base de gui : Iscador® fabriqué par le laboratoire Iscador AG, titulaire et exploitant du médicament était jusqu'en 2018, disponible en France sur prescription médicale. Sa distribution française était alors assurée par le laboratoire Weleda au titre d'une autorisation d'importation parallèle¹¹.

Les extraits de gui sont utilisés à la fois dans des situations de traitements adjuvants et palliatifs, en complétant de la thérapie oncologique conventionnelle avec comme objectifs l'amélioration de la qualité de vie, un renforcement immunitaire ainsi qu'une amélioration de la tolérance à la chimiothérapie et radiothérapie. Dans une moindre mesure, ils sont supposés prolonger la survie et impacter le développement tumoral(95).

On distingue aujourd'hui deux approches quant à la production et à l'emploi clinique des préparations de gui :

- Les préparations phytothérapeutiques utilisées à dose constante :
 - Eurixor® (Biosyn Arzneimittel GmbH)
 - Cefalektin® (Cefak KG)
 - Lektinol® (Madaus GmbH)

Il s'agit de préparations non anthroposophiques et standardisées en lectines (bien que les préparations anthroposophiques puissent l'être également).

- Les préparations de gui produites selon les directives de la médecine anthroposophique :
 - AbnovaVISCUM® (GP Pharm S.A)
 - Helixor® (Helixor Heilmittel GmbH)
 - Iscador® (Iscador AG)
 - Iscucin® (WALA Heilmittel GmbH)
 - Isorel® (Novipharma GmbH)

Contrairement au premier groupe, il est ici supposé que l'efficacité pharmacologique du gui ne provienne pas d'un seul composant mais de l'action synergique ou additive de plusieurs molécules. Dans le cas présent les doses sont graduellement augmentées en fonction de plusieurs critères (état général du patient, réaction locale, température corporelle). Ces préparations sont généralement employées par voie sous-cutanée, deux à trois fois par semaine.

Iscador® est encore utilisé et disponible dans divers pays, notamment : Allemagne, Autriche, Belgique, Canada, Danemark, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suisse. (96)

¹¹ Dans le cas de l'importation parallèle, la spécialité bénéficie d'une AMM délivrée par l'Etat membre de provenance et d'une AMM délivrée par l'Etat membre de destination.

Plusieurs préparations de gui sont donc disponibles commercialement à travers le continent européen et indiquées dans les thérapies oncologiques. Ces différentes spécialités se subdivisent pour la plupart en fonction des sous espèces de gui utilisées.

Elles disposent d'une nomenclature commune qui fait suivre le nom de la spécialité d'une lettre correspondant à l'arbre hôte.

- A pour le sapin (*abietis*)
- M pour le pommier (*mali*)
- P pour le pin (*pini*)
- Qu pour le chêne (*quercus*)
- U pour l'orme (*ulmus*)

III.2.2.2 Iscador®

Iscador® est un extrait aqueux de plante fraîche et fermenté de différentes sous-espèces de *Viscum album*. Certaines préparations d'Iscador® peuvent contenir un adjuvant métallique sous forme de sel. De plus, quelques spécialités sont dites « spécifiées ». Elles se distinguent alors des premières par une teneur en lectine fixe et contrôlée.

Pour Iscador®, le dosage en mg mentionné pour chaque spécialité correspond à la quantité de plante fraîche utilisée pour la préparation d'une ampoule. (97,98)

III.2.2.2.1 Emploi et posologie

Le choix de la déclinaison d'Iscador® (par sous-espèces) est fonction de la pathologie. Il est recommandé de réaliser l'injection à proximité de la tumeur.

Le schéma thérapeutique se divise en deux phases :

Phase d'instauration

Le traitement débute par des injections de 1 mL d'Iscador® bi voire tri hebdomadaire à concentrations croissantes (commencer par la « série 0 » puis la « série I » et ensuite la « série II »). Cet échelonnage des teneurs est maintenu jusqu'à obtention d'une « dose individuelle de réaction ». Celle-ci est déterminée en fonction de diverses réactions indiquant un traitement adéquat(97) :

- Modification du bien-être subjectif
- Amélioration du bien-être subjectif et de la perception de la douleur
- Réaction au niveau de la température
- Réactions inflammatoires locales

Phase d'entretien

Le traitement est poursuivi à la concentration et au rythme déterminé plus tôt. On introduit des pauses dans les injections, généralement sur une durée d'une à deux semaines après un cycle de 2 x 7 ampoules. (97)

Le Tableau V Tableau V Recommandations fabricants Iscador® (97) reprend l'ensemble des recommandations de choix de spécialités ainsi que de posologies relatives à l'utilisation d'Iscador® en fonction de la localisation tumorale.

Tableau V Recommandations fabricants Iscador® (97)

Localisation de la tumeur primaire	Posologie variant de façon rythmique. Phase d'instauration avec la Série 0, puis phase d'entretien avec Iscador® Séries 0, I ou II		Posologie constante. Phase d'instauration avec la Série 0, puis phase d'entretien avec Iscador® spécifié ou d'autres sortes
	Recommandation	Alternative	
Tractus digestif			
Langue, cavité buccale, œsophage	Qu	M ou A	Qu Spécifié
Estomac, foie, bile, pancréas	Qu c. Cu	M c. Cu	Qu Spécifié
Intestin grêle, gros intestin, rectum	Qu c. Hg	M c. Hg	Qu Spécifié
Anus	P	Qu	P
Tractus Urogénital			
Reins	Qu c. Cu	M c. Cu	Qu Spécifié
Vessie	Qu c. Arg	A ou M c. Arg	Qu spécifié
Prostate, testicules	Qu c. Arg	A ou M c. Arg	Qu spécifié
Pénis	P	Qu	P
Utérus, ovaires	M c. Arg	Qu c. Arg	M spécifié
Vulve, vagin	M c. Arg	P c. Hg	M spécifié
Col de l'utérus	Qu	M	Qu spécifié
Mammaire			
Pré-ménopausique	M c. Arg	P c. Hg ou A	M spécifié
Péri-ménopausique	M c. Hg	P c. Hg ou A	M spécifié
Post-ménopausique (également induite artificiellement)	P c. Hg	Qu c. Hg	P c. Hg
Voies respiratoires			
Nez, pharynx	P	P c. Hg	P
Larynx	Qu	P ou A	Qu spécifié
Plèvre	P	P c. Hg	P
Bronches	U c. Hg	A ou Qu c. Hg	Qu spécifié
Système endocrinien			
Glande thyroïde	Qu	P	Qu spécifié
Peau	P	P c. Hg	P
Sarcomes	P	P c. Hg	P
Tumeurs cérébrales	P	P c. Hg	P

La dénomination des différentes spécialités Iscador® renvoie à la sous espèce de gui utilisé dans la fabrication de l'ampoule :

- P = *Pinus* (Pin)
- Qu = *Quercus* (Chêne)
- M = *Malus* (Pommier)
- A = *Abietis* (Sapin)
- U = *Ulmus* (Orme)

Ces différents extraits de gui peuvent également être associé à divers adjuvants métalliques. On note alors :

- Arg : Carbonate d'argent
- Cu : Carbonate de cuivre
- Hg : Sulfate de mercure

III.2.2.2.2 Contre-indications

L'utilisation d'Iscador® est contre-indiqué en cas d'états fébriles et inflammatoires, de maladie auto-immune, de traitement immunosuppresseur et d'hyperthyroïdie.(97)

III.2.2.3 Helixor®

Helixor® est un extrait aqueux de gui. Il se décline également en diverses préparations qui diffèrent en fonction de l'arbre hôte.(99–101)

III.2.2.3.1 Emploi et posologie

Le choix de la déclinaison d'Helixor® est fonction de la pathologie. L'injection doit être réalisée à proximité de la tumeur. (102)

- Helixor® A (*Abietis*) : Convient principalement aux patients débutant un traitement. Celui-ci est particulièrement indiqué pour des patients ayant montré une sensibilité allergique à d'autres préparations à base de gui. Il est fréquemment utilisé pour des indications de cancer tête et cou, poumon et prostate
- Helixor® M (*Malus*) : Immunostimulant et indiqué pour diverses tumeurs du bas ventre (vessie, utérus), de l'abdomen (estomac, côlon, foie, pancréas) ainsi que dans les cancers du sein post ménopause
- Helixor® P (*Pinus*) : Particulièrement riche en lectine et bénéficiant ainsi d'un effet immunomodulateur et antitumoral élevé. Il est principalement utilisé dans les cas de mélanomes malins, de sarcomes, de cancers rénaux et testiculaires ainsi que de cancers du sein pré ménopause. Il est également préconisé si un premier traitement par Helixor®A ou M a déjà été initié sans pour autant avoir pu atteindre l'efficacité souhaitée

Phase d'instauration

Injection sous-cutanée bi voire tri hebdomadaires de 1 mg¹² à augmenter de façon croissante en cas de bonne tolérance jusqu'à obtention d'une dose dite optimale pour une dose maximale journalière de 400 mg.(103)

La dose optimale est fixée individuellement et tient compte de différents critères de réactions du patient (103) :

- Modification de l'état de santé
 - Frissons, symptômes grippaux, céphalées et sensations vertigineuses suggèrent un dosage trop élevé
- Réaction thermique de l'organisme
- Réaction inflammatoire locale
 - L'apparition de rougeurs, enflures et indurations est fréquente et est acceptable pour un diamètre compris entre 0 et 5 cm.

Phase d'entretien

Le traitement est poursuivi à la dose et au rythme optimale fixé. On introduit des pauses cycliques d'une à deux semaines après quatre semaines de traitement. (98)

III.3 Homéopathie

C'est sur le pommier *Malus domestica* Borkh que sont récoltées les parties aériennes fructifère de *Viscum album*. Elles sont préparées fraîches pour obtenir une teinture mère à teneur en éthanol anhydre de 45 pour cent V/V souche à partir de laquelle seront obtenues les dilutions homéopathiques.

La drogue est coupée en fragments de taille inférieur à 5 cm et macère sur une durée d'environ 3 semaines.(104)

III.3.1 Principes homéopathiques

Pour aborder et comprendre le spectre des utilisations de *Viscum album* en médecine homéopathique, il est nécessaire de préciser les fondements de celle-ci. L'homéopathie repose ainsi sur trois piliers. (105)

III.3.1.1 Le principe de similitude

La première loi homéopathique a été formulée en 1796 par le médecin allemand Samuel Hahnemann. Son principe consiste à concevoir que « **toute substance capable d'induire à des doses pondérales chez le sujet sain des symptômes pathologiques, est susceptible, à dose spécialement préparée, de faire disparaître des symptômes semblables chez le malade qui les présente** » (S. Hahnemann 1796).

¹² Ici 1 mg correspond à 1 mg de plante fraîche utilisée pour la fabrication d'une ampoule

Il s'agit ici de comprendre que ce qui peut induire des maux à dose usuelle peut être remède à ces mêmes maux à dose très faible.

Bien que différent, ce principe pourrait être envisagé comme une suite complétée de la théorie dite des semblables proposée par Paracelse au XVI^e siècle et abandonnée par la suite « *Similia similibus curantur* ».

C'est ce principe de similitude qui permet d'envisager l'emploi et les bénéfices thérapeutiques de *Viscum album* en homéopathie, la plante étant par nature toxique si consommée en l'état.

III.3.1.2 Le principe d'infinitésimalité

Le second principe de l'homéopathie est nécessaire à l'application du premier. Comme vu dans la partie précédente, les souches homéopathiques (animale, minérale ou végétale) doivent subir une suite de dilutions successives pour se défaire de leur potentiel toxique et ainsi gagner en bénéfice.

Deux modes de dilution existent en homéopathie.

- **La dilution Hahnemannienne** : Il s'agit d'une dilution centésimale (représenté par le sigle CH). Ainsi, 1 centième de teinture mère est ici ajouté à 99 centièmes de solvant neutre avant de subir une étape dite de dynamisation pour donner 1 CH. L'obtention d'une dilution 2 CH consiste à réitérer l'opération à partir de la solution précédente. La formule mathématique correspondant peut s'exprimer ainsi : $x \text{ CH} = 10^{-2x}$ de la solution de base. Il s'agit en France du mode de dilution le plus courant
- **La dilution Korsakovienne** : Ce mode de dilution se distingue du premier par une plus haute dynamisation. Il s'agit ici de n'utiliser qu'un seul contenant dans lequel sera introduit 1 centième de la souche primaire et 99 centièmes de solvant neutre avant de dynamiser 100 fois la solution obtenue pour obtenir une dilution dite à 1 K. Le contenu est ensuite vidé en considérant qu'une partie infinitésimale de celui-ci reste encore sur les parois du contenant. Pour réaliser les dilutions suivantes ce même contenant est de nouveau rempli de solvant puis dynamisé

III.3.1.3 Le principe d'individualisation

La dernière loi homéopathique consiste à considérer le patient comme un ensemble tant biologique que psychique. Il est ici fondamental d'envisager l'individu comme un être complexe avec une histoire qui lui est propre pour ainsi en saisir les détails. Les maux prennent place dans un contexte particulier chez des individus particuliers.

III.3.2 Indications thérapeutiques

C'est le principe de similitude qui donne aux différentes préparations homéopathiques les grands axes de leurs indications. En se référant à cette idée, il est alors nécessaire de rappeler l'impact et les symptômes pouvant apparaître des suites de la consommation de *Viscum album*.

On liste alors hors syndrome digestif(40,42,49) :

- Troubles neuro-musculaires
- Troubles cardiorespiratoires

L'emploi de préparations homéopathiques de *Viscum album* a ainsi plusieurs indications, la littérature présente notamment (106–113):

- Hypotension
 - Crises brutales et bradycardie
 - Sensation de lourdeur dans la région thoracique gauche et vertiges
- Epilepsie, vertiges
 - Epilepsie accompagnée d'aura à bouffée de chaleur ascendante
 - Epilepsie à conséquences d'absences chez sujet hypotendu et déprimé
 - Epilepsie vertigineuse avec dédoublement de la vision
- Troubles articulaires
 - Douleur ascendante à sensation de chaleur
 - Douleur localisée aux pieds à sensation de chaleur
 - Crise de goutte

III.4 Pharmacologie

La littérature scientifique concernant l'emploi du gui, ses effets biochimiques ainsi que thérapeutiques ne cesse de s'étoffer. La lectine et la viscotoxine, que l'on pense être les principes actifs sont, parmi les autres molécules retrouvées dans la plante, très majoritairement étudiées.(114)

A noter qu'un symposium scientifique consacré uniquement à la recherche et à l'application thérapeutique de *Viscum album* dans le traitement du cancer le Mistelsymposium, existe depuis 1995. La 7^e édition s'est tenue en 2019. La prochaine édition est prévue en 2023.(115)

III.4.1 Etudes *in vitro* et animales

La recherche préclinique se focalise sur l'étude de plusieurs activités chez *Viscum album*, à savoir ses potentiels effets cytotoxiques et immunomodulateurs, bien que d'autres effets aient également été documentés.

III.4.1.1 Activité cytotoxique et anti-cancéreuse

III.4.1.1.1 Lectines

Un nombre non négligeable de composés du gui ont été documentés comme possédant des propriétés cytotoxiques et des effets anti-cancéreux potentiels. On retrouve notamment les viscotoxines, les lectines, les acides phénoliques et les triterpènes(24). Les lectines ML-I, II et III sont toutefois considérées comme étant les principaux constituants ayant des propriétés antitumorales(116).

Par leur statut de RIP (ribosome-inactivating protein) et en se liant aux cellules par leur sous-unité B, les lectines pénètrent le cytoplasme avec la sous-unité A cytotoxique. L'insertion de cette dernière permet l'hydrolyse de la liaison N-glycosidique reliant l'adénine-4324 et la guanine-4325 de l'ARNr 28S. Cette dépurination empêche la liaison du ribosome aux différents facteurs cellulaires, atténuant ainsi la production de protéines et conduisant à l'apoptose.(34,117)

Une étude menée par Bantel et al. (1999) proposant d'analyser les mécanismes de cytotoxicité induit par ML-I sur des lignées leucémiques de cellules T et B a mis en évidence l'activation de caspases dans l'induction de l'apoptose. L'utilisation de zVAD-fmk (un inhibiteur de caspases) empêchait totalement la mort cellulaire(118).

Des extraits aqueux de gui du pommier ABNOBAViscum® ainsi que des lectines ML-II et ML-III purifiées ont permis d'inhiber la croissance cellulaire de plusieurs lignées tumorales, notamment de mastocytomes murin (P815), cellules T humaines leucémiques (MOLT-4), hybridomes B murins, histiocytome humain (U937) ainsi que de thymome murin (EL-4). Ici les extraits aqueux de gui du pommier à la dilution 1/10^e ont permis une inhibition de la croissance des lignées MOLT-4 tumorales de 98%(32,119).

Les effets d'une unique injection intrapéritonéale d'Isorel M® à dose de 100 mg / kg ont été étudiés chez des souris porteuses d'un mélanome B16F10. Comparativement aux témoins, les souris traitées par Isorel M® ont montré une réduction statistiquement significative de la taille des tumeurs ainsi qu'une nécrose tumorale et une destruction des tissus malins(120).

Les lectines peuvent alors être à l'origine d'une cytotoxicité pouvant conduire à une régression tumorale. Il a cependant été montré qu'en cas d'exposition prolongée, la cytotoxicité devient moins pertinente. Après plusieurs semaines de traitement par *Viscum album*, des glucides capables de se lier à la chaîne B des lectines ont inhibé leur activité cytotoxique. Il s'agit de glycoprotéines sériques et notamment l'haptoglobine, la glycoprotéine $\alpha 1$ et la transferrine(121). La présence d'anticorps anti-ML a également été mise en évidence après plusieurs semaines (122).

Bien que les lectines du gui et particulièrement la lectine ML-I soient réputées comme majoritairement responsables de l'effets cytotoxique attribué à *Viscum album*, qu'en est-il des autres composants, seuls ou associés ? Existe-t-il une synergie d'actions ?

III.4.1.1.2 Autres constituants

Une étude a souhaité comparer l'action inhibitrice des lectines avec celle de constituants de poids moléculaires différents. Les effets d'un extrait aqueux de gui du pommier (Isorel M®) ont été comparés à ceux d'une préparation de lectine ML-I sur des cultures de mélanomes murin B16F10, étudiant la croissance de métastases pulmonaires(123).

A la concentration la plus élevée testée dans cette étude, l'ensemble des préparations a grandement réduit le nombre de nodules pulmonaires tumoraux chez les modèles murins après injections de cellules B16F10 prétraitées *in vitro* par les différentes préparations. Également, de faibles concentrations de l'extrait total de gui ont montré une activité plus élevée sur les cellules B16F10 que la lectine ML-I pure. Les auteurs supposent que les autres constituants du gui sont nécessaires à une activité optimale(123).

Il est important de considérer que la composition chimique des extraits de gui est liée de façon directe au solvant utilisé dans le processus d'extraction. Sachant que les lectines ML-I, II et III ne sont pas stables dans les solvants hydroalcooliques, qu'en est-il de l'effet thérapeutique des teintures ?

Une étude menée en 2018(27) a analysé la composition chimique de deux teintures de *Viscum album* TA et TB fournies respectivement par Homeopatia Almeida Prado et les Laboratoires Boiron. Chacune a été obtenues par macération à l'éthanol (45% v / v). A été étudiée leur activité *in vitro* dans des cellules tumorales (Mélanome murin B16F10 et leucémique myéloïde chroniques K532) et non tumorales (cellules rénales de singes MA-104).

L'analyse chromatographique a permis d'identifier les composés suivants :

- Acide caféique

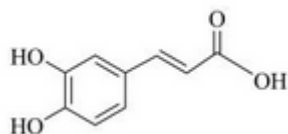


Figure 19 Acide Caféique

- Acide chlorogénique

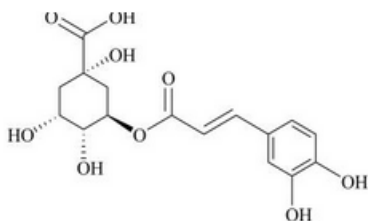
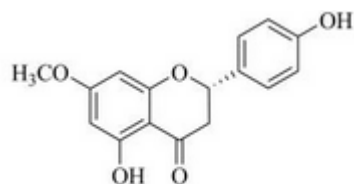
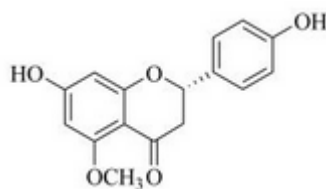


Figure 20 Acide chlorogénique



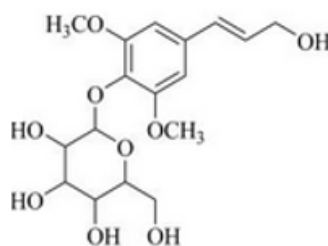
- Sakuranetine

Figure 21 Sakuranetine



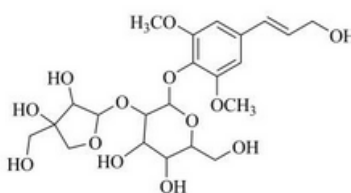
- Naringenine 5-methyl éther

Figure 22 Naringenine 5-methyl éther



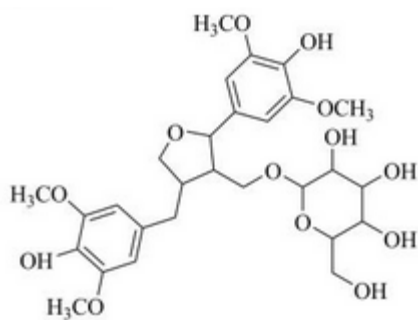
- Syringenine 4-O-glucoside

Figure 23 Syringenine 4-O glucoside



- Syringenine 4-O-apiosyl-glucoside

Figure 24 Syringenine 4-O-apiosyl-glucoside



- Alangilignoside C

Figure 25 Alangilignoside C

La viabilité des différentes cellules B16F10, K562 et MA-104 soumises à TA et TB a été étudiée avec des concentrations de teintures variant de 1 à 5% v / v.

L'utilisation de teintures a permis une diminution de la viabilité des cellules B16F10 et K562 de façon dose dépendante. La lignée rénale MA-104, quant à elle, a été résistante à l'ensemble des différentes concentrations hydroalcooliques employées.

L'observation microscopique après colorations au Giemsa des cultures B16F10 traitées par TA à 3 % v / v et par TB à 5 % v / v durant 24 h a permis d'observer une altérations morphologique significative des cellules suggérant l'apoptose, comparativement aux cellules traitées par une solution hydroalcoolique témoin.

Une électrophorèse sur gel d'agarose et marquée par bromure d'éthidium¹³ avant visualisation ultra-violet a permis de mettre en évidence la fragmentation de l'ADN de B16F10 induit par une exposition à TA et TB aux concentrations 5% v / v et 3% v / v pendant 6 et 24h.

Le traitement de cellules B16F10 d'abordensemencées à la concentration de 10^5 cellules / puits pendant 24 h puis traitées par TA et TB aux concentrations de 3 et 5% v / v pendant 6 h a permis, après coloration par de l'annexine V-FITC et de l'iodure de propidium¹⁴ d'observer une large diminution du nombre de cellules viables comparativement au témoin. Ainsi ce nombre a été réduit de 22,5% après traitement à 3 % v / v avec une augmentation du nombre de cellules apoptotiques précoces de 21 % (PI- / A +). Une augmentation du nombre de cellules marquées PI de 16,5% après traitement à TA a été obtenue. Celle-ci suggère la mise en œuvre d'une nécrose ou d'autres voies de morts cellulaires non apoptotiques. Les lectines du gui n'étant pas stables dans les solvants hydroalcooliques, l'activité anticancéreuse de TA et TB doit être en partie également attribuée à d'autres composants, non présents dans les préparations aqueuses(27).

L'effet de l'acide chlorogénique et de l'acide caféique sur une culture de cellules d'hépatome AH109 du rat a fait l'objet d'une étude (125). Selon ces résultats, les acides chlorogéniques et caféiques présentaient une activité inhibitrice à l'encontre des cellules tumorales avec la mise en évidence d'effets relatifs à l'adhésion, la prolifération, la migration et l'invasion des cellules tumorales.

L'effet cytotoxique de la flavonone sakuranetine a été étudiée sur des cultures cellulaires de mélanome B16BL6 après 72 h de traitement avec des concentrations de flavonone variant de 0 à $75\mu\text{mol} / \text{L}$. Les auteurs mettent en évidence une diminution du nombre de cellules à partir d'une concentration en sakuranetine supérieure à $15\mu\text{mol} / \text{L}$ (126).

¹³ Marqueur non radioactif des acides nucléiques

¹⁴ L'apoptose est mise en évidence en cyrtométrie de flux par une positivité à l'annexine V et une négativité à l'iodure de propidium.

La nécrose est marquée par une double positivité à l'annexine V ainsi qu'à l'iodure de propidium.(124)

Les effets cytotoxiques de trois extraits de gui commercialisés (Iscador P®, Iscador M® et Iscador Qu Spezial®) ont été mis en évidence sur des lignées cellulaires du carcinome épidermoïde de la langue SCC9 et SCC25(127). L'étude met en évidence une diminution du nombre de cellules viables corrélée à la dose d'extraits et au temps d'incubation. Cette diminution est plus importante après 48 h qu'après 24 h. Aux différentes durées d'incubation étudiées, les préparations n'avaient toutefois pas la même efficacité cytotoxique. Iscador Qu Spezial® et Iscador M®, respectivement issus du chêne avec une teneur en lectine contrôlée (Iscador Qu Spezial®) et du pommier (Iscador M®) se sont montrées plus efficaces qu'Iscador P® pour induire la mort cellulaire dans SCC9 et SCC25.

Parmi les trois extraits étudiés, la spécialité Iscador Qu Spezial® a été la plus efficace. Cette supériorité d'action pourrait s'expliquer par la teneur en lectines supérieure de la forme Spezial vis-à-vis des extraits M et P simples.

Toutes les cellules ne sont pas identiques quant à leur comportement vis-à-vis des extraits de gui. La même étude (127) montre que les cellules SCC9 semblent être plus résistantes à l'apoptose provoquée par *Viscum album* que les cellules SCC25.

L'activité anticancéreuse et anti-métastatique des lectines ML-I du gui coréen (*Viscum album coloratum*) a été étudiée chez des souris porteuses d'un mélanome B16BL6(128). Pour ce faire, ML-I a été injecté 3 fois par semaines à 10 souris par groupes étudiés. Le groupe témoin a reçu des injections de solution saline.

Une croissance tumorale a été observée chez toutes les souris pré-infestées aux cellules B16BL6, les rongeurs ayant reçu ML-I inclus. L'injection d'extrait de *Viscum album* n'a pas été capable d'empêcher la formation de tumeur. Toutefois, alors que l'ensemble des animaux témoins sont morts à j 27 avec une date moyenne de mort à 20,2 jours, la durée de vie des souris traitées par ML-I a légèrement augmentée. Dans le groupe traité avec 100ng de lectine, 30% des rongeurs étaient encore en vie à j27 contre 40% pour ceux ayant reçu 10ng. La moyenne de survie pour les souris traitées à 10 ng s'élevait à 27,6 jours, tous les spécimens étant mort à J40. La moyenne de survie des souris du groupe 10 ng a été plus importante que celle du groupe ayant reçu une dose supérieure de lectine.

Parallèlement, l'incubation de lectines ML-I avec des cultures cellulaires B16BL6 a toutefois permis d'observer une réduction dose-dépendante de la croissance cellulaire. Ces mêmes cellules ont été étudiées par microscopie en fluorescence pour mettre en évidence le mode de mort cellulaires induit par les lectines. Le résultat obtenu a permis d'observer un rétrécissement cellulaire, une condensation de la chromatine ainsi que l'apparition de plusieurs corps apoptotiques. De plus, l'électrophorèse sur gel d'agarose de l'ADN chromosomique des cellules préalablement traitées à la lectine et l'emploi d'iodure de propidium comme marqueur ont mis évidence une accumulation de cellules à teneur en ADN sub-G1 caractéristique de l'apoptose.

III.4.1.2 Activité immunomodulatrice

Plusieurs études proposent que les extraits de *Viscum album* impactent le système immunitaire et exercent des activités immunomodulatrices pouvant influencer la régression tumorale. Cette caractéristique viendrait s'ajouter au premier effet cytotoxique.

Avant de se consacrer à l'effet immunomodulateur des différents extraits de gui, il convient de faire un bref rappel concernant la co-stimulation intercellulaires et ses différentes voies.

Un des éléments clé de la réponse immunitaire est l'activation d'un lymphocyte. Pour s'activer, il est nécessaire que le lymphocyte se voit présenter, par l'intermédiaire d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA), un couple antigène-molécule HLA. Il s'agit ici du premier signal d'activation.

La cellule présentatrice d'antigène ne se contente pas de présenter l'antigène au lymphocyte T mais permet en plus une stimulation lymphocytaire par l'intermédiaire de différentes voies de co-stimulation. La présentation de l'antigène seule ne suffit pas à activer un lymphocyte T. Sans co-stimulation associée la prolifération cellulaire est insuffisante au même titre que la production de cytokines, le tout aboutissant le plus souvent à une anergie cellulaire.(129)

La co-stimulation consiste alors en un contact cellulaire direct via des molécules de surface portées par les CPA et reconnues par les récepteurs lymphocytaires. Elle est nécessaire à une activation totale des lymphocytes T ainsi qu'à leur différenciation en cellules mémoires ou effectrices. Le signal de co-stimulation peut être de deux types :

- Un signal activateur : permet l'activation cellulaire
- Un signal inhibiteur : permet une régulation de l'activation

La co-stimulation comprend trois grandes voies qui diffèrent en fonction de leur expression cellulaire. On compte trois grandes familles de voies établies selon leur homologie avec certaines familles moléculaires :

- Les molécules de la superfamille des immunoglobulines
- Les molécules de la superfamille des récepteurs du $\text{TNF}\alpha$
- Les molécules de la famille des récepteurs aux cytokines

Le Tableau VI détaille ces trois familles.

Tableau VI Les familles des voies de co-stimulation lymphocytaires

Familles des voies de co-stimulation lymphocytaire	Molécules
Superfamille des immunoglobulines	CD28 / B7-1 (CD80), B7-2 (CD86) ICOS / ICOSL PD-1 / PDL1, PD-L12 B7H3 B7H4 BTLA
Superfamille des récepteurs du TNF α	OX40 (CD134) / OX40L 4-1BB (CD137) / 4-1BBL CD27 / CD70
Famille des récepteurs aux cytokines	IL-2R IL-7R IL-15R IL-1R IL-6R

Durant le développement d'une tumeur, celle-ci échappe au système immunitaire par la sécrétion de plusieurs facteurs, notamment VEGF et IL-10 comme illustré par la Figure 26. Cet échappement immunitaire implique plusieurs voies à savoir l'induction de la tolérance immunitaire, la résistance à la destruction et l'inactivation des cellules présentatrice d'antigènes parmi lesquelles les cellules dendritiques(130).

Avant d'aller plus loin, il convient de faire un point sur les trois facteurs cités plus haut.

- VEGF (vascular endothelial growth factor) : Facteur de croissance des cellules endothéliales lymphatiques qui permet l'apparition de nouvelles connections. Ces cellules endothéliales lymphatiques interviennent sur la maturation des cellules dendritiques. Elles expriment de façon constitutive des antigènes du soi et empêchent donc de présenter correctement les antigènes de la tumeur aux lymphocytes T. (131)
- IL-10 : Cytokine anti-inflammatoire pouvant être produite dans la tumeur. Cette cytokine supprime la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules dendritiques et entraîne une diminution des molécules de co-stimulation CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices d'antigènes.(132,133)

Les cellules tumorales bloquent ainsi le processus de maturation et d'activation des cellules dendritiques. Ces dernières, situées au niveau de la tumeur ou à proximité, sont alors majoritairement immatures et disposent d'une capacité réduite à stimuler les lymphocytes T(134).

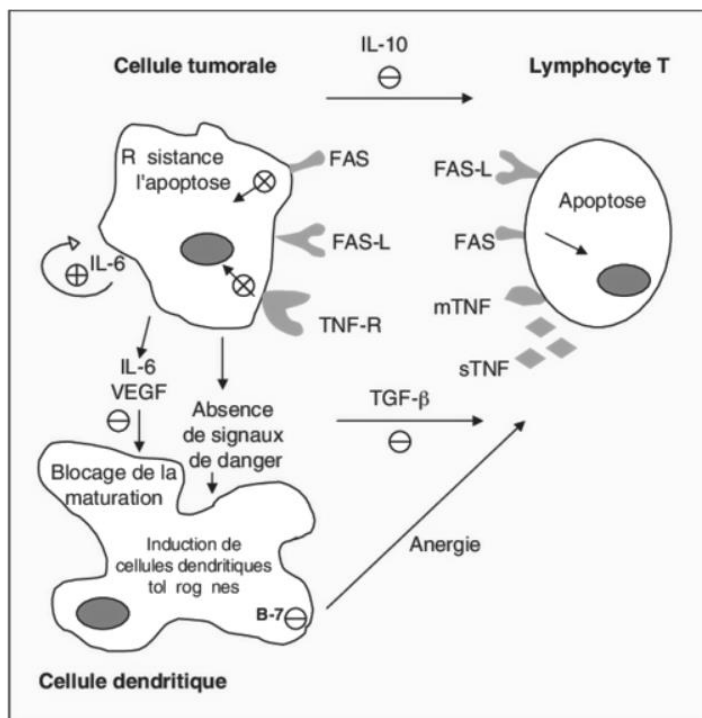


Figure 26 Mécanismes d'échappement de la cellule tumorale (135)

L'hypothèse de l'impact des extraits de *Viscum album* sur l'activation des cellules dendritiques a été étudiée (136). Cette expérience portait sur un extrait de gui du chêne Iscador Qu Spezial® titré en lectine et a étudié l'action de celui-ci sur des cellules dendritiques immatures de 4 jours pendant 48 h.

L'extrait Iscador Qu Spezial® semble avoir amélioré l'expression des molécules co-stimulantes CD80 et CD86 de façon dose dépendante. Les expressions d'HLA-DR, de CD40 et de CD83 sont restées inchangées. De plus, l'utilisation de l'extrait à une concentration de 15µg / mL a permis une expression de CD80 comparable à celle obtenue dans le groupe contrôle traité par 15ng / mL de TNF-α.

Outre les précédentes molécules co-stimulantes, il a été montré que le processus de maturation des cellules dendritiques associées à l'extrait de *Viscum album* est lié à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-8 de façon dose-dépendante. La prolifération de lymphocytes T CD4+ est également dose-dépendante vis-à-vis de l'extrait de gui. De plus, cette étude a montré que les cellules dendritiques traitées par l'extrait de gui du chêne titré en lectine n'induisent pas d'état d'anergie des lymphocytes T. L'état d'anergie correspond à un état de non-réponse spécifique d'un lymphocyte T pour lequel la stimulation antigénique n'est pas accompagnée de la co-stimulation membranaire des cellules présentatrices d'antigène. Dans ce cas, le lymphocyte T est dit en état d'anergie, inactivé.

Dans cette même étude, la co-culture de cellules dendritiques traitées par l'extrait de gui et de clones lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ spécifiques de mélanome a permis de mettre en évidence l'activation du clone spécifique de l'antigène tumoral par les cellules dendritiques. Cette activation a été observée par la sécrétion de TNF- α et IFN γ .

Pour aller plus loin et en considérant la diversité de composition des extraits de *Viscum album* relative à l'hôte parasite, à la saison de récolte ainsi qu'au mode d'extraction, les mêmes auteurs ont cherché dans une seconde étude à comparer l'effet de différents extraits de gui sur la maturation et l'activation des cellules dendritiques humaines(137). Cinq extraits de *Viscum album* ont été étudiés : VA Qu Spez (gui du chêne titré en lectines et fermenté), VA Qu Frf (gui du chêne non fermenté), VA M Spez (gui du pommier titré en lectines et fermenté), VA P (gui du pin fermenté) et VA A (gui du sapin fermenté) dont les compositions et le mode de préparation sont listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau VII composition de quatre extraits de gui VA

Extrait	Arbre hôte	Concentration en lectine (ng / mL)	Concentration en viscotoxine (μ g / mL)	Fermentation
VA Qu Spez	Chêne	785 $\pm$ 10%	5 $\pm$ 5%	Fermenté
VA Qu Frf	Chêne	2391 $\pm$ 10%	19 $\pm$ 5%	Non fermenté
VA M Spez	Pommier	548 $\pm$ 10%	4 $\pm$ 5%	Fermenté
VA P	Pin	28 $\pm$ 10%	6 $\pm$ 5%	Fermenté
VA A	Sapin	23 $\pm$ 10%	19 $\pm$ 5%	Fermenté

Parmi l'ensemble des extraits testés, seul VA Qu Spez semble capable d'induire la maturation des cellules dendritiques. VA Qu Spez semble de plus être le seul extrait à induire de manière significative plusieurs cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8, IL-12 et TNF- α sans pour autant modifier la production de la cytokine immunosuppressive IL-10.(137)

En considérant les concentrations en lectine et viscotoxine des différentes préparations étudiées et le fait que l'extrait VA Qu Spez ne soit le plus concentré ni en lectine ni en viscotoxine, il est difficile de conclure quant au contexte moléculaire ayant permis à la préparation d'être efficace là où les autres n'ont pu montrer d'effet.

III.5 Etudes cliniques

A l'image des domaines d'études vu plus haut, la grande majorité des études cliniques réalisées avec les préparations de gui sont menées dans le domaine de l'oncologie. Il est à rappeler que l'utilisation de préparations à base de gui, bien que tout à fait répandues dans le monde germanophone, est aujourd'hui au centre de nombreuses interrogations et remises en question quant à son intérêt en thérapeutique oncologique. Compte tenu des activités cytotoxiques et immunologiques observées *in vitro*, il est important de chercher à savoir si les observations *in vitro* peuvent également être observées *in vivo*.

Dans un contexte clinique et pour la totalité du spectre cancéreux, il est difficile d'interpréter l'ensemble des résultats obtenus dans les différentes études menées. Cela tient au fait que ceux-ci correspondaient à des patients atteints par différents types de cancers et recevant ou non, en fonction des cas, différents types de traitements conventionnels (radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie). Les différentes préparations issues du gui ne peuvent quant à elles se voir comme qualitativement ou quantitativement comparables pour ce qui est de leur composition. Les présents résultats doivent alors être considérés dans le cadre bien précis de leur contexte tant pathologique que thérapeutique. L'efficacité et l'innocuité relative au traitement par extrait de *Viscum album* doit de plus être prise en compte pour chaque extrait individuellement.

III.5.1 Efficacité thérapeutique

III.5.1.1 Cancers du sein et gynécologique

19 études contrôlées randomisées (ECR), 16 études contrôlées non randomisées (non ECR) et 11 études de cohorte à un seul bras ont été collectées et étudiées dans le cadre d'une revue systématique portant sur l'évaluation clinique et pré-clinique de l'efficacité thérapeutique et des effets biologiques des extraits de gui européen dans les cancers gynécologique et du sein.(138)

III.5.1.1.1 Cancer du sein

Le comportement de la tumeur a été étudié par 2 études ECR, 4 non ECR ainsi que 4 études de cohorte.

Parmi celles-ci, quatre des études contrôlées combinaient l'emploi du gui à un traitement conventionnel du cancer. Certaines ont rapporté un bénéfice face à la récurrence de la maladie ou un délai avant rechute augmenté. D'autres n'ont, quant à elles, rapporté aucun impact. Aucune n'a mis en évidence un quelconque désavantage.

Deux études ont rapporté une rémission tumorale chez 44 à 62 % des patientes après utilisation locale d'extrait de gui à dose élevée.

La qualité de vie ainsi que la réduction des effets secondaires attribués à la chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie ont été analysées et évaluées dans 11 ECR, 6 non ECR et 4 études de cohorte. Parmi celles-ci, 19 ont rapporté un bénéfice significatif quant à la qualité de vie des patientes et la diminution des effets secondaires, 1 a montré une diminution des effets secondaires sans impacter significativement la qualité de vie et 1 n'a montré aucun bénéfice.

III.5.1.1.2 Cancer du col utérin

La survie des patientes a été étudiée par 1 ECR et 3 non ECR. Ces 4 études ont rapporté un résultat bénéfique sans être pour autant statistiquement significatif si ce n'est dans le groupe des 3 études non ECR.

Le développement tumoral a été étudié dans une étude non ECR sans pour autant aboutir à un effet positif quant à la récurrence ou à l'expansion de métastases. Une étude de cohorte a rapporté 41% de rémission complète et 27% de rémission partielles de néoplasie cervicale intraépithéliale après utilisation d'extrait de gui.

La qualité de vie des patientes a été étudiée dans 1 ECR et 1 non ECR, ces deux études ayant rapporté un résultat bénéfique statistiquement significatif.

III.5.1.1.3 Cancer de l'utérus

La survie des patientes a été étudiée par 2 ECR et 2 non ECR. Parmi celles-ci, 3 ont montré un bénéfice statistiquement significatif, mais 1 n'a rapporté aucune différence.

La qualité de vie a été évaluée par 1 ECR et 1 non ECR. Les deux ont obtenu un avantage statistiquement significatif à l'utilisation d'extraits de gui.

III.5.1.1.4 Cancer ovarien

La survie des patientes a été étudiée par 2 ECR et 2 non ECR. Ces deux études ont chacune rapporté un bénéfice. Parmi celles-ci, seulement deux étaient statistiquement significatives.

L'emploi d'extrait de gui et son impact sur la qualité de vie ainsi que sur la tolérance aux effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie a été analysé par 3 ECR et 1 non ECR, celles-ci ayant toutes rapporté un effet positif statistiquement significatif.

III.5.1.1.5 Métastases pleurales

La rémission après traitement dans le cas d'épanchement pleural malin provenant d'un foyer du sein ou de l'ovaire a été étudiée par 1 ECR et 4 études de cohorte. Toutes ont rapporté des taux de rémission substantielles.

III.5.1.1.6 Limites soulignées

Bien que plusieurs études aient pu rapporter des effets positifs à l'emploi du gui dans les cas de cancers gynécologiques et mammaires, ceux-ci doivent être considérés et interprétés avec prudence et dans leur contexte.

III.5.1.1.6.1 Qualité de vie

L'amélioration ou le maintien de la qualité de vie ainsi que l'amélioration de la tolérance aux traitements oncologiques conventionnels semblent correspondre aux résultats les plus statistiquement solides des traitements par *Viscum album*. Les différents questionnaires sur la qualité de vie comprenaient pour la majorité, des critères d'évaluation bien établis et validés. Sont relevés plusieurs effets positifs quant à l'amélioration de l'appétit, la fatigue, le sommeil, les nausées/vomissements, l'énergie, la douleur et le bien-être physique et émotionnel. En ce qui concerne la tolérance aux traitements oncologiques, certaines études établissent une réduction des dommages hématopoïétiques alors que d'autres ne font état d'aucune amélioration notable.

Toutefois, la qualité de vie et la tolérance des symptômes étant évaluées de façon subjective, la présence de biais de mesure (ou d'observation) est à envisager. De plus, dans ces conditions le contexte de double aveugle est fragile. L'utilisation d'extraits de gui en sous-cutané doit certainement pouvoir être identifiée par le patient ou l'équipe médicale en raison des réactions locales au site d'injection et de la possible apparition de légers symptômes pseudo-grippaux déjà documentés. Le risque d'une levée de l'insu est alors à considérer.

Dans une étude portant sur la qualité de vie de patients cancéreux traités par un extrait de *Viscum album*, des réactions locales étaient observables chez 17,6% de ceux-ci(139). Les auteurs de la présente revue précisent également que les études de cohorte à une seule branche ne sont généralement pas adaptées pour ce qui est de juger un objet influencé par de nombreux facteurs comme peut l'être la perception de la qualité de vie.

III.5.1.1.6.2 Survie

Pour ce qui est de la survie des patientes, certaines études ECR font état d'un bénéfice statistiquement significatif quand d'autres n'en reconnaissent aucun. La majorité des non ECR montrent quant à elles une augmentation majeure de la survie.

Dans le cas de la survie, un grand nombre d'études regroupées dans la revue suivent le principe « as-treated » et non « intention-to-treat » et ne se consacrent donc pas à l'ensemble des patients randomisés. Le principe « Intention-to-treat » correspond à la prise en compte analytique de l'ensemble des individus préalablement sélectionnés et randomisés et ce indépendamment de leur devenir durant l'étude. Celui dit « as-treated » lui, ne considère que le groupe des patients effectivement traités. En règle générale, les approches « as-treated » tendent à surestimer les effets thérapeutiques étudiés(140).

Ici, bien qu'aucune des études présentes n'ait été réalisée à l'aveugle, cet élément n'est que peu gênant, la survie n'étant par principe pas affectée par un biais d'observation. La présente revue reconnaît à l'amélioration de la survie par le gui des preuves modérées.

III.5.1.1.6.3 Comportement tumoral

Pour ce qui est du comportement tumoral, les différentes études ECR ne font état que de très rares preuves quant à l'efficacité de *Viscum album*. La majorité des avantages est observée dans les études non randomisées.

III.5.1.1.7 Conclusion des auteurs

La présente revue conclut que les différentes études examinées suggèrent un bénéfice dans les cas de cancer du sein ou gynécologique. Les preuves les plus notables concernent la qualité de vie et la tolérance aux traitements conventionnels là où celles concernant la survie des patients sont plus fragiles. Le comportement de la tumeur n'a, selon les auteurs, pas été assez étudié pour conclure à un bénéfice.

III.5.1.2 Différents types de cancers

Une seconde revue a également cherché à compiler et étudier les différentes études cliniques disponibles traitant cette fois des indications oncologiques au sens large avec pour objectif de déterminer l'efficacité, la tolérabilité et l'innocuité des extraits de gui utilisés chez des patients atteints de cancer(95). Ont été inclus dans cette revue des essais ECR d'adultes atteints de cancers de tous types et chez lesquels le gui était utilisé en tant que traitement unique ou en association à une chimiothérapie ou radiothérapie conventionnelle.

Ici 80 études ont été initialement identifiées. Sur ces 80, les auteurs en ont exclu 58, généralement par absence de caractère prospectif et de répartition aléatoire des patients. L'ensemble des études sélectionnées comprenait finalement 3484 patients cancéreux et randomisés et 5 extraits de gui de 5 fabricants différents en plus d'une préparation non disponible dans le commerce.

III.5.1.2.1 Survie

Pour les essais s'intéressant à la survie, 6 sur 13 ont montré des preuves de bénéfice. Parmi les 13 essais, 4 ont été jugés de haute qualité méthodologique mais n'ont fait preuve d'aucun bénéfice apporté.

Les auteurs concluent que parmi les études incluses, aucun des différents extraits de gui étudiés n'a pu montrer d'effets positifs statistiquement significatifs sur la survie sans maladie ou sur la survie globale.

III.5.1.2.1.1 Cancer du sein

Les preuves recueillies d'un impact positif sur la survie sont limitées à un essai utilisant Iscador® et portant sur 34 patientes(141).

III.5.1.2.1.2 Cancer gastro-intestinal

Pour ce qui est du cancer colorectal métastaté, les auteurs relèvent deux études de petits échantillons et aux preuves contradictoires sur l'utilisation de gui en association à une chimiothérapie conventionnelle. L'une des deux études observe un avantage significatif(142) là où la seconde (143) n'a pu en relever aucun.

Pour ce qui est du cancer gastrique, une publication compare l'utilisation d'extraits de gui à un traitement par chimiothérapie et à l'absence de traitement après chirurgie dans un essai comprenant 238 patients(144). Les résultats présentés ne comprenaient pas ceux du sous-groupe ayant reçu une chimiothérapie et un bénéfice n'a été rapporté que pour le sous-groupe concerné par un curage ganglionnaire précédent un traitement par *Viscum album*. Les auteurs concluent à des preuves faibles quant au bénéfice de l'extrait de gui.

III.5.1.2.1.3 Cancer du poumon

Deux études se sont intéressées au cas de cancer du poumon non à petites cellules (NPNPC). L'une comprenait 337 patients avec cancer inopérable(145) et l'autre 183 patients après traitement chirurgical(146). Ces deux études n'ont mis en évidence aucun avantage significatif concernant la survie des patients traités par un extrait de *Viscum album*. Selon les auteurs de la revue, ces deux études permettent d'apporter des preuves modérées quant à la non-efficacité de l'emploi d'extraits de gui sur la survie.

III.5.1.2.1.4 Cancer de la vessie, tête et cou et mélanome

Deux études jugées ici de haute qualité méthodologique constituent des preuves modérées sur l'inefficacité des extraits de gui à améliorer la survie et à diminuer les récides de la maladie.

La première portait sur 45 patients atteints d'un cancer de la vessie pTa-G1-2 et traités par résection transurétrale pendant 3 ans. La cohorte se divisait en deux groupes, l'un recevant un traitement adjuvant de lectine du gui (ML) et l'autre, témoin, ne recevant aucun traitement supplémentaire. Le suivi a été réalisé à 3, 6, 9, 12 et 18 mois après la résection initiale. Après suivi, les résultats n'ont ici montré aucune différence quant au délai de première récide, le nombre total de récides ou l'absence de récide dans les deux groupes(147).

La seconde consistait en un essai prospectif de phase III randomisé réalisé par le groupe de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du mélanome cancéreux (EORTC-MG). Parmi les groupes inclus, un correspondait à l'évaluation de l'efficacité d'Iscador M®. 407 patients ont été inclus et suivis. Les résultats n'ont montré aucun bénéfice clinique pour Iscador M® chez les patients atteints de mélanome à haut risque(148).

Bien que les deux études précédemment citées (toutes jugées d'une haute qualité méthodologique) ne montrent aucun bénéfice sur la survie des patients traités par un extrait de gui, il n'est pas possible d'étendre ces résultats à l'ensemble des extraits et aux différentes doses administrées, comme il n'est pas possible de conclure à une inefficacité pour traiter d'autres types de cancers.

Dans un essai clinique de phase I / II, un extrait aqueux et titré de lectine du gui (ML) a été administré par voie intra vésicale à un groupe de 30 patients porteurs d'un carcinome urothélial superficiel de la vessie. L'étude cherchait à comparer l'effet de lectine du gui par rapport à une immunothérapie intra vésicale adjuvante par bacille de Calmette-Guérin (BCG). L'immunothérapie par BCG est reconnue pour diminuer significativement la récurrence tumorale mais possède des effets secondaires locaux et systémiques pouvant être graves(149). Les résultats suggèrent ici que l'administration intra vésicale de lectine à forte dose pourrait être efficace dans le traitement du carcinome et qu'un schéma thérapeutique optimal reste à définir pour prétendre à un avantage sur l'utilisation de BCG.

Une étude observationnelle a évalué l'innocuité et l'efficacité d'une thérapie à long terme d'Iscador® pendant le suivi post-chirurgical d'un mélanome malin primaire. Un groupe de 329 personnes a été traité par injection sous-cutanée d'Iscador® et un groupe témoin de 357 personnes n'a pas reçu l'extrait. Des traitements de chimiothérapie et de radiothérapie ont été réalisés chez des patients des deux groupes. Le suivi s'est déroulé jusqu'à la dernière visite / décès. La durée médiane d'injection d'Iscador® était de 30 mois.

Parmi les patients traités par Iscador®, 3,3% ont déclaré des effets indésirables systémiques et 42% ont développé des effets locaux. Aucun cas d'effets indésirables jugés potentiellement mortels n'a été observé. Le taux d'incidence des métastases pulmonaires était significativement plus faible dans le groupe d'étude. La survie globale, la survie sans maladie ainsi que la survie sans métastases cérébrales était significativement supérieure dans le groupe Iscador®. Les résultats suggèrent ici que l'utilisation d'Iscador® pourrait prévenir les récurrences et prolonger la survie des patients après chirurgie curative(150).

III.5.1.2.1.5 Gliome malin

Un essai clinique prospectif(151) comprenait un groupe de patients atteints de gliome malin. Tous ont reçu un traitement oncologique standard (chirurgie, radiothérapie) et ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un correspondait à un traitement complémentaire par lectine du gui ML-I, l'autre était le groupe témoin (sans traitement supplémentaire). La survie globale et la survie sans rechute ont été suivies sur 50 mois.

L'analyse non stratifiée, c'est-à-dire sur l'ensemble des patients sans tenir compte des stades oncologiques, n'a pas révélé d'allongement pertinent de la survie sans rechute et de la survie globale dans le groupe traité vis-à-vis du groupe témoins.

Toutefois, l'analyse stratifiée des patients au stade oncologique III / IV a montré une tendance à l'allongement de la survie sans rechute chez le groupe traité vis-à-vis du groupe témoins ($17,43 \pm 8,2$ mois contre $10,45 \pm 3,9$ mois) mais surtout une tendance statistiquement significative de la survie globale ($20,05 \pm 3,5$ mois contre $9,90 \pm 2,1$ mois). Ces résultats méritent d'être confirmés par une étude prospective randomisée.

III.5.1.2.2 Qualité de vie

De nombreuses études s'intéressent aux bénéfices du gui pour ce qui est de la qualité de vie du patient cancéreux pendant un traitement oncologique conventionnel ou après celui-ci. Afin d'obtenir un résultat fiable, il est cependant nécessaire d'harmoniser autant que possible les outils de mesure, l'évaluateur (patient ou médecin) et l'échelle chronologique.

Une étude jugée de haute qualité méthodologique portait sur 399 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. 200 de ceux-ci ont reçu un traitement ML-I dosé à 1ng / kg injecté par voie sous-cutanée à un rythme de deux fois par semaine sur une durée de 60 semaines. Les patients restants (n=199) constituaient le groupe témoin. Un questionnaire (EORTC QLQ-C30¹⁵ disponible en annexe) a été complété par les patients de la semaine 0 à la semaine 156. Les résultats ne démontrent aucune amélioration quant à la qualité de vie des patients traités par ML-I par rapport au groupe témoins.(152)

III.5.1.2.2.1 Pendant la chimiothérapie

La présente revue rapporte deux études présentant un niveau de preuves faible quant à l'amélioration de la qualité de vie des patients cancéreux traité par un extrait de gui Eurixor®.

40 patientes atteints d'un cancer du sein avancé ont été suivies sur une durée de 6 mois(153). Les patientes d'un premier groupe ont reçu des injections d'Eurixor® par voie sous-cutanée et celles du groupe contrôle des injections de solution saline. Les résultats concernant la qualité de vie ont été mesurés avant chimiothérapie et après 6 cycles. Outre une indication jugée inhabituelle pour la chimiothérapie, la comparaison des doses totales de chimiothérapie reçues entre les groupes n'est pas précisée, tout comme la personne évaluant la qualité de vie (médecin ou patient lui-même).

79 patients atteints d'un cancer colorectal avancé ont été suivis sur une période d'observation incertaine. Un groupe de 38 patients a reçu Eurixor® en plus du traitement conventionnel de chimiothérapie. Le groupe contrôle comprenant 41 patients n'a pas reçu de traitement associé à la chimiothérapie(143). Les résultats concernant la qualité de vie ont été mesurés au début du traitement puis toutes les 6 semaines. La comparaison des doses totales de chimiothérapie reçues entre les deux groupes n'est pas précisée, il est donc difficile de conclure ici quant à un bénéfice du gui pour ce qui est de la qualité de vie.

¹⁵ Auto-questionnaire mis en place par l'organisation pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC)

III.5.1.2.2.2 Après la chimiothérapie

Un petit essai basé sur 30 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique a montré un bénéfice en ce qui concerne la qualité de vie et particulièrement en terme d'anxiété après trois mois d'injections de *Viscum album* post chimiothérapie(154). Toutefois, en considérant le faible nombre de sujets suivis et l'absence d'aveugle, le risque de biais est ici élevé et les preuves allant dans le sens d'un bénéfice en termes de qualité de vie et d'une diminution de l'anxiété sont limitées.

Un second essai comptant 151 patientes atteintes d'un cancer du sein dans un contexte de réadaptation conclut qu'un traitement de quatre semaines d'extraits de gui après chimiothérapie adjuvante n'a pas d'effet significatif sur la qualité de vie globale ni sur le stress associé(155). Les auteurs de la revue mettent cependant en évidence le manque de données quant au programme concomitant de réadaptation ainsi que sur les modalités de mesures.

III.5.2 Paramètres Immunologiques

De nombreuses études ont étudié, chez des patients atteints de cancers, les effets d'extraits de gui sur différents paramètres immunitaires, à l'exemple des lymphocytes, des CNK (cellules natural killer) et des cytokines.

Une revue non systématique a compilé et résumé les résultats de plusieurs études traitant de l'emploi d'extraits de gui standardisés en lectine et de leur impact sur le système immunitaire chez des patients atteints de différents types de cancer(156).

Parmi les différentes publications comprises dans la revue, deux essais contrôlés et randomisés ont été jugés hautement rigoureux d'un point de vue méthodologique. Ceux-ci ont évalué l'impact de l'utilisation d'extraits de *Viscum album* sur les paramètres immunitaires et ont rapporté des résultats contradictoires.

Le premier portait sur 477 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou(157). L'ensemble des patients a été divisé en deux groupes, l'un comprenant ceux ayant subi une chirurgie et l'autre ceux ayant subi une chirurgie suivie d'une radiothérapie. Ces deux groupes ont été randomisés pour un traitement supplémentaire standardisé en lectine ML-I Eurixor®. Les taux de récurrences ou de métastases étaient identiques dans les deux groupes, groupe traité et groupe témoin. Les taux de survie à 5 ans des patients du groupe traité n'étaient pas meilleurs que les taux de survie des patients du groupe témoin. De plus, malgré des mesures répétées à différents moments de l'étude, aucune différence statistiquement significative entre les groupes traité et témoin n'a pu être observée concernant les concentrations sanguines des sous-ensembles lymphocytaires.

Le second essai, en double aveugle, portait sur 272 patientes atteintes d'un cancer du sein. En plus du traitement oncologique conventionnel, un premier groupe a été traité par un extrait de gui Lektinol® et un second par un placebo. Les résultats ont cette fois mis en évidence une augmentation statistiquement significative des concentrations sanguines de lymphocytes CD4+ dans le groupe Lektinol® par rapport au groupe placebo(158).

Les études restantes tirées de la revue et présentées ci-dessous n'ont pas été décrites par celle-ci comme méthodologiquement solides, leur risque de biais respectif étant jugé comme trop important. Ces résultats peuvent cependant permettre d'orienter de futurs essais.

Un essai randomisé comprenait 35 patients atteints de gliome malin de stade III / IV ayant tous reçu un traitement oncologique conventionnel. Ceux-ci ont été répartis au hasard en deux groupes, l'un recevant un extrait de gui standardisé en lectine ML-I à partir du premier jour post chirurgie et l'autre, ne recevant aucun traitement supplémentaire. Afin d'évaluer la capacité immunomodulatrice du gui, plusieurs mesures par cytométrie de flux ont été réalisées (soit avant chirurgie et post chirurgie à J1, S1, M3 et M6 post-chirurgie). Les deux groupes ont montré une diminution statistiquement significative du nombre de lymphocytes après chirurgie. Toutefois, les résultats ont montré une diminution moins prononcée des concentrations en CD3+, CD4+ et CD8+ après 3 mois, dans le groupe gui par rapport au groupe témoin. Les auteurs concluent à un fort effet immunoprotecteur voire immunostimulateur induit par l'extrait standardisé en lectine ML-I(159).

Plusieurs extraits de gui ont été documentés comme permettant d'induire une réponse immunologique chez des volontaires sains. Une étude randomisée contrôlée et en double aveugle a cherché à étudier et comparer les effets immunologiques d'une préparation riche et standardisée en lectine Iscador Qu Spz® à ceux d'un extrait pauvre en lectine mais riche en viscotoxine Iscador P®, chez un groupe de 48 volontaires sains(160). Ceux-ci ont été randomisés en trois groupes de 16 sujets, un premier groupe ayant reçu des injections d'Iscador Qu Spz®, un second d'Iscador P® et un dernier de placebo. Les différentes injections ont toutes été administrées par voie sous-cutanée à dose croissante et à un rythme de 2 fois par semaine sur une période de 12 semaines. La numération différentielle de la formule sanguine a été examinée chaque semaine.

Le groupe Iscador Qu Spz® a montré une éosinophilie (différentielle) significative à partir de la semaine 5 jusqu'au terme des prises de mesure à la semaine 12 (315 ± 109 , S12) par rapport au groupe Iscador P® (183 ± 120 , S12) ainsi qu'au placebo (200 ± 179 , S12).

Des mesures d'haptoglobine en tant que marqueur aigu inflammatoire ont été significativement augmentées dans le groupe Iscador Qu Spz® à partir de la semaine 4. Des réactions au site d'injection ont été observées chez tous les patients avec une intensité dose-dépendante vis-à-vis de la lectine.

Les auteurs concluent que l'extrait Iscador Qu Spz® peut induire une éosinophilie chez des individus en bonne santé, éosinophilie pouvant être liée à la teneur en lectine de la préparation. L'intensité et l'évolution des réactions locales semblent également liées à la concentration en lectine de l'extrait utilisé.

Parallèlement, cette étude a mis en évidence la présence d'anticorps spécifiques de la lectine ML-I et de la viscotoxine. Ainsi, à la semaine 12, des anticorps IgG anti-ML-I ont été retrouvés chez l'ensemble des sujets ayant reçu Iscador Qu Spz® (n=16) contre seulement 6 des sujets du groupe Iscador P®. Des anticorps IgG anti-viscotoxine ont été détectés chez l'ensemble des sujets des deux groupes Iscador®. Des anticorps IgE ont été mis en évidence dans le groupe Iscador Qu Spz® et étaient uniquement dirigés vers ML-I.

Les auteurs concluent que ces données obtenues chez des individus sains indiquent la capacité des extraits Iscador Qu Spz® et P® à induire une réponse humorale spécifique de l'antigène, avec la possibilité que ceux-ci puissent servir de base quant à l'évaluation de la réponse immunitaire humorale dans les états pathologiques(161).

III.5.3 Virologie

III.5.3.1 Virus hépatite C

Une étude a cherché à étudier l'effet d'une préparation de gui Abnobaviscum Qu® contenant des quantités définies de lectine du gui ML sur des patients atteints d'hépatite C. Pour cela, 25 patients souffrant d'hépatite C chronique avec des taux élevés d'alanine aminotransférase (ALAT) ont été inclus. Le traitement consistait en des injections sous-cutanées d'Abnobaviscum Qu® 3 fois par semaines durant 6 mois. Le suivi a débuté 6 mois avant le traitement. Les résultats n'ont montré aucune normalisation totale ou partielle des taux d'ALAT ou d'ARN viral avant, pendant et après injection d'Abnobaviscum Qu® (162).

III.5.3.2 VIH

Le courant anthroposophique a plusieurs fois proposé l'emploi du gui pour son potentiel immunomodulateur chez des patients séropositifs pour le VIH au moyen d'une préparation non fermentée de *Viscum album* QuFrF® (Laboratoire Hiscia Arlesheim, Suisse)(163). De plus, plusieurs publications suggèrent qu'une étude clinique menée en 1984 a permis de mettre en évidence la capacité de l'extrait *Viscum album* QuFrF® à inhiber la progression du VIH(164). Si celle-ci a été publiée, aucune trace d'une telle étude n'a pour autant été trouvée dans l'inventaire des bases de données de publications scientifiques disponibles. Il est donc en l'état impossible d'examiner ces résultats.

Un essai a plus tard cherché à mesurer l'impact de la préparation QuFrF® sur les taux sériques d'IFN- γ respectivement augmentés chez les patients SIDA. Des injections répétées de l'extrait de gui ont été administrées à un groupe de 5 patients sains et 13 séropositifs. Les résultats n'ont montré aucune élévation d'IFN- γ durant l'essai(165).

Dans le cas du virus d'immunodéficience humaine, l'intérêt du gui réside dans son activité immunomodulatrice. Plusieurs études comprenant des patients séropositifs au VIH ont ainsi été publiés.

Un essai s'intéressant à un groupe de 16 patients séropositifs et 8 patients sains conclut, après une série d'injections sous cutanées d'Iscador Qu Spz® à un rythme de 2 fois par semaine et à doses croissantes sur une durée de 8 mois, qu'aucun patient séropositif n'a progressé quant au stade de sa maladie. Aucune information supplémentaire n'est disponible. De plus, une durée d'observation de 8 mois semble trop courte pour pouvoir juger de l'évolution de la pathologie au même titre qu'un nombre de 16 patients semble trop faible pour tirer des conclusions significatives(166).

III.5.4 Effets secondaires et toxicité

III.5.4.1 Réaction locale, forme pseudo-grippale

D'un point de vue clinique, les données quant à l'innocuité du gui et à sa toxicité sont pour l'instant limitées. Son statut de thérapeutique complémentaire limite son emploi à un nombre relativement faible de patients et le maigre nombre de personnes généralement inclus dans les essais de suivi mis en place nécessite des études plus approfondies.

Les études de surveillance post-commercialisation sont par ailleurs peu nombreuses.

La majorité des études cliniques fournissant une évaluation de l'innocuité du gui concluent généralement à une bonne tolérance des injections.

Une revue systématique citée plus haut s'intéressant aux études menées avec des extraits de gui dont les doses de lectines ML-I,II et III sont standardisées rapporte l'apparition de réactions dose-dépendantes au site d'injection (urticaire et érythème) chez 48% des patients avec guérison en 48h(156).

Bien que les réactions locales au site d'injection semblent être les effets indésirables les plus fréquents, la Commission E allemande rapporte également de potentiels frissons, fortes fièvres, maux de tête, angine, troubles de la circulation orthostatique et réactions allergiques(86). Un cas d'œdème de Quincke a été documenté(167) ainsi qu'un cas décrit comme une « réaction généralisée » sans détails supplémentaires et ayant nécessité l'arrêt d'un traitement par Helixor®(168).

Toutefois, l'ensemble de ces informations provient généralement d'essais cliniques limités en termes de participants et impliquant des patients atteints de différents types de cancers. Ceux-là sont traités de fait par plusieurs traitements oncologiques conventionnels différents en plus des extraits de gui.

L'ensemble des études disponibles s'est intéressé à de nombreux extraits de gui qui diffèrent dans leurs compositions. Ils ont également été administrés selon des schémas thérapeutiques distincts. Il n'est pas aisé d'établir une méthodologie d'étude solide permettant de tirer des conclusions globales concernant les extraits de gui, tant ceux-ci sont différents en termes d'hôtes parasites et de modes de fabrication.

Dans l'évaluation de la sécurité clinique du gui, il est, au même titre que pour l'évaluation de son efficacité, nécessaire de considérer chaque préparation individuellement.

Un essai contrôlé randomisé cité plus haut et comprenant 477 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou et traités par un extrait de gui standardisé en lectine ML-I Eurixor® en plus d'un traitement oncologique conventionnel a mis en évidence la survenue de plusieurs effets indésirables(157). Les injections d'Eurixor® avaient lieu 2 fois par semaine par voie sous-cutanée sur une période de 60 semaines en cycles de 12 semaines suivies d'une interruption toutes les 4 semaines. Deux groupes de patients ont été suivis et confrontés à un groupe témoin.

Au début du traitement, 47 patients du groupe A (48%) et 54 du groupe B (39%) ont développé des effets secondaires locaux et / ou systémiques à la suite des injections d'extraits de gui dans la paroi abdominale. Ces différents effets indésirables ont régulièrement diminué au fil du temps pour atteindre 1-4% dans le groupe A et 4-8% dans le groupe B à la semaine 32. Une induration est survenue chez 6% des sujets du groupe A et chez 8% de ceux du groupe B au début du traitement. A la semaine 22, les indurations étaient présentes chez 1% des patients du groupe A et 5% chez ceux du groupe B.

Des réactions générales comprenant myalgie, fièvre (ne dépassant pas 39° C), insomnie, asthénie sont survenues chez 1 à 4% des patients, tous groupes confondus.

A savoir que 16% des patients inclus dans le groupe A et 20% de ceux inclus dans le groupe B ont refusé la poursuite des injections (après une médiane de 12 semaines) suite à l'apparition d'effets indésirables induits par le gui.

L'essai prospectif randomisé de phase III cité plus haut et mené par l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du mélanome cancéreux (EORTC-MG) dans le but d'évaluer et comparer l'efficacité et la toxicité de l'interféron rIFN- α 2b et de l'interféron rIFN- γ injecté par voie sous-cutanée a été rejoint par la société allemande du cancer en ajoutant un quatrième bras correspondant à Iscador M®. L'extrait a été injecté à dose croissante selon les recommandations fabricant(148).

Chez 5 des 102 patients inclus dans le bras Iscador M®, le traitement a dû être interrompu en raison de l'apparition d'effets indésirables comprenant anorexie, malaise général, humeur dépressive, fièvre et réaction cutanée locale au site d'injection. Aucune toxicité organique n'a pour autant été observée. Aucune autre précision supplémentaire concernant la sécurité n'a été fournie.

Comparativement aux trois bras traités, l'étude a noté l'apparition d'effets indésirables chez 4,9% des patients du groupe Iscador M® contre 7,8% dans le groupe rIFN- γ et 4,6% dans le groupe rIFN- α 2b.

Une étude clinique citée également plus haut et comprenant un groupe de 16 patients séropositifs au VIH traités par d'Iscador Qu Spz® durant 8 mois et comparés à un groupe témoins de 8 patients sains(166) a décrit l'apparition de plusieurs effets indésirables liés au gui. Ces effets comprenaient des symptômes pseudos-grippaux, des gingivites, de la fièvre ainsi que des érythèmes locaux sans fournir davantage de précisions quant à leur intensité. Les auteurs de l'étude concluent qu'Iscador Qu Spz® peut être administré en toute sécurité aux patients immunodéprimés.

L'aspect et la nature des réactions cutanées aux sites d'injections ont été étudiées pour Iscador Qu Spez® après administration à des volontaires sains(169,170). Les résultats montrent une extravasation avec un infiltrat lymphocytaire périvasculaire sous-épidermique dense induit par l'injection de l'extrait de gui.

Un cas d'hépatite a été documenté en 1976 chez une femme de 46 ans présentant un état de malaise général, des nausées et des douleurs dans l'hypocondre droit après avoir consommé une préparation à base de plantes : Felsol® prescrite jusqu'en 1978(171) comme bronchodilatateur. La composition de Felsol® comprenait du gui, de l'agripaume, de la laitue sauvage et de la scutellaire casquée. Le gui a été à l'époque incriminé comme étant responsable de l'atteinte hépatique car étant alors le seul ingrédient de la préparation connu comme possédant des constituants hépatotoxiques (bien qu'aucun de ceux-ci n'ait jusqu'alors été officiellement documenté comme tel)(172).

Aujourd'hui, la scutellaire casquée est reconnue comme hépatotoxique(173) et très certainement responsable du cas rapporté ci-dessus.

III.5.4.2 Choc anaphylactique

Bien que les effets indésirables incriminés aux différents extraits de gui puissent être résumés en grande majorité par des réactions locales et par l'apparitions de fièvre rapidement résolutive, plusieurs cas de choc anaphylactique ont cependant été décrits. Un rapport présente trois cas de réactions sévères survenues après injections(174).

Un homme de 44 ans dont le frère était atteint d'un cancer a entamé un traitement par extrait de *Viscum album* à titre préventif par peur d'être un jour lui-même atteint d'un cancer. Après les premières injections ; le sujet a développé une réaction érythémateuse locale devenue rapidement locorégionale au fur et à mesure des injections suivantes. Après les trois premières injections de *Viscum album* Qu à dose de 1mg, le sujet a reçu une injection de 10mg responsable dans les 5 minutes suivant l'administration d'une réaction systémique sévère caractérisée par une hypotension, une urticaire et une perte de conscience. Celui-ci a été admis en unité de soins intensifs. Pour ce patient, aucun test cutané diagnostique n'a été réalisé.

Une femme de 70 ans a subi une hystérectomie dans le cadre d'un adénocarcinome de l'utérus. La chirurgie a été suivie d'un traitement par des injections d'un extrait de gui sans apparition notable d'effet secondaire. Après une rechute locorégionale, la patiente a été traitée par chirurgie, chimiothérapie et extraits de gui. Les trois premières semaines de traitement par le gui ont été suivies d'une pause d'une semaine avant injection de la 25^e dose de l'extrait. Les 5 premières minutes suivant l'injection ont vu apparaître une urticaire généralisée ainsi qu'une hypotension et une perte de connaissance. La patiente a été admise en unité de soins intensifs. Les prick-test cutanés réalisés sur *Viscum album* étaient négatifs contrairement aux tests intradermiques qui étaient fortement positifs.

Enfin un homme de 42 ans recevant des injections à base de *Viscum album* Qu dans le cadre d'une sclérose en plaques a déclaré un prurit généralisé, un œdème facial, un asthme et une hypotension modérée après injection d'une dose d'entretien de l'extrait. Des prick-test cutanés ont été réalisés et étaient positifs.

Les résultats des tests allergéniques ont été positifs chez les deux patients chez qui ceux-ci ont été effectués. Les auteurs du rapport suggèrent que l'origine des réactions systémiques indésirables graves après injections d'extraits de gui obéit à un mécanisme allergique.

IV. Conclusion

Le gui a ceci de singulier que la plante ne se développe et ne peut se rencontrer qu'en état de parasite d'une autre espèce végétale. Ce faisant, le gui puise dans la sève brute de son hôte au moyen d'un réseau suçoir l'eau et les minéraux nécessaires à son bon développement. La plante est toutefois qualifiée comme héli parasite par sa capacité à réaliser sa propre photosynthèse et ainsi subvenir à ses besoins carbonés.

L'apparition de ses fruits aux premiers instants de l'hiver, ses feuilles sempervirentes et sa particularité à ne se situer qu'en hauteur dans l'espace font du gui une plante tout à fait singulière. De plus, bien que largement présentes sur l'ensemble du territoire, certaines sous espèces sont plus largement parasitées que d'autres. Il est ainsi très rare de pouvoir observer un gui du chêne (*Quercus* spp.) ou de l'orme (*Ulmus* spp.), là où le gui du pommier (*Malus* spp.) peut se retrouver dans un grand nombre de vergers. Cette même singularité n'est d'ailleurs que plus renforcée par les oiseaux, seuls à permettre aux graines d'atteindre de nouvelles branches avant qu'un nouvel individu ne puisse se développer.

Ce sont très certainement ces caractères particuliers qui ont permis au gui de bénéficier d'une histoire si fournie chez de nombreux peuples à travers le continent européen et, bien que ces histoires traitent de la même plante, les symboles associés peuvent être tout à fait dissemblables.

Un symbole de pureté et de divin dans un premier temps ; on sait aujourd'hui que les gaulois faisaient de sa cueillette une cérémonie en bonne et due forme, très certainement du fait de la rareté du gui du chêne, l'arbre en lui-même déjà vénéré à l'époque comme symbole de force et de lauspension *Viscum album* à ne jamais toucher terre.

Un symbole de vie également ; sa couleur verte immuable et sa persistance durant les longs mois d'hiver ont certainement influencé les peuples latins et l'épopée d'Enée visitant les enfers.

Un symbole de regret et d'amour finalement, pour ce qui est du malheur de Frigg et du cadeau ainsi fait, cadeau d'amour et de paix poussant les guerriers à déposer les armes. Ce même mythe ayant peut-être influencé les récits concernant les filles du roi Gwydyr jusqu'aux baisers encore échangés aujourd'hui à l'approche des fêtes.

Il est raisonnable de penser que les différentes croyances et conceptions du monde de l'époque ont elles-mêmes influencé les vertus thérapeutiques associées à la plante.

La capacité du gui à porter bonheur aux voyageurs et faire céder les serrures ne seraient-elle pas l'héritage des récits d'Enée ? Sa capacité à redonner la fécondité aux bétails ne serait-elle pas la résultante de la vision gauloise de la force et de la résistance aux mois les plus rudes ? Rudolf Steiner a quant à lui très certainement tiré sa théorie du gui extra-terrestre et pur de ces mêmes rites et considérations druidiques qui s'appliquaient alors à ne pas entacher la plante des souillures terrestre à l'heure de la récolte.

L'application thérapeutique du gui se concentre aujourd'hui sur le domaine de l'oncologie et, bien que largement répandus sur le continent européen, les différents extraits et préparations ne disposent pas d'autorisation française de mise sur le marché. L'utilisation du gui en cancérologie est d'ailleurs aujourd'hui au cœur d'une large controverse pouvant très certainement s'expliquer par les origines même de cette application, plus religieuses et théologiques dans leurs fondements que scientifiques.

S'est alors rapidement posée la question de la légitimité et de l'intérêt d'un tel traitement. Est-il raisonnable d'envisager la possibilité de mettre en application en matière de santé, des théories occultes et spirituelles voulant faire du gui un remède miracle à un mal comme le cancer ?

De nombreuses études d'abord *in-vitro* ont par conséquent cherché à tester et mesurer le potentiel intérêt du gui sur différents aspects relatifs au développement cellulaire et à l'activité du système immunitaire. Les essais visant à éprouver les capacités cytotoxiques des lectines du gui ML-I, II et III ont permis de mettre en évidence et à plusieurs reprises des diminutions significatives de la masse tumorale. Ceux se concentrant sur ses autres constituants ont de plus permis d'observer une stimulation substantielle du système immunitaire favorisant alors sa lutte contre les cellules tumorales.

Pour ce qui est des applications cliniques, c'est tout naturellement que l'anthroposophie et les laboratoires commercialisant de telles préparations ont ainsi publié de nombreuses études concluant aux bénéfices tant en termes de survie qu'en termes de qualité de vie. Compilées dans plusieurs revues et méta-analyses, la majorité de ces études ont toutefois montré de nombreux défauts méthodologiques et biais présents. Ce fait peut s'expliquer aisément : la diversité du nombre de tumeurs, la présence ou non de traitements conventionnels concomitants ou passés et la multitude d'hôtes parasites par la plante rendent on ne peut plus complexe l'établissement de protocoles méthodologiquement solides pour l'étude.

Les études jugées comme étant les plus solides d'un point de vue méthodologique n'ont pas montré de réel bénéfice pour ce qui est de la survie avant rechute ou de la survie en règle générale. Parmi l'ensemble des essais, l'amélioration de la qualité de vie a montré l'intérêt potentiel le plus intéressant vis-à-vis des données disponibles et de leur fiabilité statistique sans pour autant permettre de valider un bénéfice certain.

Ces différents résultats ne peuvent pour l'heure permettre de valider le bénéfice des extraits de gui dans le cadre d'un traitement oncologique. Cependant, la contradiction des résultats et l'efficacité démontrée *in-vitro* doivent être vus comme une piste d'intérêt capable de légitimer la poursuite des recherches sur le sujet.

Comme toutes plantes, le gui est constitué d'un ensemble complexe de différentes molécules parmi lesquelles plusieurs peuvent être vues comme d'intérêt pharmaceutique. Il est également tout à fait possible que l'association de ces différents composants puisse permettre une synergie d'action dont l'efficacité serait alors renforcée vis-à-vis de celle obtenue avec une molécule isolée.

Bien qu'il soit possible aujourd'hui d'analyser de façon précise la composition phytochimique du gui, celle-ci diffère en fonction des sous-espèces étudiées ainsi que de l'hôte sur lequel le gui s'est développé. En effet, comme rappelé dans le Tableau III, *Viscum album* ssp. *austriacum*

peut à la fois se rencontrer sur le Pin Sylvestre et sur l'Epicéa. De plus, il a été montré qu'il est possible de retrouver chez *Viscum album* des molécules initialement propres à son hôte, à l'exemple de molécules de nicotine chez un gui ayant parasité des arbustes de Solanacées.(38)

Différents laboratoires commercialisent aujourd'hui des extraits de gui qui varient chacun en fonction des modes de fabrication et des sous-espèces utilisées. Ceux-ci sont alors ou non fermentés, potentiellement titrés en lectine voire associés à des adjuvants métalliques.

Là où les effets et mécanismes d'action des différentes lectines du gui sont bien documentés *in-vitro*, les données disponibles sur les autres molécules et notamment sur les viscotoxines le sont bien moins.

De nombreux essais se sont consacrés à étudier le bénéfice quant à l'emploi du gui en limitant leurs champs d'étude à un extrait précis dans un contexte de pathologie oncologique là encore précis. Cependant, même si les études les plus solides d'un point de vue méthodologique ont dû se concentrer sur un extrait spécifique utilisé dans un état pathologique précis, la composition chimique d'un même extrait végétal est susceptible de varier. Et, bien que certains fabricants proposent des extraits de *Viscum album* titré en lectine, la concentration des autres molécules reste inconnue.

Un état cancéreux ne saurait être identique à un autre, au même titre qu'une tumeur ne saurait être semblable à une autre de façon générale. Bien que répondant pour la plupart à une origine cellulaire et des mécanismes communs, leur type, stade et localité varient.

Il est alors difficile de conclure quant à l'intérêt du gui au sens large dans la prise en charge des cancers tant les contextes cliniques, thérapeutiques et chimiques peuvent se montrer distincts.

Les connaissances évoluent. Le postulat de base proposé par Steiner et Wegman au travers de l'anthroposophie sur l'emploi du gui en cancérologie doit évoluer et ses recommandations gagner en précisions sur les contextes oncologiques et modes d'utilisation.

Pour améliorer les connaissances actuelles, il serait intéressant de disposer d'extraits dont les concentrations des différentes molécules soient connues. De plus, même si les modes de fabrication diffèrent, à l'exemple d'une fermentation ou non des spécialités, il serait avantageux que ces différents modes de fabrication soient standardisés d'un laboratoire à l'autre et d'un lot à l'autre.

Il est à envisager que *Viscum album* ne dispose finalement d'aucun intérêt dans le domaine de l'oncologie, comme il est possible que certains extraits précis soient efficaces dans la prise en charge d'une pathologie cancéreuse précise. Face aux bénéfices potentiels, il semble important que la recherche continue de mener des études sur le sujet.

Bibliographie

1. Douzet R. PETIT LEXIQUE DE BOTANIQUE A L'USAGE DU DÉBUTANT [Internet]. Station Alpine Joseph Fourier; 2007. Disponible sur: <https://www.jardinalpindulautaret.fr/sites/sajf/files/files/lexiquedouzet2007.pdf>
2. Centre national de ressources textuelles et lexicales [Internet]. CNTRL. 2012 [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr>
3. ANSM. GLOSSAIRE DES TERMES ANATOMIQUES UTILES POUR L'IDENTIFICATION B (Drogues végétales) [Internet]. ANSM; 2008. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b029e39f101863656ed1c8fd29b7bd91.pdf
4. Vidal-Russell R, Nickrent DL. Evolutionary relationships in the showy mistletoe family (Loranthaceae). *Am J Bot*. 2008;95(8):1015-29.
5. Muséum national d'Histoire naturelle. Inventaire National du Patrimoine Naturel [Internet]. Disponible sur: <https://inpn.mnhn.fr>
6. idéMobi. DicoLatin [Internet]. DicoLatin. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.dicolatin.com>
7. Těšitel J, Plavcová L, Cameron DD. Interactions between hemiparasitic plants and their hosts. *Plant Signal Behav*. 1 sept 2010;5(9):1072-6.
8. Heber D. PDR for Herbal Medicines. fourth edition. thomson; 2008.
9. Thomas R, Busti D, Maillart A. Le Gui, une plante parasite au cycle de vie original. Ens Lyon; 2011.
10. Nierhaus-Wunderwald D, Lawrenz P. Biologie du gui, Notice pour le praticien. WSL-FNP. 1997;
11. Thomas R, Busti D. Le Gui, une plante parasite dispersée par les oiseaux. Ens Lyon; 2011.
12. Maul K, Krug M, Nickrent DL, Müller KF, Quandt D, Wicke S. Morphology, geographic distribution, and host preferences are poor predictors of phylogenetic relatedness in the mistletoe genus *Viscum* L. *Mol Phylogenet Evol*. 1 févr 2019;131:106-15.
13. Wichtl M, Anton R. Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. In: Tec&Doc. 2003. p. 650-2.
14. Couplan F. Plantes sauvages, comestibles et toxiques. Delachaux et Niestlé; 2018. 416 p.
15. Depoërs P, Ledoux F, Meurin P. De la lumière à la guérison. 2e édition. AMYRIS; 2008. 510 p. (*Primum non nocere*).

16. Lonay H. LES GUIS MONOIQUES. Bull Société R Bot Belg. 1909;46(1):83-5.
17. Kahle-Zuber D. Biology and evolution of the European mistletoe (*Viscum album*). ETH Zürich; 2008.
18. Mellado A, Zamora R. Linking safe sites for recruitment with host-canopy heterogeneity: The case of a parasitic plant, *Viscum album* subsp. *austriacum* (Viscaceae). Am J Bot. 2014;101(6):957-64.
19. Throop P. Isidore of Seville's Etymologies the complete english translation. Vol. volume 2. 2005. 394 p.
20. Rawsthorne J, Watson D, Roshier D. Implication of movement patterns of a dietary generalist for mistletoe seed dispersal. ResearchGate. oct 2010;
21. Frochot H, Lanier L, Pitsch M. Implantation artificielle du gui (*Viscum album* L.) sur différentes provenances de sapin pectiné (*Abies alba* Miller). Ann Sci For. 1980;37(2):147-57.
22. ISCADOR AG. La culture du gui [Internet]. Iscador. Disponible sur: <https://www.iscador.com/fr/le-gui/la-culture-du-gui.html>
23. T F. Studies on the constituents of the European mistletoe, *Viscum album* L. Chem Pharm Bull. 1987;35:3292-7.
24. Pfüller U. Chemical constituents of European mistletoe (*Viscum album* L.) isolation and characterisation of the main relevant ingredients: lectins, viscotoxins, oligo-/polysaccharides, flavonoids, alkaloids. In: Büssing A, éditeur. Mistletoe The Genus *Viscum*. Amsterdam: Harwood Academic Press; 2000. p. 101-22.
25. Bisset NG, Wichtl M, éditeurs. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. German. Stuttgart: medpharm; 1994.
26. Krzaczek T. Pharmacobotanical studies of the subspecies *Viscum album* L. In: IV Ann Univ Mariae Curie-Sklodowska, Sect D. 1977. p. 281-91.
27. Melo MN de O, Oliveira AP, Wicikowski AF, Carvalho RS, Castro J de L, de Oliveira FAG, et al. Phenolic compounds from *Viscum album* tinctures enhanced antitumor activity in melanoma murine cancer cells. Saudi Pharm J SPJ. mars 2018;26(3):311-22.
28. Becker H, Exner J. Comparative studies of flavonoids and phenylcarboxylic acids of mistletoes from different host trees. Z Pflanzenphysiol. 1980;97:417-28.
29. Nazaruk J, Orlikowski P. Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. Nat Prod Res. 16 févr 2016;30(4):373-85.
30. R. Samtleben et coll. in Immunomodulatory Agent Plants. Birkhäuser Verlag, Basel; 1999.
31. E.A Müller, F.A Anerer. Cancer Immunol. Immunother. 1990;221-7.

32. Association BHM. A Guide to Traditional Herbal Medicines. Bournemouth: British Herbal Medicine Association Publishing; 2003.
33. H-J G. From ill-defined extracts to the immunomodulatory lectin: will there be a reason for oncological application of mistletoe? *Planta Med.* 1994;60:2-7.
34. M M, Jc K. Plant-Derived Lectins as Potential Cancer Therapeutics and Diagnostic Tools. *Biomed Res Int.* 15 mai 2020;2020:1631394-1631394.
35. Peumans WJ, Verhaert P, Pfüller U, Van Damme EJM. Isolation and partial characterization of a small chitin-binding lectin from mistletoe (*Viscum album*). *FEBS Lett.* 4 nov 1996;396(2-3):261-5.
36. D D. A new acyclic monoterpene glucoside from *Viscum album ssp album*. *Fitoterapia.* 2002;72:101.
37. Sigma-Aldrich Merck [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/france.html>
38. TA K. Recent studies on the anticancer activities of mistletoe (*Viscum album*) and its alkaloids. *Oncology.* 1986;43:42-50.
39. Frohne D, Pfander HJ, Anton R. Plantes à risques. Vol. Volume 5. Ted & Doc Lavoisier; 2009.
40. Bédry R, Jouglard J, Centre Anti-Poison de Marseille. IPCS INCHEM : *Viscum album* L. [Internet]. 1994 [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim562fr.htm#PartTitle:1.%20%20NOM>
41. Lemoine J. Analyse des cas d'expositions aux plantes ornementales à partir du système d'information des centres antipoison et de toxicovigilance français sur les années 2011 à 2013 [Internet]. [Nancy]: Université de Lorraine; 2016. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770682/document>
42. Royer M. LES INTOXICATIONS EQUINES EN FRANCE : ETAT DES LIEUX ET FICHES PRATIQUES A L'USAGE DES VETERINAIRES [Internet]. Université Claude-Bernard Lyon I; 2017. Disponible sur: <file:///C:/Users/Jeremy/AppData/Local/Temp/2017lyon058.pdf>
43. Sabová L, Pilátová M, Szilagyí K, Sabo R, Mojžiš J. Cytotoxic effect of mistletoe (*Viscum album* L.) extract on Jurkat cells and its interaction with doxorubicin. *Phytother Res.* mars 2010;24(3):365-8.
44. Franz H, Haustein B, Luther P, Kuropka U, Kindt A. Isolation and characterization of mistletoe extracts. I. Affinity chromatography of mistletoe crude extract on insolubilized plasma proteins. *Acta Biol Med Ger.* 1976;36:113-7.
45. Rosell S, Samuelsson G. Effect of mistletoe viscotoxin and phoratoxin on blood circulation. *Toxicon.* 1966;4:107-10.

46. Adejuwon Adeale A. Subchronic and Chronic Toxicities of African Medicinal Plants. In: Toxicological Survey of African Medicinal Plants [Internet]. Elsevier. 2014. p. 99-133. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/viscum-album>
47. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(1):3-17.
48. Cooper MR, Johnson AW. Poisonous plants in Britain and their effects on animals and man. London: HM Stationery Office; 1984.
49. Jouve C. Contribution à l'élaboration d'un site internet de toxicologie végétale chez les ruminants: monographies des principales plantes incriminées d'après les données du CNITV [Internet]. Université Claude Bernard - Lyon I; 2009. Disponible sur: <file:///C:/Users/Jeremy/AppData/Local/Temp/2009lyon022-1.pdf>
50. Université de Grenoble. Hedrine [Internet]. HEDRINE. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/30>
51. Doehmer J, Eisenbraun J. Assessment of Extracts from Mistletoe (*Viscum album*) for Herb–Drug Interaction by Inhibition and Induction of Cytochrome P450 Activities. *Phytother Res.* 2012;26(1):11-7.
52. 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.* juin 2010;10(4):430-9.
53. Déom. La hulotte. Viscoglut contre Fritzi PAULEY.
54. Gaidoz a. De la mythologie gauloise [Internet]. Vol. 2. Saint-Quentin imprimetie Jules Mourea: Association de la Revue de l'histoire des religions; Disponible sur: <http://bibnum.enc.sorbonne.fr/omeka/files/original/610a854e81609c29b6e9e8c688287696.pdf>
55. Plin l'Ancien. Histoire Naturelle. Emile Littré. Vol. 16. 1848.
56. Munier J. Au gui l'an neuf [Internet]. France Culture. 2019 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.franceculture.fr/emissions/le-journal-des-idees/le-journal-des-idees-du-mardi-01-janvier-2019>
57. Cesar J. Commentaires sur la guerre des Gaules [Internet]. 1867 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5774622h>
58. Roire | Etymologie-occitane [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.etymologie-occitane.fr/2011/10/roire/>
59. texte S des antiquaires de P. Mémoires de la Société des antiquaires de Picardie [Internet]. 1936 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5457554s/texteBrut>

60. Virgile. L'Énéide [Internet]. Disponible sur:
<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k8564361/f199.image.r>
61. Guelpa P. Dieux et mythes nordiques [Internet]. Villeneuve d'Ascq: Presses universitaires du Septentrion; 2009. 266 p. (Savoirs Mieux). Disponible sur:
<https://books.openedition.org/septentrion/13997>
62. Sturluson S. L'Edda, 2e édition, p 75 [Internet]. 1865 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur:
<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5612256d>
63. Simek R. Dictionnaire de la Mythologie germano-scandinave. Paris; 1996. (Le Porte-Glaive).
64. Aumont A, Bourgelat C. L'encyclopédie, première édition. Vol. Tome 5. 1751.
65. Auditeau E. Bases rationnelles de l'utilisation des plantes dans l'épilepsie: vers une amélioration de l'accessibilité au traitement dans les pays en développement [Internet]. [Limoges]: université de Limoges; 2018. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02010387/document>
66. Nepomuk Ritter von Alpenburg J. Mythen und Sagen Tirols [Internet]. Meyer und Zeller; 1857. 432 p. Disponible sur:
<https://play.google.com/store/books/details?id=Y1k6AAAAcAAJ&rdid=book-Y1k6AAAAcAAJ&rdot=1>
67. Ritter von Perger A. Deutsche Pflanzensagen. p.228 [Internet]. Fourier; 1864. 363 p. Disponible sur:
<https://play.google.com/books/reader?id=vWJEAAAAYAAJ&hl=fr&pg=GBS.PA228>
68. Wuttke A. Der deutsche Volksaberglaube der Gegenwart [Internet]. Agentur des Rauhen Hauses; 1860. 268 p. Disponible sur:
<https://play.google.com/books/reader?id=BRpBAAAACAAJ&hl=fr&pg=GBS.PR10>
69. Larousse É. Définitions : gui - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/gui/38560>
70. Définition de AGUILANNEUF [Internet]. CNRTL. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/dmf/aguilanneuf>
71. Pinot-Duclos C. Oeuvres complètes de Duclos. Delaunay; 1806. 394 p.
72. Lefort J. O Ghel An Heu. In: L'ouvert [Internet]. Strasbourg: IREM Strasbourg; 1984. p. 9-15. Disponible sur: https://mathinfo.unistra.fr/websites/math-info/irem/Publications/L_Oouvert/n034/o_34_9-15.pdf
73. Deom C, Deom P. La Hulotte n°30. Boulton-aux-bois;
74. Pouchkova S. Vers un dictionnaire des mots à Charge Culturelle Partagée comme voie d'accès à une culture étrangère. [Strasbourg]: Université de Strasbourg; 2010.
75. Qu'est-ce que l'anthroposophie? - Anthroposophie Suisse [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur:

<https://www.anthroposophie.ch/fr/anthroposophie/rubriques/article/quest-ce-que-lanthroposophie.html>

76. Malet J-B. L'anthroposophie, discrète multinationale de l'ésotérisme. Le Monde diplomatique [Internet]. 1 juill 2018 [cité 19 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/2018/07/MALET/58830>
77. Société anthroposophique générale. Goetheanum | Über uns [Internet]. Goetheanum. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://goetheanum.co/fr/societe>
78. Kempenich R. Présentation de la Médecine Anthroposophique [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.arena-anthropomed.fr/presentation-detaillee-de-la-medecine-anthroposophique/>
79. Roy M. Pour une promotion de la santé: La salutogenèse. Spiritualitésanté. 2 janv 2013;6:44-7.
80. Hertel O. Les origines ésotériques de la médecine anthroposophique et du médicament *Viscum album* contre le cancer. Sciences et Avenir [Internet]. Sciences et Avenir. 2019 [cité 23 févr 2021]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/les-fondements-de-l-anthroposophie-et-du-viscum-album_133576
81. Steiner R. L'Homme entre Lucifer et Ahriman. Triades. 2016. 82 p.
82. Steiner R. Médicament et médecine à l'image de l'homme. Anthroposophiques Romandes Eds; 2006.
83. Formation de base en médecine anthroposophique [Internet]. Service Formation Continue de l'Université de Strasbourg. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: https://sfc.unistra.fr/formations/professions-de-la-sante_-_therapies-complementaires-sante-integrative_-_formation-de-base-en-medecine-anthroposophique_-_2057/
84. ANSM. Liste B Pharmacopée française [Internet]. 2020. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/78540b2fd3d810d6b18e245c4e7c16a2.pdf
85. M B, éditeur. The Complete German Commission E Monographs. Austin, Texas: American Botanical Council; 1998.
86. Commission E: Mistletoe herb [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <http://cms.herbalgram.org/commissione/Monographs/Monograph0255.html>
87. British Herbal Pharmacopoeia. Keighley: British Herbal Medicine Association; 1983.
88. Maria T. La Santé à la pharmacie du Bon Dieu Consiel et pratique des simples Des plantes médicinales. Ennsthaler; 1984.
89. Guéniot DFL& DG. La phytembryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie. Bruxelles: Amyris; 2012. 368 p.

90. Radenkovic M, Ivetic V, Popovic M, Brankovic S, Gvozdenovic L. Effects of mistletoe (*Viscum album* L., Loranthaceae) extracts on arterial blood pressure in rats treated with atropine sulfate and hexocycline. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. févr 2009;31(1):11-9.
91. Ofem OE, Eno AE, Imoru J, Nkanu E, Unoh F, Ibu JO. Effect of crude aqueous leaf extract of *Viscum album* (mistletoe) in hypertensive rats. *Indian J Pharmacol*. 1 janv 2007;39(1):15.
92. Adaramoye O, Amanlou M, Habibi-Rezaei M, Pasalar P, Ali M-M. Methanolic extract of African mistletoe (*Viscum album*) improves carbohydrate metabolism and hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Med*. juin 2012;5(6):427-33.
93. Choudhary M, Maher S, Begum A, Abbaskhan A, Ali S, Khan A. ChemInform Abstract: Characterization and Antiglycation Activity of Phenolic Constituents from *Viscum album* (European Mistletoe). *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1 juill 2010;58:980-2.
94. Gui | Fondation contre le Cancer.be [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/gui>
95. Horneber M, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 16 avr 2008 [cité 2 févr 2021];2008(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144832/>
96. Iscador AG. Iscador®, Partenaire commercial [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.iscador.com/fr/assets/media/content/2_Praeparate/2_f_Distributors/F_DIST_INT_en_8.0_09.2019.pdf
97. Compendium.ch® S. Iscador® Solution injectable [Internet]. 2019 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://compendium.ch/fr/product/1393094-iscador-a-inj-los-0-01-mg/mpro>
98. Iscador AG. Notice: Information de l'utilisateur. ISCADOR®Solution injectable Notice [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.weledapharmacy.co.nz/sites/default/files/PIL%20MPQu_19.8.2015-released.pdf
99. Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG. Mistletoe, A Beneficial Supplement in Integrative Cancer Therapy [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.helixor.com/uploads/tx_helixorcore/infomaterial/E1e_20130514_Kurzinformation_dLLg_englisch.pdf
100. Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG. Helixor®Patient Diary. My Daily Companion [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.helixor.com/uploads/tx_helixorcore/infomaterial/E16e_20130514_Patient_diary.pdf
101. Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG. Mistletoe Therapy Your reliable companion in cancer [Internet]. 2020. Disponible sur:

https://www.helixor.com/uploads/tx_helixorcore/infomaterial/I20Fe_StarterSet_FirstContact_Patient_20200416.pdf

102. Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG. Mistletoe products from Helixor [Internet]. Helixor.com. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.helixor.com/integrative-cancer-therapy/mistletoe-therapy/products/>
103. Compendium.ch® S. HELIXOR A sol inj 0.01 mg [Internet]. 2019 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.compendium.ch/fr/product/1051776-helixor-a-inj-los-0-01-mg>
104. ANSM. VISCUM ALBUM POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES. 2010 p. 4.
105. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
106. Voisin H. Matière médicale du praticien homéopathie. Narayana É, éditeur. 2015.
107. Guernonprez/Pinkas/Torc. Matière médicale homéopathique. Similia E, éditeur. 2017.
108. Boericke. Matière médicale. Édition : 9e. Similia E, éditeur. 1999.
109. Charette. Matière médicale pratique. Similia E, éditeur. 2000.
110. Vannier L, Poirier J. Précis de matière médicale homéopathique. Boiron E, éditeur. 1999.
111. Grandgeorge D. L'esprit du remède homéopathique : Ce que le mal a dit. Narayana E, éditeur. 2016.
112. Allen H. Matière Médicale de la fièvre. Similia, éditeur. 1996.
113. Barbier P. Homéopathie : Petits remèdes retrouvés. Pietteur EM, éditeur. 2003.
114. U M. Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: review on current status of preclinical research. Anticancer Res. 2002;22:1399-408.
115. Mistsymposium. Die Mistel in der Tumorthherapie Interdisziplinäres Mistsymposium [Internet]. 2020 [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.mistsymposium.de/english/mistletoe-symposium/7th-mistletoe-symposium.aspx>
116. Bussing A. Mistletoe: The Genus Viscum. CRC Press; 2000. 283 p.
117. Brigotti M, Alfieri R, Sestili P, Bonelli M, Petronini PG, Guidarelli A, et al. Damage to nuclear DNA induced by Shiga toxin 1 and ricin in human endothelial cells¹. FASEB J. 2002;16(3):365-72.

118. Bantel H, Engels IH, Voelter W, Schulze-Osthoff K, Wesselborg S. Mistletoe Lectin Activates Caspase-8/FLICE Independently of Death Receptor Signaling and Enhances Anticancer Drug-induced Apoptosis. *Cancer Res.* 1 mai 1999;59(9):2083-90.
119. O J. In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis). *Arzneim ForschDrug Res.* 1993;43:1221-7.
120. Zarkovic N, Zarkovic K, Grainca S, Kissel D, Jurin M. The Viscum album preparation Isorel inhibits the growth of melanoma B16F10 by influencing the tumour-host relationship. *Anticancer Drugs.* avr 1997;8 Suppl 1:S17-22.
121. M F, MI J, G R-G, R A. Modulation of mistletoe (*Viscum album* L.) lectins cytotoxicity by carbohydrates and serum glycoproteins [Internet]. Vol. 50, *Arzneimittel-Forschung. Arzneimittelforschung*; 2000 [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10858875/>
122. Olsnes S, Stirpe F, Sandvig K, Pihl A. Isolation and characterization of viscumin, a toxic lectin from *Viscum album* L. (mistletoe). *J Biol Chem.* 25 nov 1982;257(22):13263-70.
123. Zarković N, Kalisnik T, Lončarić I, Borović S, Mang S, Kissel D, et al. Comparison of the effects of *Viscum album* lectin ML-1 and fresh plant extract (Isorel) on the cell growth in vitro and tumorigenicity of melanoma B16F10. *Cancer Biother Radiopharm.* avr 1998;13(2):121-31.
124. Lauriot Prévost M. Annexine V de BioLegend : détection de l'apoptose [Internet]. Ozyme. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ozyme.fr/produits/annexine-v-detection-apoptose.asp#/>
125. Yagasaki K, Miura Y, Okauchi R, Furuse T. Inhibitory effects of chlorogenic acid and its related compounds on the invasion of hepatoma cells in culture. *Cytotechnology.* juill 2000;33(1-3):229-35.
126. Drira R, Sakamoto K. Sakuranetin Induces Melanogenesis in B16BL6 Melanoma Cells through Inhibition of ERK and PI3K/AKT Signaling Pathways. *Phytother Res PTR.* juin 2016;30(6):997-1002.
127. Klingbeil MFG, Xavier FCA, Sardinha LR, Severino P, Mathor MB, Rodrigues RV, et al. Cytotoxic effects of mistletoe (*Viscum album* L.) in head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Oncol Rep.* nov 2013;30(5):2316-22.
128. Park WB, Lyu SY, Kim JH, Choi SH, Chung HK, Ahn SH, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by Korean mistletoe lectin is associated with apoptosis and antiangiogenesis. *Cancer Biother Radiopharm.* oct 2001;16(5):439-47.
129. Club Rhumatismes et inflammations. LES COMMUNICATIONS INTERCELLULAIRES : LES VOIES DE CO-STIMULATION. 2007.
130. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of Immune Evasion by Tumors. In: *Advances in Immunology* [Internet]. Academic Press; 2006 [cité 20 janv 2021]. p.

51-81. (Cancer Immunotherapy; vol. 90). Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065277606900029>

131. Ndiaye PD, Pagès G. VEGF-C et vaisseaux lymphatiques: Une épée à double tranchant dans le développement tumoral et la dissémination métastatique. *médecine/sciences*. févr 2019;35(2):132-7.
132. Bruchard M, Ghiringhelli F. Microenvironnement tumoral - Cellules régulatrices et cytokines immunosuppressives. *médecine/sciences*. 1 avr 2014;30(4):429-35.
133. Derniame S. Cancer du poumon / Réponse immunitaire locale - modulation tumeur dépendante [Internet] [Theses]. Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2006 [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748176>
134. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:267-96.
135. Chouaib S, Asselin-Paturel C, Mami-Chouaib F, Caignard A, Blay JY. The host-tumor immune conflict: from immunosuppression to resistance and destruction. *Immunol Today*. oct 1997;18(10):493-7.
136. Elluru SR, van Huyen J-PD, Delignat S, Kazatchkine MD, Friboulet A, Kaveri SV, et al. Induction of maturation and activation of human dendritic cells: A mechanism underlying the beneficial effect of Viscum album as complimentary therapy in cancer. *BMC Cancer*. 4 juin 2008;8:161.
137. Saha C, Das M, Stephen-Victor E, Friboulet A, Bayry J, Kaveri SV. Differential Effects of Viscum album Preparations on the Maturation and Activation of Human Dendritic Cells and CD4⁺ T Cell Responses. *Mol Basel Switz*. 14 juill 2016;21(7).
138. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. Viscum album L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 11 juin 2009;28(1):79.
139. Semiglazov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, Mengs U. Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res*. avr 2006;26(2B):1519-29.
140. Kleist P. Le principe de l'intention-to-treat. *Forum Med Suisse*. 2009;5.
141. Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med*. juin 2001;7(3):57-66, 68-72, 74-76 passim.
142. Douwes F, Wolfrum D, Migeod F. Results of a prospective randomized study on chemotherapy versus chemotherapy plus « biological response modifier » in metastatic colorectal carcinoma [Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus « Biological Response Modifier » bei metastasierendem kolorektalem Karzinom. 1986;

143. Heiny B, Albrecht V. KOMPLEMENTARE THERAPIE MIT MISTELLEKTIN-1-NORMIERTEM EXTRAKT : LEBENSQUALITÄTSTABILISIERUNG BEIM FORTGESCHRITTENEN KOLOREKTALEN KARZINOM : FAKT ODER FIKTION ? 1997;
144. Salzer G, Havelec L. Adjuvante Iscador-Behandlung nach operiertem Magenkarzinom. Ergebnisse einer randomisierten Studie. Krebsgeschehen. 1983;106-10.
145. Dold U, Edler L, Mäurer H, Müller-Wening D. Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Thieme. 1991;
146. Salzer G, Danmayr E, Wutzlhofer S, Frey S. Adjuvante Iscador-Behandlung operierter nicht kleinzelliger Bronchuskarzinome. Dtsch Zschr Onkol. 1991;
147. Goebell PJ, Otto T, Suhr J, Rübber H. Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. J Urol. juill 2002;168(1):72-5.
148. Kleeberg UR, Suciu S, Bröcker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Liénard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. févr 2004;40(3):390-402.
149. Saint F, Association Française d'Urologie. Prévention et traitement des effets indésirables associés aux instillations endo-vésicale de BCG [Internet]. urofrance. 2018 [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/prevention-et-traitement-des-effets-indesirables-associes-aux-instillations>
150. Augustin M, Bock PR, Hanisch J, Karasman 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. Arzneimittelforschung. 2005;55(1):38-49.
151. Lenartz D, Dott U, Menzel J, Schierholz JM, Beuth J. Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. Anticancer Res. juin 2000;20(3B):2073-6.
152. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Scholz M, Fauser C, Licht K, Ambrosch P. Influence of ML-1 standardized mistletoe extract on the quality of life in head and neck cancer patients. HNO. avr 2006;54(4):277-86.
153. Heiny B. Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). Krebsmedizin. 1991;1-14.
154. Borrelli E. Valutazione della qualità di vita in pazienti affette da adenocarcinoma mammario sottoposte a terapia con *Viscum album*. Med Biol [Internet]. 1999 [cité 7

févr 2021]; Disponible sur:

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01446325/full>

155. Schwiersch M, Müller H-M, Schröck R. Der Einfluß einer Misteltherapie auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen. 1999;
156. Stauder H, Kreuser E-D. Mistletoe extracts standardised in terms of mistletoe lectins (ML 1) in oncology: current state of clinical research. *Onkologie*. 2002;25:374-80.
157. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiß A, Strutz J, et al. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer*. 1 janv 2001;37(1):23-31.
158. Wetzel D, Schäfer M. Results of a randomised placebo-controlled multicentre study with PS76A2 (standardised mistletoe preparation) in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy [abstract. *Phytomedicine*. 2000;II(Suppl):34.
159. D L. Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Res*. 1996;16:3799-802.
160. Huber R, Klein R, Berg PA, Lüdtke R, Werner M. Effects of a lectin- and a viscotoxin-rich mistletoe preparation on clinical and hematologic parameters: a placebo-controlled evaluation in healthy subjects. *J Altern Complement Med N Y N*. déc 2002;8(6):857-66.
161. Klein R, Classen K, Berg PA, Lüdtke R, Werner M, Huber R. In vivo-induction of antibodies to mistletoe lectin-1 and viscotoxin by exposure to aqueous mistletoe extracts: a randomised double-blinded placebo controlled phase I study in healthy individuals. *Eur J Med Res*. 30 avr 2002;7(4):155-63.
162. Huber R, Lüdtke R, Klassen M, Müller-Buscher G, Wolff-Vorbeck G, Scheer R. Effects of a mistletoe preparation with defined lectin content on chronic hepatitis C: an individually controlled cohort study. *Eur J Med Res*. 28 sept 2001;6(9):399-405.
163. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. *Anthroposophic Medicine: Effectiveness, Utility, Costs, Safety*. Schattauer Verlag; 2006. 368 p.
164. Gorter RW, van Wely M, Reif M, Stoss M. Tolerability of an extract of European mistletoe among immunocompromised and healthy individuals. *Altern Ther Health Med*. nov 1999;5(6):37-44, 47-8.
165. Stoss M, Gorter RW. No evidence of IFN- γ increase in the serum of HIV-positive and healthy subjects after subcutaneous injection of a non-fermented *Viscum album* L. extract. *Nat Immun*. 1998;16:157-64.
166. M VW. Toxicity of a standardized mistletoe extract in immunocompromised and healthy individuals. *Am J Ther*. 1999;6:37-43.
167. Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and

- non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res.* févr 2004;24(1):303-9.
168. Beuth J, Schneider B, Schierholz JM. Impact of complementary treatment of breast cancer patients with standardized mistletoe extract during aftercare: a controlled multicenter comparative epidemiological cohort study. *Anticancer Res.* févr 2008;28(1B):523-7.
169. Gorter RW, van Wely M, Stoss M, Wollina U. Subcutaneous infiltrates induced by injection of mistletoe extracts (Iscador). *Am J Ther.* mai 1998;5(3):181-7.
170. Stoss M, Peter E, Gorter RW. Decrease of activated lymphocytes four and nine hours after a subcutaneous injection of a *Viscum album* L. extract in healthy volunteers. *Nat Immun.* 1998;16(5-6):185-97.
171. Barceloux DG. *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals.* John Wiley & Sons; 2012. 2826 p.
172. Harvey J, Colin-Jones DG. Mistletoe hepatitis. *BMJ.* 1981;282:186-7.
173. Skullcap. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548757/>
174. Hutt N, Kopferschmitt-Kubler MC, Cabalion J, Purohit A, Alt M, Pauli G. Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe (*Viscum album* L.). *Allergol Immunopathol (Madr).* 1 sept 2001;29(5):201-3.
175. ANSM. *Pharmacopée française* 2010.
176. <http://www.urologie-mondor.fr>.

GUI DU POMMIER **POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES(175)**

VISCUM ALBUM POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES ***Viscum album ad praeparationes homoeopathicas***

Autre titre latin utilisé en homéopathie : *Viscum mali*

DÉFINITION

Partie aérienne fructifère, fraîche, de *Viscum album* L., récoltée sur le pommier *Malus domestica* Borkh.

IDENTIFICATION

Parties aériennes formant de grosses touffes arrondies. Tiges articulées, glabres, vert-jaune, de section circulaire, se ramifiant abondamment en une fausse dichotomie. Feuilles opposées, sessiles, simples, entières, oblongues, obtuses au sommet et rétrécies à la base. Limbe coriace, vert à vert-jaune, présentant 3 à 5 nervures parallèles. Fruits globuleux blanchâtres, sessiles, d'environ 8 millimètres de diamètre, surmontés par les restes de stigmates et contenant une graine albuminée, noyée dans une pulpe translucide très visqueuse.

ESSAI

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au minimum 50,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h, sur 5,0 g de drogue finement découpée.

SOUCHE

DÉFINITION

Teinture mère de gui du pommier préparée à la teneur en éthanol anhydre de 45 pour cent V/V, à partir de la partie aérienne fructifère, fraîche, de *Viscum album* L., récoltée sur le pommier *Malus domestica* Borkh.

Teneur : au minimum 0,006 pour cent *m/m* de lignanes, exprimés en acide syringique ($C_9H_{10}O_5$; M_r 198,2).

PRODUCTION

Méthode 1.1.10 (2371). Drogue coupée en fragments de taille inférieure à 5 cm. Durée de macération : environ 3 semaines.

CARACTÈRES

Aspect : liquide brun plus ou moins orangé.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.2.27). *Solution à examiner*. Teinture mère.

Solution témoin. Dissolvez 2 mg d'acide chlorogénique R et 2 mg d'acide caféique R dans 20 mL de méthanol R.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R (5-40 µm) [ou plaque au gel de silice pour CCM R (2-10 µm)].

Phase mobile : eau R, méthanol R, acide acétique glacial R, chlorure de méthylène R (2.3:8.15 V/V/V/V).

Dépôt : 20 µL [ou 5 µL] en bandes.

Développement : sur un parcours de 10 cm [ou 7 cm].

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de diphénylborate d'aminoéthanol R à 10 g/L dans du méthanol R. Pulvérisez ensuite une solution de macrogol 400 R à 50 g/L dans du méthanol R. Laissez sécher la plaque pendant 30 min environ. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : voir ci-dessous la séquence des bandes fluorescentes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes fluorescentes de faible intensité peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haute de plaque	
Acide caféique: une bande bleu-vert	Une bande bleue
Acide chlorogénique: une bande bleu-vert	Une bande bleue-vert
Solution témoin	Solution à examiner

ESSAI

Éthanol (2.9.10) : 40 pour cent V/V à 50 pour cent V/V.

Résidu sec (2.8.16) : au minimum 2,5 pour cent *m/m*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 20,0 mL, introduisez 8,000 g de teinture mère et complétez à 20,0 mL avec un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*acide trifluoroacétique R* à 0,05 pour cent V/V.

Solution témoin. Dans une fiole jaugée de 100,0 mL, dissolvez 10,0 mg d'*acide syringique R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans une fiole jaugée de 20,0 mL, introduisez 10,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*acide trifluoroacétique R* à 0,05 pour cent V/V.

Colonne :

dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,

phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 μ m),

température : 30 °C.

Phase mobile :

phase mobile A : *acide trifluoroacétique R* à 0,05 pour cent V/V,

phase mobile B : *acétonitrile R1*.

Intervalle(min)	Phase mobile A(pour cent V/V)	Phase mobile B(pour cent V/V)
0 – 20	90	10
20 – 25	90 → 85	10 → 15
25 – 45	85	15
45 – 50	85 → 0	15 → 100
50 – 55	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Localisez les pics des lignanes 1, 2, 3, 4 à l'aide du profil chromatographique de la teinture mère.

Rétention relative par rapport à l'acide syringique (temps de rétention = environ 22 min) :
lignane 1 = environ 0,6 ; lignane 2 = environ 0,7 ; lignane 3 = environ 1,5 ; lignane 4 = environ 1,6.

Calculez la teneur pour cent *m/m* en lignanes, exprimés en acide syringique, à l'aide de l'expression :

$$\frac{\sum A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1} \times 0,1 \times p$$

ΣA_1 = somme des aires des pics correspondant aux lignanes 1, 2, 3 et 4 dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

A_2 = aire du pic correspondant à l'acide syringique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

m_1 = masse de la prise d'essai de teinture mère, en grammes,

m_2 = masse de la prise d'essai d'acide syringique *R*, en grammes,

p = teneur pour cent en acide syringique dans l'acide syringique *R*.

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 VERSION 3(176)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4
Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4

Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous sentie irritable ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous sentie déprimée ?	1	2	3	4
Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4
Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma)	1	2	3	4
Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation.

Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre état physique au cours de la semaine passée ?						
1 Très mauvais	2	3		5	6	7 Excellent
Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?						
1 Très mauvais	2	3		5	6	7 Excellent

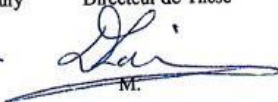
DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 septembre 2021

FACULTE DE PHARMACIE

22 SEP 2021

ARRIVEE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Jérémy GELPI <u>Sujet</u> : Viscum album, son histoire, ses utilisations en phytothérapie et homéopathie <u>Jury</u> : Président : Mme Dominique Laurain-Mattar, Professeur Directeur : Mme Dominique Laurain-Mattar, Professeur Juges : Mme Diane François, Pharmacien Mme Lucie Bressenot, Pharmacien M. Herve Blajman, Pharmacien	Vu, 15/07/2021 Nancy, le Le Président du Jury Directeur de Thèse  M.  M.
Vu et approuvé, Nancy, le 27.08.2021 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Pr. Raphaël DUVIAL	Vu, Nancy, le 17 SEP. 2021 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 11935C

N° d'identification :

TITRE :

***Viscum album*, son histoire, ses utilisations en phytothérapie et homéopathie**

Thèse soutenue le 24 septembre 2021

Par Jérémy Gelpi

RESUME :

Le gui ou *Viscum album* est une plante particulière et connue depuis l'antiquité qui aura su se retrouver au centre de différents rites et coutumes à travers l'Histoire. Ses caractéristiques botaniques, entendons par là sa capacité à ne pouvoir se développer qu'aux dépens d'autres espèces végétales, sa couleur toujours verte et son mode de dissémination, ont su nourrir à la fois les anciennes croyances gauloises mais également les récits mythologiques celtes et les épopées latines. C'est alors naturellement qu'on prêta au gui, en plus des capacités magiques propres à ces mythes, un certain nombre de vertus thérapeutiques. Au cours des siècles, bien que les propriétés et croyances prêtées à la plante aient su évoluer, leur héritage est aujourd'hui encore présent et maintenant bien inscrit dans la culture populaire. La locution « Au gui l'An neuf » et les embrassades sous le rameau témoignent à notre époque encore des anciennes croyances. *Viscum album* a également gardé une part de mystère des pratiques passées dans son emploi actuel dans la prise en charge des pathologies cancéreuses. Thérapie complémentaire oncologique présentée par l'anthroposophie comme étant la plus utilisée sur le continent européen, elle est aujourd'hui au cœur d'un certain nombre de controverses. Différents extraits de gui variant en fonction des sous espèces végétales utilisées sont alors disponibles sur le marché. L'origine scientifique de telles recommandations questionne et de nombreuses études ont alors cherché à justifier son emploi.

MOTS CLES : *Viscum album*, gui, druide, homéopathie, phytothérapie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dominique Laurain-Mattar	L2CM	Expérimentale ☐
		Bibliographique ☒
		Thème 5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle