

# Rapports de cas de patients cancéreux avec métastases hépatiques traités au moyen de préparations immunomodulaires de plantes standardisées

Tibor Hajtó<sup>1\*</sup> et Angelika Kirsch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département d'Immunologie et de Biotechnologie, Université Pécs, Faculté de Médecine, Pécs, Hongrie  
<sup>2</sup>Cabinet privé, Paradiesstr. 14, Binningen CH-4102, Suisse

**Abstrait :** *Arrière-plan :* Le carcinome hépatocellulaire métastatique se manifeste souvent par une tumeur multifocale associée à une fonction hépatique notablement réduite. Dans de nombreux cas le bénéfice résultant d'une résection hépatique ne dure pas longtemps. Les tumeurs hépatiques disparaissent rarement complètement après la chimiothérapie et la durée des réponses est courte. Ces dernières décennies démontrent de plus en plus qu'un trouble de l'équilibre du système inné contribue au faible pronostic des tumeurs hépatiques.

*Objectifs :* Le but de cet article est de présenter et de mettre en débat plusieurs réponses cliniques favorables de patients souffrant de métastases hépatiques qui, suivant en parallèle une thérapie oncologique conventionnelle, sont traités au moyen d'extraits de plantes standardisées et efficaces du point de vue immunologique.

*Déroulement du traitement et résultats :* selon la réaction en forme de cloche des lectines de gui (MLs), les patients ont été soignés au moyen d'une préparation d'extrait de gui fermenté, standardisé pour les contenus en lectine active se liant aux sucres. Une dose optimale entre 0.5 et 1.0mg/kgde lectine de gui leur a ainsi été administrée deux fois par semaine en sous-cutané. En plus de cette thérapie ML, une préparation au son de riz hétéropolysaccharide standardisée pour arabinoxylane (12-45mg/kg MGN-3/Biobran<sup>R</sup> deux fois par semaine) et d'extrait de germe de blé standardisé pour 2, 6-diméthoxy-p-benzoquinone (50-80mg/kg Avemar<sup>R</sup> quatre fois par semaine) ont été administrés également. Ces rapports de cas indiquent un progrès clinique ayant abouti à une rémission complète ou partielle des métastases hépatiques auprès de sept patients.

*Conclusion :* la lectine de gui, le MGN-3 et l'extrait de germe de blé peuvent être considérés comme une thérapie de soutien à la chirurgie, au traitement hormonal ou à la chimiothérapie pour des patients souffrant de métastases hépatiques. Ces rapports de cas nécessitent d'autres études cliniques.

**Mots-clés:** métastase hépatique, immunomodulation, extrait de gui, lectine de gui, arabinoxylane, MGN-3, extrait de germe de blé, benzoquinone.

## INTRODUCTION

Le pronostic de guérison des patients souffrant d'un carcinome hépatocellulaire métastatique ou primaire est influencé négativement par la jaunisse, la cirrhose et les métastases développées dans d'autres organes. La durée moyenne de survie est très courte (quatre à six mois). Les procédures opératoires comportant généralement une lobectomie ou une segmentectomie sont liées à des taux de survie bien meilleurs [1]. Cependant, la plupart des patients souffrant de carcinome hépatocellulaire ne sont pas bons pour la solution chirurgicale du fait de tumeur multifocale ou de fonction hépatique notablement réduite, et la résection hépatique dans de tels cas n'est pas bénéfique à long terme. En conséquence, ces patients sont le plus souvent soignés par chimiothérapie aboutissant parfois à une réduction de la taille des tumeurs mesurables mais rarement à une disparition complète de la tumeur et la réponse reste de courte durée.

Ces dernières décennies l'attention a été portée particulièrement sur l'influence de l'équilibre immunitaire perturbé sur les faibles pronostics des tumeurs métastatiques [2-8]. Dans l'article sont présentés, plusieurs rapports de cas de différents patients atteints de métastases hépatiques qui ont été traités au moyen de préparations immunomodulaires de plantes standardisées combinées avec des modes thérapeutiques oncologiques conventionnels. Tous les patients ont obtenu des extraits de gui standardisé aux lectines de gui administrés en doses appropriées qui, comme cela s'est avéré, ont apporté

<sup>1</sup> \*Adresse de l'auteur : Károlyi krt. 3/C, Budapest H-1075, Hongrie ; Tél. : +36-309 735 337; Fax: +36-1-2689999 ; Courriel : drhajtot@t-online.hu

l'amélioration la plus efficace du trouble de l'équilibre immunitaire lié au cancer [9-12]. Parallèlement à la thérapie à l'extrait de gui, deux autres extraits de plantes standardisées à effets immunologiques ont été administrés : une préparation hétéropolysaccharide de son de riz standardisé pour arabinoxylane (BioBran/MGN-3) et un extrait de germe de blé fermenté (EGB / Avemar<sup>R</sup>) standardisé pour son contenu en 2,6-dimethoxy-p-benzoquinone (2, 6-DMBQ). Etant donné que ces traitements immunomodulateurs combinés avec les thérapies oncologiques ont eu pour effet une rémission complète, leur importance fait l'objet d'un débat.

## **MATÉRIAUX ET MÉTHODES**

### **L'extrait de gui et sa standardisation au moyen d'un test ELLA (Enzyme Linked Lectin Assay)**

L'Isador<sup>R</sup> est un extrait de gui aqueux fermenté fabriqué et commercialisé par Weleda AG (CH- 4144 Arlesheim, Switzerland). Le contenu actif en lectine (capable de se lier au sucre) des extraits de gui accessibles dans le commerce a été mesuré en laboratoire de recherche du Département de pharmacochimie de l'Université de Médecine de Pécs.

La détermination du niveau de lectines du gui capables de se lier au sucre dans les extraits de gui a été effectuée au moyen de la technique ELLA optimisée comme il a été mentionné ci-dessus [13]. En bref, la méthode est basée sur la liaison de la lectine au ligand oligosaccharide (asialofétuine) immobilisé et à la liaison subséquente d'anticorps spécifiques (polyclonaux) à la lectine liée. La liaison spécifique d'anticorps de lapin a été fixée quantitativement au moyen de peroxydase de chèvre anti-lapin et par la génération subséquente d'un produit coloré issu de l'hydrochlorure de phénylendiamine du substrat. Une lectine standard a été isolée à partir de plantes fraîches en utilisant la chromatographie puis lyophilisée comme décrit ci-dessus [13].

### **Dosage des préparations d'extrait de gui standardisé**

Les réponses cellulaires du système immunitaire inné des souris Balb/c et des volontaires en bonne santé soumis à l'extrait de gui ont fait l'objet d'une étude répétée. L'extrait de gui standardisé a montré un rapport dose-réponse en forme de cloche et les doses de lectines de 0.5- 1.0 ng/kg se sont avérées être les plus efficaces comme il avait été déterminé auparavant auprès des volontaires en bonne santé. Des injections d'extrait de gui sous-cutanées ont été administrées régulièrement deux fois par semaine étant donné que, pour obtenir un effet immunologique optimal, il est apparu nécessaire de laisser deux et trois jours sans traitement. Les doses d'extrait de gui lié à la lectine appliquées dans les traitements des patients correspondaient donc à ce régime.

### **Dosage d'extrait de son de riz standardisé (BioBran/MGN-3)**

Le second immuno-modulateur utilisé dans le traitement combiné des patients présentés dans ces rapports de cas est le BioBran/MGN-3 fabriqué et fourni par la société Daiwa Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japon. Le BioBran/MGN-3 est composé d'hémicellulose dénaturée obtenue à partir de l'hémicellulose du son de riz réagissant avec les enzymes multiples hydrolysant les hydrates de carbone des champignons Shiitaké.

Le BioBran/MGN-3 est standardisé pour son composant chimique principal – l'arabinoxylane avec du xylose (dans sa chaîne principale) et avec un polymère d'arabinose (dans sa chaîne latérale). Le BioBran/MGN-3 a été administré aux patients oralement sous des doses variant entre 12 et 45mg/kg deux fois par semaine, parallèlement à un traitement optimisé d'extrait de gui lié aux lectines.

### **Application d'extrait de germe de blé fermenté (WGE / Avemar<sup>R</sup>)**

L'extrait de germe de blé (sous le nom commercial Avemar<sup>R</sup>) est un complexe de molécules multiples biologiquement actives obtenues à partir d'extrait de germes de blé fermenté. Ses effets biologiques sont liés au 2-methoxy-p-benzoquinone (2-MBQ) et 2, 6-dimethoxy-p-benzoquinone (2, 6-DMBQ) sous forme de glucoside. Pendant la fermentation, les quinones sont libérées par l'enzyme glucosidase de levure. Les comprimés de 1045 mg sont fabriqués et fournis par les laboratoires Biopharma Kft, Kunfehértó, Hongrie. L'extrait de germe de blé est standardisé pour son contenu en 2, 6-DMBQ (concentration de 0.4 mg/g sur base sèche). Il a été administré aux patients oralement en doses variant de 50 à 80 mg/kg/jour quatre fois par semaine (le jour d'immunothérapie et 24 heures après).

## **Critères de choix des patients à métastases hépatiques**

Critères d'inclusion des patients à l'étude : 1. Tumeur maligne définie par histologie ; 2. Patients non dépendants ; 3. Patients ne prenant pas de dérivés de morphine au début de l'observation.

Critères d'exclusion : 1. Aucune donnée histologique ; 2. Indice de Karnofsky inférieur à 60 ; 3. Effets secondaires indésirés (allergie par exemple).

## **Commission éthique**

La commission éthique propose d'observer et de publier les rapports des cas de ses propres patients traités à l'extrait de gui lié à l'activité des lectines. Tous les patients ont donné leur consentement pour le traitement et la publication de leurs données. Selon la commission éthique, ces rapports de cas sont susceptibles de stimuler d'autres groupes de recherche.

## **RÉSULTATS**

Le tableau n° 1 comporte huit patients souffrant de métastases hépatiques selon la période d'observation.

### **Cas n° 1**

Une extirpation d'un mélanome malin (IA SSM Clark level II, pT1 N0 M0, Breslow 0.375 mm) réalisée en 1992 sur le bras droit d'un patient âgé de 72 ans a été suivie en 1999 d'une nouvelle extirpation d'un mélanome nodulaire (IIA, pT3 pN0 pM0) à l'épaule droite de ce même patient. Trois ganglions lymphatiques axillaires ont été ensuite enlevés à droite en août 2001.

Dans le même temps, une métastase hépatique isolée a été détectée aux segments 4/5. A partir d'octobre 2001 le patient a subi un traitement à l'extrait de gui standardisé à la lectine. En juin 2002 une rémission totale de la métastase hépatique a été constatée. Les observations régulières réalisées jusqu'en 2012 n'ont mis en évidence aucune récurrence de métastase hépatique et les fonctions du foie étaient à la normale, le tout assorti d'une qualité de vie excellente du patient.

### **Cas n° 2**

Patiente âgée de 59 ans, neuf ans après une opération du cancer du sein (gauche), large réapparition d'un carcinome canalaire invasif multifocal enlevé chirurgicalement en novembre 2011. En même temps, des métastases hépatiques multiples avec extensions jusqu'à 35 mm sont détectées par sonographie sur le lobe droit du foie. En novembre 2011, lancement d'un traitement à l'extrait de gui lié aux lectines associé au MGN-3/Biobran et extrait de germe de blé. Outre ce traitement immunomodulateur un anti-oestrogène (20 mg Femara/jour) a été administré. En janvier 2012 ni la PET/CT ni la sonographie n'ont décelé de métastases hépatiques. Les fonctions du foie étaient normales également. D'autres examens de contrôle effectués en juin et novembre 2012 ont révélé une rémission totale.

### **Cas n° 3**

Chez cette patiente âgée aujourd'hui de 47 ans, le premier diagnostic de cancer du sein (cT4b cN3 M1) avec multiples métastases hépatiques (au segment 4a/b) a été prononcé en mars 2009. D'avril à septembre 2009 la patiente a subi six cycles d'Epirubicine et de Cyclophosphamide associés à un traitement hormonal (Letrozol). En même temps, elle a suivi régulièrement un traitement à l'extrait de gui lié aux lectines. Après une rémission partielle des métastases hépatiques, une ablation du sein a été effectuée en octobre 2009. La patiente a été ensuite irradiée à 54 GY.

Ensuite seule une thérapie hormonale associée à l'extrait de gui lié aux lectines a été prescrite. En juin 2010, une rémission complète des métastases hépatiques était établie par PET/CT. En juin 2011, de nouvelles métastases hépatiques sont détectées par PET/CT, mais dans une faible mesure. La patiente subit alors une radioembolisation transartérielle (radiothérapie supersélective au segment 4a/b et segments 1 et 2) en avril 2012. En mai 2012, une nouvelle rémission presque totale est constatée avec une excellente qualité de vie.

La patiente a été en mesure de reprendre sans aucune contrainte ses activités au travail et au sein de sa famille.

**Tableau n° 1 : Bref résumé des huit cas de patients divers présentant des métastases hépatiques**

	Tumeur primaire	Métastase hépatique	Autres métastases	Immuno thérapie	Autre thérapie	Durée d'observation	Progrès clinique des métastases hépatiques
Cas n° 1	Mélanome malin	Isolée	Ganglions lymphatiques	L	-	12 ans	RC
Cas n° 3	Cancer du sein	Récidive, multiple	GL + Ovarien	L L	Cycloph. Epir. 6x Letrozol Irradiation	20 mois 10 mois	RC RP
Cas n° 4	Cancer ovarien	Multiple	-	L	6x Taxot. Carbopl.	31 mso	SC
Cas n° 7	Cancer sigmoïdien	Opération, multiple	-	L	FOLFOX 6x	49 mois	RC
Cas n° 2	Cancer du sein	Multiple	-	L+B+W	Hormone (Femara)	12 mois	RC
Cas n° 5	Cancer du sein	Multiple	-	L+B+W	Xeloda 2500mg/d.	11 mois	RC
Cas n° 6	Cancer du côlon	Multiple	Retrop. GL-meta	L+B+W	Avastine FOLFIRI	4 mois	RC
Cas n° 8	Cancer du côlon	Opération, multiple	Mediast + abd. GL	L+B+W	FOLFIRI FOLFOX Avastine	31 mois	RC

Abréviations: L = 0.5-1.0ng/kg lectine de gui administré en extrait de gui standardisé deux fois par semaine ; B = 12-45 mg/kg MGN-3/Biobran standardisé pour arabinosylane (deux fois par semaine) ; W = 50-80 mg/kg extrait de germe de blé standardisé pour 2, 6-diméthoxy-p-benzoquinone (quatre fois par semaine) ; GL = ganglions lymphatiques ; FOLFOX = Oxaliplatine + Leucovorine+ 5-Fluorouracile ; FOLFIRI = Leucovorine+ 5-Fluorouracile. RC = rémission complète ; RP= rémission partielle ; SC = sans changement.

#### Cas n° 4

Un carcinome ovarien (pT3c pN1 M0) a été enlevé en août 2005 chez une patiente aujourd'hui âgée de 66 ans. Après cette opération la patiente a subi six cycles de Taxotere et de Carboplatine. En novembre 2007, la PET/CT détecte de multiples métastases hépatiques.

De novembre 2007 à avril 2010 un traitement à l'extrait de gui standardisé associé à la chimiothérapie lui est prescrit (Caelyx et Gemzar, ultérieurement Xeloda et Uromitexan). Aucune progression de la maladie n'est observée ces 30 derniers mois.

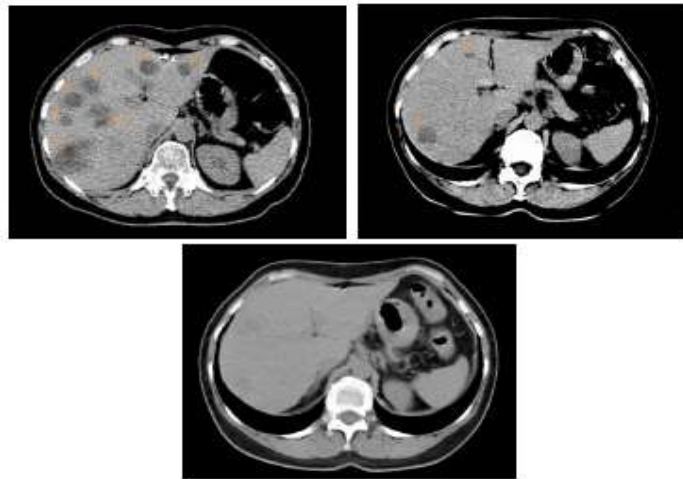
#### Cas n° 5

Suite à un carcinome canalaire du sein [T2 N1 (3/17) Mx], cette patiente âgée aujourd'hui de 49 ans a subi une tumorectomie en janvier 2010 suivie d'un traitement hormonal (Femara) et d'une chimiothérapie (six cycles d'Epirubicine et de Docetaxel). En avril 2011, de multiples métastases hépatiques sont découvertes par PET/CT. L'ablation chirurgicale de sept métastases du foie est effectuée en décembre 2011. Six semaines plus tard, lors d'un nouvel examen PET/CT, une énorme progression des métastases hépatiques est mise en évidence. Etant donné le mauvais fonctionnement du foie, seule une monothérapie à dose réduite (2500, plus tard 1500 mg Xeloda/jour) a été prescrite. Dans le même temps, un traitement immunomodulateur avec extrait de gui standardisé, MGN-3/Biobran et extrait de germe de blé a été entamé. En avril 2012 une rémission considérable des métastases hépatiques (trois petites métastases seulement) est établie par CT (Figure n° 1) et les fonctions du foie sont revenues à la normale. De janvier à juillet 2012, les marqueurs tumoraux ont baissé : antigène carcino-embryonnaire (ACE) de 36.1 à 2.95 ng/ml et antigène tissulaire polypeptidique (TPA) de 232 à 56.3 U/l (Figure n° 2). L'amélioration rapide des fonctions hépatiques est résumée sur la Figure n° 3. En août 2012 on a pu

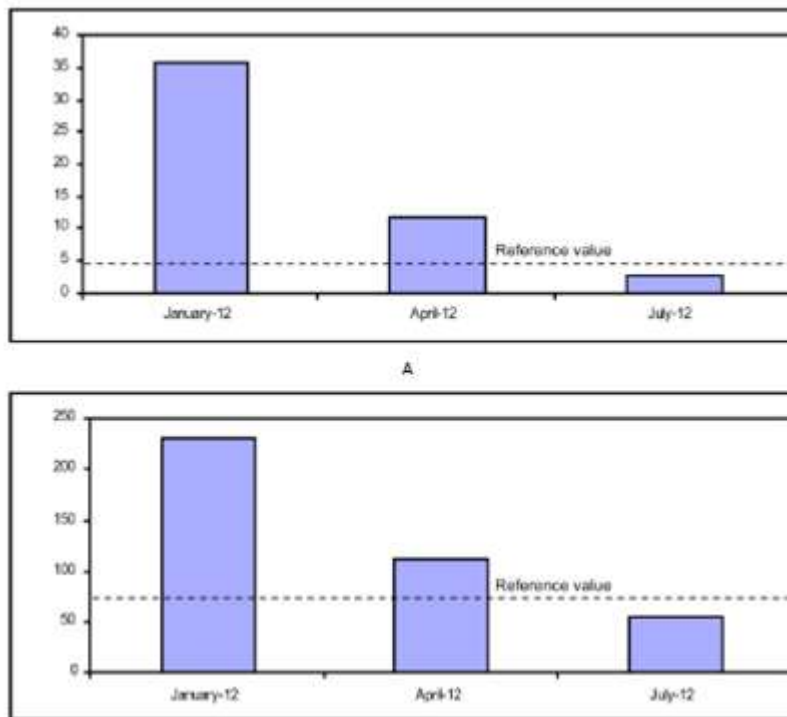
constater une rémission presque totale des métastases hépatiques (non mesurables à la CT). La qualité de vie de la patiente à nouveau capable de travailler sans aucune contrainte s'avère excellente jusqu'à présent.

### Cas n° 6

Chez un patient âgé aujourd'hui de 63 ans une tumorectomie et une révision des métastases des ganglions lymphatiques ont été réalisées en novembre 2010 suite à un carcinome métastatique du côlon [Dukes C, T3 N1 (3/5) M1]. En même temps, un examen PET/CT a découvert de multiples métastases du foie, rétropéritonéales et des ganglions lymphatiques du mésentère. De décembre 2010 à juillet 2011 le patient a suivi 12 cycles FOLFIRI (Leucovorine + 5- Fluorouracile) avec Avastine et Irinotecan. En juillet 2011 un nouvel examen PET/CT montre une progression des métastases du foie et des ganglions lymphatiques. Un traitement immunomodulateur associé à la prise d'extrait de gui standardisé aux lectines, à celle de MGN-3/Biobran et d'extrait de germe de blé est administré à partir d'août 2011, avec une oncothérapie limitée à l'Avastine. L'examen CT du mois d'octobre 2011 n'a montré aucune métastase hépatique ni aucune métastase de ganglion lymphatique. Le traitement immunomodulateur a été stoppé en novembre 2011 ; le patient est décédé suite à une progression accélérée de la maladie en septembre 2012.



**Figure n° 1** : Images tomographiques de métastases hépatiques chez une patiente (cas n°5) avec rémission partielle après 3 mois et rémission totale après 8 mois de thérapie à l'aide de faibles doses de Xeloda (1500 - 2500 mg/jour) en combinaison avec extrait d'gui/lectine de gui, MGN-3/Biobran et extrait de germe de blé.



**Figure n° 2 : A** – Valeurs de l’antigène carcino-embryonnaire (ACE) du patient (cas n°5) souffrant de métastases hépatiques avant la thérapie et pendant le traitement à faibles doses de Xeloda (1500 - 2500 mg/jour) en combinaison avec extrait de gui/lectine de gui, MGN-3/Biobran et extrait de germe de blé. (Valeurs de référence : 0-4).

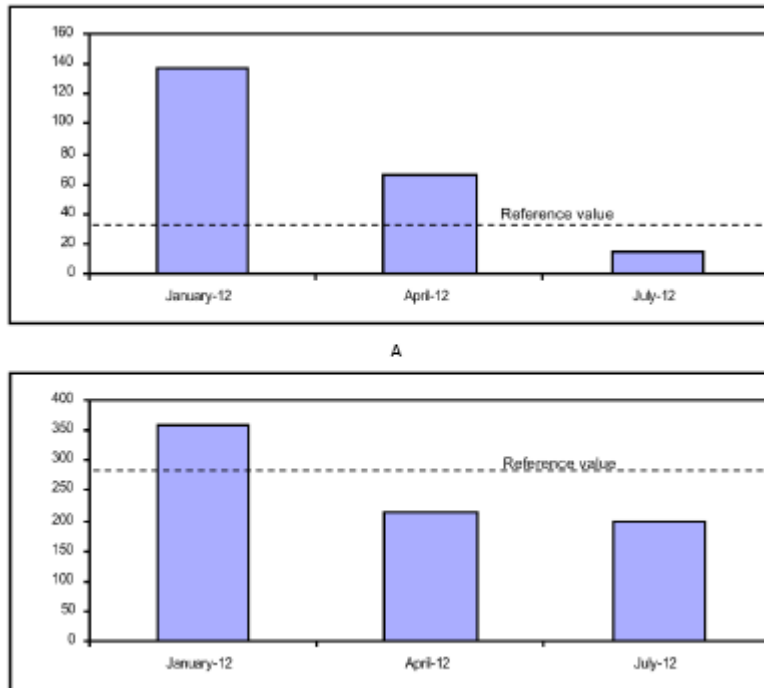
**B** – Valeurs d’antigène tissulaire polypeptidique (ATP) chez la patiente (cas n°5) souffrant de métastases hépatiques avant la thérapie et pendant le traitement à faibles doses de Xeloda (1500 - 2500 mg/jour) en combinaison avec extrait de gui/lectine de gui, MGN-3/Biobran et extrait de germe de blé. (Valeurs de référence : 0-75).

### Cas n° 7

Chez une patiente âgée aujourd’hui de 54 ans, une hémicolectomie a été effectuée en juin 2004 en raison d’un carcinome sigmoïdien métastatique [pT4 pN1 (13/35) M1]. La patiente a ensuite subi six cycles de FOLFOX (Oxaliplatine + Leucovorine+ 5-Fluorouracile) et en décembre 2004 une résection du segment du foie. Un traitement à l’extrait de gui lié aux lectines a été administré à partir d’août 2004. Jusqu’à son décès en juillet 2008, aucune récurrence de métastases hépatiques n’a été observée, à l’exception d’une opération chirurgicale d’une métastase ovarienne en janvier 2007. Le décès de la patiente a été causé par de nouvelles métastases aux poumons et ganglions lymphatiques.

### Cas n° 8

Un patient aujourd’hui âgé de 56 ans a été opéré d’un carcinome du côlon [pT4 N1 (4/13) M1] en juillet 2009. Une résection de métastases hépatiques a eu lieu deux mois plus tard (septembre 2009) suivie de sept cycles chimiothérapeutiques FOLFIRI (Leucovorine+ 5-Fluorouracile) et d’Avastine avec administration conjointe d’extrait de gui standardisé aux lectines. En mai 2011 aucune métastase hépatique n’est détectée au tomographe. L’extension de métastases nodulaires lymphatiques rétropéritonéales, abdominales et médiastinales a justifié la prescription de 11 onze cycles de chimiothérapie FOLFOX (Oxaliplatine + Leucovorine+ 5-Fluorouracile) de mai 2011 à janvier 2012, associée à partir de mai 2011 à la prise d’extrait de gui standardisé aux lectines combiné avec du MGN-3/Biobran et de l’extrait de germe de blé. Les examens CT réalisés en octobre 2011, janvier 2012 et mars 2012 n’ont révélé aucune métastase hépatique et ont montré une rémission presque complète des métastases des ganglions lymphatiques permettant au patient une bonne qualité de vie. Des problèmes financiers du patient ont eu pour conséquence l’arrêt du traitement immunomodulateur en avril 2012.



**Figure n° 3 : A-** Valeurs de gamma glutamyl transférases (gamma-GT) de la patiente (cas n°5) souffrant de métastases hépatiques avant la thérapie et pendant le traitement à faibles doses de Xeloda (1500 - 2500 mg/jour) en combinaison avec extrait de gui/lectine de gui, MGN-3/Biobran et extrait de germe de blé. (Valeurs de référence : 7-35 U/l.)  
**B –** Valeurs de phosphatase alcaline de la patiente (cas n°5) souffrant de métastases hépatiques avant la thérapie et pendant le traitement à faibles doses de Xeloda (1500 - 2500 mg/jour) en combinaison avec extrait de gui/lectine de gui, MGN-3/Biobran et extrait de germe de blé. (Valeurs de référence : 98-280 U/l.)

## DISCUSSION

Ces rapports de cas mettent en avant le fait que les immunomodulateurs de plantes standardisées (extrait de gui orienté sur les lectines de gui, MGN-3/Biobran standardisé à l'arabinoxylane et extrait de germe de blé standardisé au 2, 6-diméthoxy-p-benzoquinone) peuvent contribuer au traitement oncologique de métastases hépatiques. La combinaison de ces immunomodulateurs avec les traitements oncologiques conventionnels permettent les rémissions totales, ce qui est rarement possible d'obtenir en n'ayant recours qu'aux seules thérapies oncologiques. En effet, les patients atteints de métastases hépatiques peuvent rarement obtenir une réduction supérieure à 50 % après la chimiothérapie et les réactions sont brèves.

Le premier cas (Tableau n° 1) présente une rémission totale d'une métastase hépatique après la seule administration d'un traitement à l'extrait de gui standardisé aux lectines. Durant les 12 années d'observation jusqu'à maintenant aucune récurrence de la tumeur n'a été enregistrée chez ce patient qui bénéficie d'une meilleure qualité de vie. Sur la base de ce résultat clinique encourageant, nous avons mis au point spécialement des programmes de traitement pour d'autres patients atteints de métastases hépatiques. Les métastases des cas n° 2 et n° 3 ont accusé une rémission après une thérapie combinée d'hormones (anti-oestrogènes) et d'immuno-modulateurs. Comme on le sait, les anti-oestrogènes sont capables d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses du sein ; on est donc en droit de supposer que l'effet des cellules immunitaires anti-tumeur sur la progression de la tumeur puisse être obtenu par l'application d'un traitement hormonal. Tout comme les anti-oestrogènes, les médicaments cytostatiques aux effets antiprolifératifs semblent contribuer de manière positive aux mécanismes immunologiques anti-tumeur. Le rapport du cas n° 4 peut soutenir cette hypothèse puisque la progression de métastases hépatiques sous hautes doses de chimiothérapie a été arrêtée suite à sa combinaison avec la thérapie à l'extrait de gui standardisé aux lectines mais aucune rémission n'a été atteinte. Le rapport de cas n° 5 montre une rémission importante et rapide de métastases hépatiques (figure n° 1) traitées au moyen de faibles doses de monochimiothérapie (Xeloda) et d'immunomodulateurs aux plantes standardisées (extraits de gui standardisés aux lectines, MGN- 3/Biobran et extrait de germe de blé). Ces observations laissent supposer l'hypothèse que, dans certaines circonstances, ces traitements immunomodulateurs combinés avec de faibles doses de chimiothérapie pourraient être plus efficaces que leur combinaison

avec de fortes doses de médicaments cytostatiques. Le rapport de cas n° 6 montre qu'une combinaison d'Avastine (inhibiteur VEGFR) avec ces immunomodulateurs de plantes standardisés peut induire une rémission totale. Dans le rapport de cas n° 6, on peut supposer qu'après un succès clinique il n'est pas recommandé d'arrêter ces traitements immunomodulateurs puisque, après une rémission totale, la patiente n'a pas continué la thérapie immunitaire et est décédée un an après des suites d'une progression rapide de la maladie.

Les rapports de cas n° 7 et 8 présentent des patients dont les métastases hépatiques ont été opérées chirurgicalement. Dans le rapport du cas n° 7, avant la résection chirurgicale, un traitement à l'extrait de gui standardisé aux lectines a été administré pendant 5 mois. Les autres observations cliniques n'ont pas révélé de réapparition de métastases hépatiques et c'est à cause d'autres métastases que le patient est décédé cinq ans plus tard. C'est pourquoi la question se pose de savoir si différentes métastases peuvent réagir au traitement immunomodulateur dans différentes mesures. Si différentes cellules cancéreuses peuvent avoir une sensibilité différente aux réponses immunitaires, il n'en reste pas moins qu'une grosse charge tumorale est toujours moins susceptible de réagir à la thérapie. Dans le rapport du cas n° 8, le patient a suivi pendant six mois une chimiothérapie pré-opératoire en combinaison avec une préparation d'extrait de gui standardisé aux lectines. Après une chimiothérapie post-opératoire, un traitement aux extraits de gui, de MGN-3 et de germes de blé a été régulièrement administré et aucune réapparition de métastases hépatiques n'a été observée. Les deux derniers rapports de cas soutiennent l'hypothèse selon laquelle les traitements pré- et post-opératoires associés à ces immunomodulateurs standardisés pourraient améliorer le pronostic des patients ayant subi une opération de métastases hépatiques. Dans tous ces cas, la qualité de vie des patients a été sensiblement améliorée.

Il est de plus en plus évident que les cellules effectrices du système immunitaire inné agissent dans deux sens : les macrophages M1 et les cellules dendritiques CD1a+ (DC1) génèrent des cytokines pro-inflammatoires IL-12 et activent des cellules effectrices cytotoxiques (telles que les cellules naturelles tueuses (NK) et cellules naturelles tueuses T (NKT)) qui sont des inhibiteurs potentiels de croissance de tumeur. Cependant elles font défaut chez les patients souffrant de cancer. Les informations disponibles indiquent que les macrophages associés aux tumeurs appartiennent à une population de phénotype M2 [5]. Les macrophages M2 génèrent l'IL-4 et l'IL-10 qui facilitent la naissance de cellules Th2 et inhibent les cellules Th1 [6]. Les macrophages M2 réduisent l'inflammation et renforcent la prolifération des cellules grâce à la production de facteurs de croissance et de produits de la libération d'arginase, de même qu'en renforçant l'angiogenèse et la réparation des tissus [5].

Les patients oncologiques peuvent avoir jusqu'à 40% de monocytes périphériques M2 de plus par rapport aux individus sains qui n'ont que 10% de monocytes M2 [6]. Les cellules naturelles tueuses T (NKT) peuvent avoir également un effet contraire semblable. Dans le cancer, les cellules NKT-1 jouent un rôle protecteur en produisant de l'IFN $\gamma$  afin d'activer les macrophages M1 et les cellules dendritiques DC1 qui produisent de l'IL-12, les cellules NKT-2 inhibant avant tout l'immunité tumorale [7] ; ces constatations traduisent un mauvais équilibre du système immunitaire inné chez les malades du cancer.

En conséquence, apprendre à manipuler cet équilibre le long de l'axe régulateur peut être un facteur-clé pour la capacité à trouver les bonnes thérapies immunitaires contre le cancer en stade avancé de maladie [8]. Pour les lectines de gui un récepteur très spécifique – le ganglioside CD75 – a été décrit [14-15], trouvé dans le récepteur de reconnaissance (PRR) sur plusieurs cellules effectrices du système immunitaire inné [15]. L'existence de ce récepteur de reconnaissance peut expliquer la capacité de liaison sélective des neutrophiles et des monocytes à la lectine de gui puisque cette lectine peut agir comme un motif moléculaire associé aux pathogènes (PAMP) semblable à certains récepteurs similaires à la lectine de micro-organismes [13 ; 16]. Cette liaison sélective peut expliquer pourquoi la lectine de gui intensifie les réponses immunitaires cellulaires transmises par l'IL-12/NK, améliorant ainsi le mauvais équilibre du système immunitaire inné lié à la tumeur [11].

Pareillement à la modulation de l'extrait de gui, l'arabinoxylane modifié de son de riz s'est avéré capable de stimuler les cellules de type-1 au sein du système immunitaire inné telles que l'activité *in vivo* et *in vitro* des cellules NK humaines [17] et la fonction phagocytaire par macrophages [18]. Son administration conjointe au traitement aux extraits de gui standardisés aux lectines multiplie l'effet.

Les extraits de germe de blé standardisé contiennent du 2, 6-DMBQ de concentration 0.4 mg/g sur matière sèche [19]. Cette conception est vieille de plus de 50 ans et revient à Albert Szent-Györgyi (auteur



également de la découverte de la vitamine C) [20]. Les expériences *in vitro* et *in vivo* avec l'extrait de germe de blé ont révélé un effet antimétastatique significatif [20-22]. La combinaison d'extrait de germe de blé avec les substances stimulantes NK, telles que la lectine de gui et l'arabinoxylane est prometteuse puisque l'extrait de germe de blé induit une régulation à la baisse des protéines de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) [23]. C'est un fait acquis que l'expression réduite du MHC I amoindrit l'effet des récepteurs inhibiteurs tueurs (KIR) entraînant la destruction accrue des cellules ciblées cancéreuses par les cellules NK.

D'autres propriétés biologiques de ces préparations de plantes peuvent également contribuer à leurs effets bénéfiques comme, par exemple, la stimulation de l'apoptose [12, 16, 19, 24] ou l'inhibition des cycles cellulaires en phase S [12, 19]. Cependant les recherches précliniques sur des modèles cancéreux (utilisant des souris nues/souris ayant subi une xénotransplantation de leiomyosarcome humain et souris C5BL6 déficientes en interleukine) ont montré que sans réactions immunologiques, ces extraits de plantes avaient une efficacité anticancéreuse moindre [25-26]. Les données précliniques, les rapports de cas précédents et les observations cliniques préliminaires étaient ses résultats expérimentaux [9, 27-29].

Les extraits de plantes standardisés décrits ci-dessus présentent un grand avantage, à savoir qu'ils ne provoquent aucun effet secondaire. Du point de vue de la sécurité et de la toxicité de l'extrait de gui, les études disponibles indiquent que le traitement au gui est bien toléré et il n'y a pas de rapport concernant quelque incident grave. Seule une réaction locale (érythème à l'endroit de la piqûre au bout de 8 à 10 heures) a été observée, et auprès de 0.9 à 43% des patients [30]. Le MGN-3 a été jugé comme étant un produit sans danger suite aux résultats des études portant sur sa toxicité orale aiguë, sa mutagénicité, sa toxicité subaiguë et son antigénicité [31]. L'extrait de germe de blé a été mis sur le marché comme complément nutritif non toxique. Les études toxicologiques à haute dose d'extrait de germe de blé (3g/kg) n'ont démontré aucun écart par rapport aux contrôles effectués [23].

## CONCLUSIONS

L'utilisation d'extraits de plantes standardisés, la lectine de gui et l'arabinoxylane (que les études précédentes ont démontrés comme liant les récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires sur les composants cellulaires du système immunitaire inné, réduisant ainsi le déséquilibre immunitaire naturel), en combinaison avec l'extrait de germe de blé, peuvent contribuer au traitement oncologique comme dans les cas des huit patients atteints de métastases hépatiques.

L'objectif de la publication de ces rapports de cas est d'attirer l'attention. Il est évident que d'autres études cliniques doivent être réalisées.

## DÉCLARATION DES AUTEURS

Les auteurs déclarent ne pas avoir été, lors de l'écriture de cette publication, sous l'emprise de la concurrence ou autre conflit d'intérêt. Le sponsor n'a eu aucune influence sur la conception ou la manière dont l'étude a été menée, sur l'interprétation des données ou encore sur la validation du manuscrit.

## RÉFÉRENCES

- [1] Cady B, Macdonald JS, Gunderson LL. Cancer of the hepatobiliary system. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia, JB Lippincott Co 1985; p. 741.
- [2] Nagtegaal ID, Klein-Kranenburg E, Mulder-Stapel A, Hermans J, Van den Velde CJH, Han J, *et al.* Local and distant recurrences in rectal cancer patients are predicted by the nonspecific immune response; specific immune response has only a systemic effect. A histopathological and immunohistochemical study. *BMC Cancer* 2001; 1: 7-16. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-1-7>
- [3] Baskic D, Acimovic L, Samardzic G, Vujanovic NL, Arsenijevic NN. Blood monocytes and tumor-associated macrophages in human cancer: differences in activation levels. *Neoplasma* 2001; 48: 169-74.
- [4] Ostrand-Rosenberg S, Siska P. Myeloid derived suppressor cells linking in inflammation and cancer. *J Immunol* 2009; 182: 4499-506. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0802740>
- [5] Mantovani A. Inflammation and cancer: the macrophage connection. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67(Suppl II): 32-34.
- [6] Sanchez-Torres C, Garcia-Romo GS, Cornejo-Cortes MA, *et al.* CD16+ and CD16- human blood monocyte subsets differentiate *in vitro* to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4+ T cells. *Int Immunol* 2001; 13: 1571-81. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/13.12.1571>
- [7] Terabe M, Berzofsky JA. The role of NKT cells in tumor immunology. *Adv Cancer Res* 2008; 101: 277-348. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)00408-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-230X(08)00408-9)
- [8] Lotfi R, Schrezenmeier H, Lotze MT. Immunotherapy for cancer: promoting innate immunity. *Front Biosci* 2009; 14: 818-32. <http://dx.doi.org/10.2741/3280>

- [9] Elluru S, Duong van Huyen JP, Wootla B, Delignat S, Prost F, Negi VS, *et al.* Tumor regressive effects of *Viscum album* preparations. Exploration of immunomodulatory mechanisms. *Medicina* (Buenos Aires) 2007; 67(Suppl. II): 85-89.
- [10] Hajto T, Hostanska K, Gabius H-J. Modulatory potency of the N-galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) on the host defense system *in vivo* in rabbits and patients. *Cancer Res* 1989; 49: 4803-808.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000069428>
- [11] Hajto T, Hostanska K, Weber K, Zinke H, Fischer J, Mengs U, *et al.* Effect of a recombinant lectin, *Viscum album agglutinin* (rVAA) on secretion of interleukin-12 in cultured human peripheral blood mononuclear cells and on NK-cell-mediated cytotoxicity of rat splenocytes *in vitro* and *in vivo*. *Nat Immun* 1998; 16: 34-46.
- [12] Hajto T, Hostanska K, Berki T, Boldizsár F, Németh P. Oncopharmacological perspectives of a plant lectin (*Viscum album agglutinin-I*): Overview of recent results from *in vitro* experiments and *in vivo* animal models, and their possible relevance for clinical applications. *eCAM* 2005; 2: 59-67.
- [13] Hajto T, Fodor K, Aponyi I, Pallai ZS, Balogh P, Németh P, *et al.* Unexpected different binding of mistletoe lectins from plant extracts to immobilized lactose and N-acetylgalactosamine. *Anal Chem Insights* 2007; 2: 43-50.
- [14] Múthing J, Burg M, Möckel B. Preferential binding of the anticancer drug rViscumin (recombinant mistletoe lectin) to terminally N2-6-sialylated neolacto-series gangliosides. *Glycobiol* 2002; 12: 485-97.  
<http://dx.doi.org/10.1093/glycob/cwf062>
- [15] Múthing J, Meisen I, Bulau P, Langer, M, Witthohn K, Lentzen H, *et al.* Mistletoe lectin I is a sialic acid-specific lectin with strict preference to gangliosides and glycoproteins with terminal Neu5Ac alpha 2-6Gal beta 1-4GlcNAc residues. *Biochemistry* 2004; 43: 2996-3007.  
<http://dx.doi.org/10.1021/bi0301892>
- [16] Hostanska K, Hajto T, Spagnoli GC, Saller R. A plant lectin, *Viscum album agglutinin-I* (VAA-I), stimulates cellular parameters of natural immunity *in vivo* and induces cytokine gene expression and apoptosis in cultures of peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Nat Immun* 1996-97; 15: 196-201.
- [17] Ghoneum M. Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylan from rice bran (BioBrab/MGN-3). *Int J Immunotherapy* 1998; 14: 89-99.
- [18] Ghoneum M, Matsuura M. Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan from rice bran (BioBran/MGN-3). *Int J Immunopath Pharmacol* 2004; 17: 283-92.
- [19] Hidvégi M, Rásó E, Tömösközi-Farkas R, Szende B, Paku S, Prónai L, *et al.* MSC, a new benzoquinone-containing natural product with antimetastatic effect. *Cancer Biother Radiopharmaceut* 1999; 14: 277-89.  
<http://dx.doi.org/10.1089/cbr.1999.14.277>
- [20] Szent-Györgyi A. Biological oxidation and cancer. *Int J Quant Chem Quant Biol Symp* 1982; 9: 27-38.
- [21] Jakab F, Mayer Á, Hoffmann A, Hidvégi M. First clinical data of a natural immunomodulator in colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 393-95.
- [22] Boros LG, Nichellatti M, Shoenfeld Y. Fermented wheat germ extract (Avenmar) in the treatment of cancer and autoimmune disease. *Ann NY Sci* 2005; 1051: 529-42. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1361.097>
- [23] Fajka-Boja R, Hidvégi M, Shoenfeld Y, Ion G, Demydenko D, Tömösközi-Farkas R, *et al.* Fermented wheat germ extract induces apoptosis and downregulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumor T and B cell lines. *Int J Onc* 2002; 20: 563-70.
- [24] Ghoneum M, Gollapudi S. Modified arabinoxylan rice bran BioBran/MGN-3 enhances yeast-induced apoptosis in human breast cancer cells *in vitro*. *Anticancer Res* 2005; 25: 859-70.
- [25] Hajto T, Hostanska K, Steinberg F. Beta-galactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract reduces tumor growth by augmentation of host defense system. *Blut* 1990; 61: 164.
- [26] Doung van Huyen JP, Delignat S, Bayry J. Interleukin-12 is associated with the *in vivo* anti-tumor effect of mistletoe extracts in B16 mouse melanoma. *Cancer Lett* 2006; 243: 32-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2005.11.016>
- [27] Hajto T, Hostanska K, Fornalski M, Kirsch A. Anti-tumor activity of an immunomodulator: the beta-galactoside-specific mistletoe lectins given in mistletoe extracts (Iscador). *Deutsch Zschr Onkol* 1991; 23: 1-6.
- [28] Kirsch A. Successful treatment of metastatic malignant melanoma with *Viscum album* extract (Iscador M). *J Alternat Complem Med* 2007; 13: 443-445. <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2007.6175>
- [29] Kirsch A, Hajto T. Case reports of sarcoma patients with optimized lectin-oriented mistletoe extract therapy. *J Alt Compl Med* 2011; 17: 973-79.  
<http://dx.doi.org/10.1089/acm.2010.0596>
- [30] Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album* L.) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Drug Res* 2004; 54: 456-66.
- [31] Tsunekawa H. Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 14: 295-302.