

SOMMAIRE

| | |
|--|------|
| | Page |
| I - Préface | 2 |
| II - Hommage à Madeleine Bastide | 3 |
| III - Curriculum vitae | 6 |
| IV - Bibliographie | 8 |
| 1 - Publications dans des revues scientifiques | 8 |
| 2 - Communications dans des congrès | 21 |
| 3 - Conférences sur invitation | 31 |
| V - Textes de quelques conférences | 43 |
| VI - Emissions télévisées et interviews | 374 |

I - PREFACE

*Il y a au monde quelque chose qui vaut mieux que les
jouissances matérielles, mieux que la fortune, mieux que
la santé elle-même, c'est le dévouement à la science.
Augustin Thierry, Dix ans d'études historiques*

L'œuvre scientifique de Madeleine Bastide est considérable. C'était un chercheur doué d'une très grande intuition, passionné, très éclectique, ce qui lui a permis d'aborder de nombreux domaines comme la Microbiologie ou la Mycologie médicale où elle a fait des découvertes très innovantes sur la taxonomie fongique au début de sa carrière. Mais très vite sa spécialisation l'a amenée vers l'Immunologie, discipline dans laquelle elle a passé son agrégation et constitué son équipe de recherche. C'est ainsi qu'elle a abordé le domaine de l'immunopharmacologie avec l'étude de l'effet immunomodulateur de certains produits d'origine biologique (peptides microbiens, hormones thymiques, thyroglobuline, thymuline, bursine, calcitonine gene-related peptide, vaso-intestinal peptide, interférons, ...). Mais ce sont surtout deux domaines qui l'ont passionnée, celui du mode d'action des médicaments homéopathiques et celui de la nocivité des téléphones portables. Elle a défendu ses idées à travers le monde, souvent invitée dans des congrès prestigieux, avec courage malgré l'hostilité de certains lobbys. J'ai donc essayé de rassembler dans cet ouvrage tous ses travaux afin que ses recherches puissent être utilisées par l'ensemble de la communauté scientifique. J'ai donné tout d'abord les références de ses publications dans des revues scientifiques nationales et internationales dont les textes pourront facilement être trouvés sur les sites internet spécialisés. Vient ensuite la liste de ses nombreuses communications scientifiques dans des réunions ou des congrès nationaux et internationaux. Le texte de certaines d'entre-elles sont sur les sites Web que j'ai signalés dans le chapitre correspondant. J'ai enfin donné la liste des 176 conférences qu'elle a prononcées tant en France que dans de nombreux pays étrangers. Ses conférences étaient souvent improvisées mais avec le support très rigoureux de magnifiques diapositives en couleur sur Power Point qu'elle réalisait et illustre elle-même. Parmi ses conférences, j'ai pu en trouver une cinquantaine qu'elle avait rédigées sûrement à la demande des organisateurs des congrès correspondants et que j'ai publiées intégralement dans le chapitre V. Elles sont assez représentatives de son travail.

Madeleine, c'est l'image d'un chercheur intuitif, novateur, passionné, rigoureux, dévoué à la science au sens d'Augustin Thierry, dont je voudrais faire partager l'œuvre.

Professeur Jean-Marie Bastide
Membre correspondant de l'Académie Nationale de Pharmacie
Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine

II - HOMMAGE A MADELEINE BASTIDE

Madeleine Bastide, Professeur honoraire des Universités, Professeur d'immunologie à l'Université de Montpellier 1, une des plus marquantes personnalités de la recherche en Homéopathie, s'est éteinte à Montpellier le 10 juin 2007.

Née le 18 Mars 1935 à bourg en Bresse, elle fait des études de Pharmacie à l'Université de Montpellier dont elle est plusieurs fois Lauréate. En 1958 elle devient assistante de Microbiologie à la Faculté de Pharmacie et travaille sur le métabolisme du complexe vitaminique B des Mycobactéries qui fera l'objet de sa Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie soutenue en 1965 et de plus de 20 publications scientifiques. En 1968 elle est nommée Maître-Assistant de Bactériologie puis d'Immunologie. Tout en menant de front l'éducation de nos quatre fils, elle prépare le concours d'agrégation auquel elle est brillamment reçue dans l'option Immunologie (Paris, 1975). Elle devient alors Professeur titulaire des Universités en 1979. Pendant toute sa carrière universitaire elle s'est consacrée avec une égale passion à l'enseignement et à la recherche.

Dans le domaine de l'enseignement, elle crée et développe celui de l'Immunologie, alors inexistant à la Faculté, et délivre un enseignement d'une rare qualité par sa densité et son actualisation permanente à un auditoire étudiantin subjugué par son enthousiasme et son dynamisme communicatifs. Parallèlement, son esprit inventif la conduit à mettre en place des méthodes modernes de pédagogie active en Microbiologie, en virologie et en Immunologie et à participer à des ouvrages didactiques. Elle utilise pour cela l'apport de la vidéoprojection et crée un jeu pédagogique, le PEDAGO, très efficace et très apprécié des étudiants pour leur apprentissage et leur autoévaluation en Immunologie et en Virologie. Ses dons pédagogiques et les résultats obtenus par ses étudiants l'ont amenée à participer à la Commission Nationale de Pédagogie. Elle introduit aussi l'enseignement de l'homéopathie à la Faculté de Pharmacie de Montpellier en créant le Diplôme d'Université de Pharmacie Homéopathique en 1978 ouvert à toutes les professions de santé et toujours suivi par de nombreux étudiants.

Dans le domaine de la recherche, elle a poursuivi ses travaux à la suite de sa thèse par une active collaboration avec moi dans le domaine de la Mycologie Médicale. En effet, nous avons eu la chance de travailler dans le même laboratoire à partir de 1969. Ensemble, avec la même passion, nous avons étudié le mode d'action des antifongiques et l'immunologie et la taxonomie des levures pathogènes pour l'homme. En particulier, on doit à son esprit créatif doublé d'une capacité d'observation et d'analyse hors du commun, la mise au point d'un critère taxonomique majeur dans la systématique des levures basé sur la structure de leur paroi et son hydrolyse enzymatique spécifique. Il permet de différencier les levures appartenant aux Ascomycètes des levures rattachées aux Basidiomycètes. Ce critère est repris dans tous les ouvrages majeurs de taxonomie fongique.

A partir de 1982, elle crée sa propre équipe et aborde de nouvelles recherches grâce à sa formation de microbiologiste et son orientation en Immunologie. Elle réalise alors de nombreux travaux en immunochimie notamment sur la structure antigénique de la thyroglobuline humaine et en immunopharmacologie cellulaire sur l'effet immunomodulateur de divers composés (interferons, neuropeptides, extraits microbiens) sur les macrophages. Mais très rapidement, deux sujets ont particulièrement retenu son attention et ont fait l'objet de nombreuses communications et publications, la nocivité éventuelle des téléphones cellulaires et la validation scientifique de l'efficacité de l'Homéopathie.

Les effets biologiques supposés des téléphones portables sur le corps humain peuvent aller selon certains chercheurs de la simple migraine, à la fatigue, aux troubles de la mémoire et du sommeil, à la dépression et jusqu'à des tumeurs cérébrales ou à des neurinomes. Ces effets néfastes sont encore difficiles à démontrer car on ne dispose pour le moment que d'études parcellaires et d'un recul insuffisant, ces effets pouvant se manifester qu'après de longues années. Madeleine Bastide a donc créé un modèle expérimental très sensible susceptible de donner des éléments de réponse. Elle a alors observé que des embryons de poulets soumis en continu aux champs électromagnétiques émis par ces appareils montraient, au cours de leur incubation d'une durée moyenne de 21 jours, une mortalité élevée (64% en moyenne) comparativement aux témoins (11% en moyenne), soit une mortalité spécifique imputable aux téléphones de 54% en moyenne. Dans un autre modèle expérimental, elle montre que des souris saines ou tumorisées soumises aux champs électromagnétiques de téléphones portables présentent une diminution significative de la sécrétion de deux hormones, la cortisone et l'ACTH, comparativement aux animaux témoins. Très contestée par le lobby des opérateurs téléphoniques qui voyaient dans ces résultats expérimentaux, pourtant pas forcément transposables à l'homme, une possible répercussion négative dans leur domaine commercial, elle n'a pas cessé de poursuivre ses travaux et de défendre ses idées dans les Congrès internationaux et à travers de nombreux interviews et des émissions télévisées très remarquées. Son courage et sa persévérance ont portés leurs fruits au point qu'un opérateur européen de téléphone lui a demandé de faire contrôler ses résultats par trois laboratoires internationaux indépendants. Ses résultats ont bien entendu été confirmés comme le montrent les premières analyses des experts désignés. De plus un certain nombre de recommandations à titre de précaution a été publié pour protéger les usagers de ces téléphones.

Mais c'est dans le domaine de la recherche en Homéopathie qu'elle réalise son œuvre la plus importante en donnant toute la mesure de son génie à la fois créatif et rationnel. Dès 1982, elle s'appuie sur des modèles immunologiques pour montrer l'activité de très faibles doses d'hormones thymiques, d'interferons et de bursine sur la réponse immunitaire de la souris. Elle reprend dans plusieurs synthèses l'ensemble des résultats obtenus. C'est notamment à partir de ses résultats sur les propriétés immunostimulantes des hormones thymiques diluées et dynamisées que repose l'utilisation de la thymuline dans certaines indications en thérapeutique homéopathique (prévention de la grippe, traitement des affections ORL récidivantes chez l'enfant, immunorestauration après chimiothérapie par anticancéreux et antirétroviraux, adjuvant de vaccination). Sur le plan purement intellectuel elle a cherché une explication théorique du mode d'action des médicaments homéopathiques en dehors du paradigme mécaniste et des doctrines ésotériques souvent contestables. Avec Agnès Lagache, elle propose le paradigme du sens ou paradigme des signifiants où le corps n'est pas un simple objet ni une boîte close sur sa substance mais une structure complexe, évolutive, continuellement modifiée en fonction du temps, capable d'échanger des informations avec son environnement interne et externe dans un dialogue permanent et de les traiter. Dans ce dialogue permanent une nouvelle logique de communication est envisagée: l'information analogique qui va désigner son objet en utilisant la présentation de son image; des interactions peuvent alors se produire entre le soi et cette information analogique pour donner une valeur signifiante à sa présentation, ainsi se constitue le signifiant. Dans ce paradigme les interactions des réseaux d'information y sont des effets positifs de sens.

En 1987, elle crée avec le Docteur René Halm une association pour la recherche en homéopathie, le Groupe International de Recherche sur l'Infinitésimal (GIRI), qu'elle a présidé pendant plusieurs années et dont le but est l'étude de l'effet des très faibles doses ou de hautes dilutions de substances actives dans des modèles expérimentaux in vitro ou in vivo. Ce groupe pluridisciplinaire comporte maintenant plus d'une centaine de

chercheurs provenant de 22 pays différents. Comme une suite logique, elle met en place avec René Halm les Entretiens Internationaux de Monaco sur les Médecines alternatives sous la Présidence de son amie son Altesse la Princesse Antoinette de Monaco.

Elle s'est dépensée sans compter à travers le monde pour défendre l'homéopathie et présenter ses travaux et ses concepts dans les Congrès les plus prestigieux où elle était régulièrement invitée. Là aussi son courage et sa ténacité ont été récompensés par plusieurs distinctions dont le 1^{er} Prix International « Rafael Lopez Hinojosa » sur la Recherche en Homéopathie qui lui a été remis à Mexico le 13 Décembre 1994.

Sa volonté et son courage à toute épreuve se sont manifestés dans tous ses actes et jusque dans ses derniers moments. Elle avait en effet promis de faire une conférence sur les différentes théories interprétatives du mode d'action des médicaments homéopathiques lors des derniers Entretiens Internationaux de Monaco. Elle était pourtant très fatiguée par sa maladie, mais cependant elle se fait transporter à Monaco où elle donne très brillamment sa conférence et, mis à part ses très proches amis, l'auditoire ne s'est pas rendu compte de ses souffrances.

Son œuvre scientifique, très importante, comporte plus de 300 publications et communications ; elle a donné 176 conférences sur invitation dans divers Congrès à travers le monde (Allemagne, Argentine, Autriche, Belgique, Brésil, Canada, Costa Rica, Espagne, Italie, Pologne, Portugal, Roumanie, Suisse, Tchéquie, USA ...) ou dans des instances officielles nationales et internationales (Agence du Médicament, Agence Française de Sécurité Sanitaire et de Prévention (AFSSAP), Assemblée Nationale, European Committee for Homeopathy, Italian National Research Council, NIH, OMS/WHO, Organisation Médicale Homéopathique Internationale, Parlement Européen de Bruxelles, Sénat, Universités... et dirigé 35 Thèses de Doctorat de l'Université. L'ampleur et la qualité de ses recherches lui ont valu de nombreuses distinctions scientifiques, mais celle qu'elle a le plus appréciée est la Médaille de Vermeil de la Société d'Encouragement au Progrès qui lui a été remise au Palais du Luxembourg le 13 Janvier 2001 par Yves Coppens, Professeur au Collège de France

Sa notoriété et ses compétences lui ont permis d'être nommée Expert auprès de la Commission Nationale de la Pharmacopée, Expert de l'Homeopathic Medicine Research, auprès de la Direction Générale XII (Science, Recherche et Développement) du Parlement Européen de Bruxelles, Expert du Groupe de Travail Homéopathie auprès de l'AFSSAP, Expert du Groupe de Travail Allergènes auprès de l'AFSSAP... Par ailleurs Madeleine Bastide était membre de nombreuses Sociétés Savantes : Society for In Vitro Biology, Société Française de Mycologie Médicale, International Society of Immunopharmacology, International Society of Neuroimmunology, International Society of Neuro-Immunomodulation,...

Pour moi et nos enfants ce fut une épouse et une mère aimante au sourire tendre, toujours disponible ; pour ses collègues ce fut une femme attachante, dévouée, à la passion communicative, chaleureuse, qui suscitait une profonde sympathie, mais rigoureuse et exigeante dans le travail. Nous garderons dans nos cœurs l'exemple lumineux de sa générosité, de son courage, de sa volonté et de son honnêteté intellectuelle. Une belle âme et une grande dame s'en est allée.

Son époux, Jean-Marie Bastide

III - CURRICULUM VITAE

Madeleine Sotty épouse Bastide,
Née le 19 mars 1935 à Bourg en Bresse
Mariée, 4 enfants

Titres Universitaires

- Bachelier de l'enseignement secondaire, C. Philosophie, Montpellier, 1952.
- Lauréate de la Faculté de Pharmacie de Montpellier (Prix Coulouma), 1956-57.
- Diplôme de Pharmacien, Montpellier, 1957.
- Certificat d'Etudes Spéciales de Sérologie, Montpellier, 1958.
- Certificat d'Etudes Spéciales de Bactériologie Pharmaceutique et Technique, Montpellier, 1958.
- Certificat d'Etudes Supérieures de Microbiologie, Montpellier, 1958.
- Certificat d'Etudes Supérieures de Chimie biologique, Montpellier, 1962.
- Docteur d'Etat en Pharmacie, Montpellier, 1965.
- Lauréate de la Faculté de Pharmacie (Prix Hébrard), 1966.
- Techniques de Physiologie, Toxicologie et Pharmacologie cellulaires, Ecole Pratique des Hautes-Etudes, Paris, 1970.
- Equivalence de la maîtrise en Biologie Humaine de Microbiologie, Montpellier, 1970.
- Reçue au concours d'Agrégation, option Immunologie, Paris, 1975.

Fonctions Universitaires

- Chef de laboratoire de Sérologie, 1957-1958.
- Assistante stagiaire de Microbiologie :
 - 1958-1959, A.M. du 18/12/1958
 - 1959-1960, A.M. du 31/07/1959
 - 1960-1961, A.M. du 08/07/1960
- Assistante titulaire de Microbiologie, 1961, A.M. du 08/08/1961.
- Délégation dans les fonctions de Chef de Travaux de Microbiologie, du 05/11/1962 au 13/03/1963, A.M. du 17/01/1963.
- Inscription liste aptitude fonctions Chef de Travaux, A.M. du 10/02/1966.
- Chef de Travaux Pratiques stagiaire, A.M. du 26/05/1966.
- Chef de Travaux Pratiques titulaire de Bactériologie, A.M. du 12/05/1967.
- Inscription sur la liste d'aptitude aux fonctions de Maître-Assistant, A.M. du 29/09/1969.
- Maître-Assistant de Bactériologie à compter du 01/10/1968, A.M. du 22/01/1970.
- Maître-Assistant d'Immunologie à compter du 01/10/1971, A.M. du 29/06/1971.
- Chargée des fonctions de Maître de Conférences d'immunologie du 01/10/1973 au 01/10/1974, A.M. du 27/09/1973.
- Chargée des fonctions de Maître de Conférences d'Immunologie du 01/10/1974 au 01/10/1975, A.M. du 03/10/1974.
- Maître de Conférences agrégé d'Immunologie à compter du 01/10/1975, A.M. du 09/05/1975.
- Professeur d'immunologie, 2ème Classe, A.M. du 09/08/1979.
- Prime d'encadrement Doctoral et de Recherche à compter du 1er Octobre 1992.
- Professeur d'immunologie, 1ère Classe, A.M. du 10/08/1986.

- Professeur d'immunologie, Classe Exceptionnelle, A.M. 09/1996
- Validation des droits à la retraite, Octobre 1997
- Professeur Emérite de l'Université Montpellier I de 1998 à 2001.
- Professeur Honoraire des Universités à partir de 2002.

Membre de Sociétés Savantes

- Society for In Vitro Biology
- Société Française de Mycologie Médicale
- International Society of Immunopharmacology
- International Society of Neuro Immunology
- International Society of Neuro Immunomodulation

Autres fonctions et distinctions

- Expert auprès de la Commission Nationale de Pharmacopée (arrêté du 25 Juillet 1990).
- Médaille de la ville de Paris, 19 Avril 1990.
- Membre du Groupe d'Experts (Homeopathic Medicine Research) - Direction Générale XII (Science, Recherche et Développement) - Commission Européenne (Bruxelles) de 1993 à 1997).
- Lauréate 1er prix international (1992-1993) "Rafael Lopez Hinojosa" (Recherche Scientifique en Homéopathie) - Mexico - Décembre 1994
- Membre du Groupe de Travail Homéopathie, Agence Française de Sécurité Sanitaire et de Prévention, Paris; depuis 1998.
- Membre du Groupe de Travail Allergènes, Agence Française de Sécurité Sanitaire et de Prévention, Paris; depuis 2002.
- Médaille de Vermeil 2000, Société d'Encouragement au Progrès, remise le 13 Janvier 2001 au Palais du Luxembourg, Paris, par Mr Yves Coppens, Professeur au Collège de France.

IV - BIBLIOGRAPHIE

1- Publications dans des revues scientifiques

- 1- Bessière C, Bastide M, Riche B.
Dosage du nicotinamide dans les filtrats de culture de bacilles tuberculeux humains et bovins. Trav Soc Pharm Montpellier 1958; 18: 150-156.
- 2- Rioux JA, Bessière C, Bastide M, Bastide JM.
Etude sérologique de quelques antigènes extraits de *Candida albicans*. Trav Soc Pharm Montpellier 1959; 19: 69-72.
- 3- Bessière C, Rioux JA, Bastide M, Bastide JM.
Etude sérologique des candidoses expérimentales du lapin. Trav Soc Pharm Montpellier 1959; 19: 94-97.
- 4- Bessière C, Fourcade S, Bastide M, Bastide JM.
Etude immunologique d'antigènes extraits de *Candida albicans*. Trav Soc Pharm Montpellier 1959; 19: 98-101.
- 5- Bessière C, Bastide M.
Dosage des vitamines dans les cultures et les extraits de diverses souches de Mycobactéries. I.-Dosage du méso-insositol. Trav Soc Pharm Montpellier 1961; 21: 62-68.
- 6- Bessière C, Bastide M.
Dosage des vitamines dans les cultures et les extraits de diverses souches de Mycobactéries. II.- Dosage de l'acide pantothénique. Trav Soc Pharm Montpellier 1961; 21: 69-73.
- 7- Bessière C, Bastide M.
Dosage des vitamines dans les cultures et les extraits de diverses souches de Mycobactéries. III.- Dosage de la biotine. Trav Soc Pharm Montpellier 1961; 21: 131-137.
- 8- Bessière C, Bastide M.
Dosage des vitamines dans les cultures et les extraits de diverses souches de Mycobactéries. IV.- Dosage de la pyridoxine. Trav Soc Pharm Montpellier 1962; 22: 214-218.
- 9- Bessière C, Bastide M.
Dosage des vitamines dans les cultures et les extraits de diverses souches de Mycobactéries. V.- Dosage de la cyanocobalamine. Trav Soc Pharm Montpellier 1963; 23: 73-77.
- 10- Bessière C, Susplugas J, Bastide M, Bastide JM, Bessière S, Guerin MF.
A propos de la pollution d'une limonade. Trav Soc Pharm Montpellier 1963; 23: 78-81.
- 11- Bessière C, Bastide M, Bastide JM.
Dosage des vitamines dans les cultures et les extraits de diverses souches de Mycobactéries. VI. et VII.- Dosage de la thiamine et de la riboflavine. Trav Soc Pharm Montpellier 1963; 23: 317-323.

- 12- Bessière C, Bastide M, Bastide JM.
 Dosage des vitamines dans les cultures et les extraits de diverses souches de Mycobactéries.VIII.- Dosage de l'acide folique. Trav Soc Pharm Montpellier 1963; 23: 374-378.
- 13- Bessière C, Bastide M, Bastide JM, Nakam J.
 Etude antigénique de certaines espèces de levures par immunofluorescence. Trav Soc Pharm Montpellier 1965; 25: 256-261.
- 14- Bastide M.
 Production exogène et endogène des vitamines du complexe B par diverses Mycobactéries. Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Montpellier, 1965, n° 49.
- 15 Bastide M.
 Enzymes d'origine microbienne d'utilité pharmaceutique. Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, (2ème sujet), Montpellier, 1965.
- 16- Bastide JM, Bastide M, Allégrini J.
 Contribution à l'étude de *Pityrosporum ovale*. Bull Soc Fr Mycol Med 1966; 11: 39.
- 17- Bastide JM, Bessière C, Bastide M, Allégrini J.
 L'immunofluorescence dans la détermination des levures du genre *Candida*. Bull Soc Fr Mycol Med 1966; 11: 41.
- 18- Bastide JM, Allégrini J, Bastide M.
 Révélation par immunofluorescence des antigènes pariétaux et intracellulaires des *Candida*. Bull Soc Fr Mycol Med 1967; 12: 3.
- 19- Bastide M, Bastide JM, Allégrini J.
Pityrosporum ovale: parenté antigénique avec quelques espèces saprophytes ou pathogènes. Trav Soc Pharm Montpellier 1967; 27: 87-93.
- 20- Bastide M, Bastide JM, Cabanis JC, Boyer S.
 Numération des levures dans les vins. Trav Soc Pharm Montpellier 1967; 27: 95-98.
- 21- Rimbaud P, Bastide M, Bastide JM, Allégrini J.
 Parenté antigénique et localisation des antigènes dans le genre *Candida*. In: XIIIème Congrès International de Dermato-Syphiligraphie, Munich, Allemagne, 1967. Berlin: Springer-Verlag; 1968. p. 886-892.
- 22- Rimbaud P, Bastide M, Bastide JM, Allégrini J.
 La réaction d'immunofluorescence dans la sérologie de la syphilis : étude comparative d'une nouvelle technique avec la sérologie classique. XIIIème Congrès des Sociétés de Pharmacie du Sud de la Loire, Marseille, 1967. Trav Soc Pharm Marseille 1968; 17: 181-188.
- 23- Bastide M, Bastide JM, Allégrini J.
 Localisation cytologique par la technique d'immunofluorescence de quelques fractions antigéniques chez les *Candida*. Bull Soc Mycol Med 1968; 13: 10.
- 24- Bastide M, Bastide JM, Suavet J.
 Action du suc d'escargot brut et purifié sur la paroi des *Candida*. Bull Soc Fr Mycol Med 1969; 15: 12.
- 25- Bastide M, Bastide JM.
 Cyto-immunological studies in *Candida*. Antonie van Leeuwenhoek 1969; 35: E1-2.

- 26- Bastide M, Bastide JM, Perucho A.
Mise en évidence de la capsule des *Cryptococcus* par immunofluorescence. Bull Soc Fr Mycol Med 1969; 16: 8-9.
- 27- Galzy P, Bastide JM, Bastide M, Bizeau C.
Mise en évidence d'une différence antigénique contrôlée par un gène de la série pl et localisée dans la paroi chez *Saccharomyces cerevisiae*. CR Acad Sci 1969; 269: 1632-1634.
- 28- Bontoux J, Bastide JM, Bastide M, Virapin A.
Préparation biologique en microscopie électronique ; application à l'étude des levures. Trav Soc Pharm Montpellier 1969; 29: 265-276.
- 29- Bastide M, Bastide JM.
Essai d'hydrolyse de la paroi des levures du genre *Candida*. Trav Soc Pharm Montpellier 1969; 29: 277-281.
- 30- Bastide JM, Bastide M, Travé P.
Etude de la paroi cellulaire de *C. macedoniensis*: Formation de protoplastes. Ann Inst Pasteur 1971; 121: 311-324.
- 31- Bastide JM, Bastide M, Travé P, Bonté M.
Culture en fermenteur du Basidiomycète QM 806 : production d'une β -(1-3)-glucanase. Trav Soc Pharm Montpellier 1972; 32: 93-106.
- 32- Travé P, Bastide JM, Bastide M.
Obtention et étude immunologique des protoplastes de *C. macedoniensis*. Trav Soc Pharm Montpellier 1972; 32: 107-116.
- 33- Bastide M, Travé P, Bastide JM.
L'hétérogénéité de structure de la paroi dans le genre *Candida* a-t-elle une incidence taxonomique ? Ann Inst Pasteur 1973; 124 A: 359-373.
- 34- Bastide JM, Bastide M, Travé P.
Proposition d'un critère de classification de levures : l'hydrolyse enzymatique de la paroi. CR Acad Sci 1973; 277 D: 1397-1400.
- 35- Bastide M, Travé P.
The possible taxonomic value of cell-wall hydrolysis in yeasts. IRCS 1973; 2: 1011.
- 36- Bastide JM, Hamdoune A, Lambou D, Bastide M.
Etude comparée de la forme levure et des protoplastes de *C. albicans* par immunoelectrophorèse. Trav Soc Pharm Montpellier 1973; 33: 577-586.
- 37- Bastide M, Bastide JM, Travé P.
La classification des levures d'après leur structure pariétale: étude préliminaire. Bull Soc Fr Mycol Med 1974; 3: 81-85.
- 38- Bastide JM, Hamdoune M, Bastide M.
Structure comparée des protoplastes de quelques *Candida* obtenus par l'action de différentes enzymes : étude par immunoelectrophorèse. Bull Soc Fr Mycol Med 1974; 3: 77-81.
- 39- Bastide M, Bizeau C, Galzy P, Bastide JM.
Etude de l'évolution des déterminants antigéniques de quelques souches de *Saccharomyces cerevisiae* Hansen au cours de la croissance. CR Acad Sci 1974; 279 D: 1135-1138.
- 40- Suavet J, Rimbaud P, Bastide M, Meynadier J, Guillou JJ.
Valeur des tests d'immunofluorescence dans le sérodiagnostic de la syphilis. Etude de 700 cas. Trav Soc Pharm Montpellier 1974; 34: 211-220.

- 41- Travé P, Bastide JM, Bastide M.
La formation de protoplastes par les champignons filamenteux et leur position systématique. CR Acad Sci 1974; 279 D: 979-982.
- 42- Bizeau C, Galzy P, Bastide M, Bastide JM.
Immunofluorescent study of morphologic mutants of *Saccharomyces cerevisiae* Hansen. C R Acad Sci 1974; 279: 1955-1958.
- 43- Bizeau C, Galzy P, Bastide M, Bastide JM.
Etude de l'évolution des déterminants antigéniques de quelques souches de *Saccharomyces cerevisiae* Hansen au cours de la croissance. CR Acad Sci 1974; 279 D: 1135-1138.
- 44- Bastide M, Travé P, Bastide JM.
L'hydrolyse enzymatique de la paroi appliquée à la classification des levures. Ann Microbiol Inst Pasteur 1975; 126 A: 275-294.
- 45- Bizeau C, Bastide M, Galzy P, Bastide JM, Jallageas J.
Etude des mutants morphologiques de *Saccharomyces cerevisiae* Hansen au moyen de l'immunofluorescence. Ann Microbiol Inst Pasteur 1975; 126 B: 287-298.
- 46- Bastide JM, Bastide M.
Les protoplastes de levures : application à la connaissance de la paroi et incidence taxonomique. Bull Soc Mycol Med 1976; 5: 3-6.
- 47- Bastide M, Mallié M, Guibal J, Pagnon M, Lebecq JC.
Etude expérimentale de l'hypersensibilité à la candidine. Bull Soc Mycol Med 1976; 5: 119-122.
- 48- Hadibi E, Donati R, Bastide M.
Production de β -(1-3)-D-glucanase par divers champignons ; étude comparative de leurs propriétés physico-chimiques. CR Acad Sci 1976; 283 D: 1397-1400.
- 49- Bastide M, Hadibi E, Bastide JM, Jouvert S.
Activité de diverses β -(1-3)-D-glucanases sur la paroi des levures: application taxonomique. CR Acad Sci 1976; 283 D: 1555-1558.
- 50- Bastide M, Guibal-Suavet J.
Sérodiagnostic de la syphilis par immunofluorescence. Microbia 1976 ; 3.
- 51- Bastide M, Hadibi E, Bastide JM.
Etude de la taxonomie des genres *Cryptococcus* et *Rhodotorula* : sensibilité de leur paroi à une endo- β -(1-3)-D-glucanase. Bull Soc Fr Mycol Med 1977 ; 6: 163-166.
- 52- Boudier D, Roger M, Vézinhel F, Bastide M, Bastide JM, Galzy P.
Remarques sur l'évolution de la paroi cellulaire au cours de la sporulation de la levure *Saccharomyces cerevisiae* Hansen. Acta Microbiol Acad Sci Hungary, 1976; 23: 377-385.
- 53- Bastide M, Bastide JM, Morin O, Miegerville M, Hadibi E, Vermeil C.
Etude morphologique des protoplastes de diverses espèces appartenant au genre *Cryptococcus*. Bull Soc Mycol Med 1977; 6: 53-58.
- 54- Bastide M, Hadibi E, Bastide JM.
Etude de la taxonomie des genres *Cryptococcus* et *Rhodotorula*: sensibilité de leur paroi à une endo- β -(1-3)-D-glucanase. Bull Soc Fr Mycol Med 1977; 6: 163-166.

- 55- Miegéville M, Morin O, Hadibi E, Bastide M.
Apport de la microscopie électronique à balayage pour l'étude morphologique des Cryptocoques et de leurs protoplastes. Bull Soc Fr Mycol Med 1977; 6: 197-202.
- 56- Bourret E, Bastide M, Bastide JM, Bardet L.
Titration de l'activité hémolytique du complément humain après diffusion radiale. CR Acad Sci Paris 1977; 284 D: 1123-1126.
- 57- Bourret E, Bastide M, Bastide JM, Bardet L.
Modèle mathématique applicable à l'immuno-hémolyse radiale: aspects théorique et expérimental. Trav Soc Pharm Montpellier 1978; 38: 103-120.
- 58- Michel FB, Signalet C, Henry B, De Massia F, Bastide M.
Modification du complément total au cours de l'asthme atopique. La Nouvelle Presse Médicale 1978; 7: 3157.
- 59- Bastide JM, Hadibi E, Bastide M.
Taxonomic significance of yeast sphaeroplast release after enzymic treatment of intact cells. J Gen Microbiol 1979; 113: 147-153.
- 60- Gueho E, Jouvert S, Bastide M.
Position systématique du genre *Geotrichum*. Bull Soc Mycol Med 1979; 8: 95-100.
- 61- Bidet D, Oulès R, Bastide M.
Recherche des anticorps HBs par micro-méthode ELISA. Microbia 1979; 5: 27-40.
- 62- Bastide JM, Scheiber D, Hadibi E, Jouvert S, Bastide M.
The cell-wall enzymolysis: taxonomic study of genera *Candida* and *Torulopsis*. Advances in Protoplast Research, Publish. House of Hungarian Academy of Sciences 1979: 221-227.
- 63- Bastide M, Hadibi E, Scheiber D, Miegéville M, Vermeil C, Bastide JM.
Modalités de libération des protoplastes de *Saccharomyces cerevisiae*: étude en microscopie électronique à balayage. Ann Microbiol 1979; 130 A: 419-433.
- 64- Miegéville M, Bastide M, Bastide JM, Vermeil C.
Etude en microscopie électronique à balayage de la formation de protoplastes chez diverses espèces de levures. Cellular and Molecular Biol 1979; 25: 17-23.
- 65- Gueho E, Jouvert S, Bastide M.
Etude taxonomique de *Candida curvata* et de *Candida marina*. Bull Soc Mycol Med 1980; 9: 181-184.
- 66- Bastide M, de Massia F, Bastide JM, Signalet C, Michel FB.
Evaluation du complément sérique total par immuno-hémolyse radiale dans l'asthme allergique. CR Soc Biol 1980; 174: 814-820.
- 67- Bastide M, Choisy C, Crémieux A, Hubert J, Panouse J, Schwartzbrod J, Poindron P.
La pédagogie par objectifs dans les Facultés de Pharmacie ; son application à l'enseignement de la Microbiologie. Lyon Pharmaceutique 1980; 31: 169-171.
- 68- Bastide M, Bastide JM.
Une pédagogie active est compatible avec l'enseignement de masse. Lyon Pharmaceutique 1980; 31: 173-176.
- 69- Bastide M, Jouvert S, Bastide JM.

- Action des antifongiques sur la paroi et la membrane cytoplasmique de *C. albicans* révélée par microscopie électronique à balayage. I.- Amphotéricine B et Nystatine. Bull Soc Fr Mycol Med 1981; 10: 113-118.
- 70- Bastide M, Jouvert S, Bastide JM.
- Etude cytologique de l'action des imidazoles sur *Candida albicans*. Path Biol 1982 ; 30 : 458-462.
- 71- Bastide M, Jouvert S, Bastide JM.
- A comparison of the effects of several antifungal imidazole derivatives and polyenes on *Candida albicans* : an ultrastructural study by scanning electron microscopy. Canadian J Microbiol 1982; 28: 1119-1126.
- 72- Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Piechaczyk M, Karouby Y, Bastide M. Evaluation de la dose limite d'activité du facteur thymique sérique. CR Acad Sci 1982; 295: 283-286.
- 73- Bastide M.
- Cytohélicase : Fiche technique. Réactifs IBF – Société Chimique Pointet Girard, Villeneuve-la-Garenne, France; 1982.
- 74- De Massia-Castex F, Bastide M.
- Exploration biologique du système complémentaire. Le Pharmacien Biologiste 1983; 17: 247/21-251/25.
- 75- Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Cot MC, Guillemain J, Bastide M.
- Seasonal variation in the humoral immune response in mice following administration of thymic hormones. Annual Review of Chronopharmacology 1984; 1: 231-234.
- 76- Jouvert S, Lebecq JC, Bastide M.
- Etude cytologique en microscopie électronique à balayage de l'action de facteurs sériques sur *Candida albicans*. Bull Soc Fr Mycol Med 1984; 13: 167-172.
- 77- Scheiber D, Guibal J, Bastide M.
- Application de méthodes pédagogiques actives à l'enseignement de l'Immunologie et de la Virologie. Lyon Pharmaceutique 1984; 35: 175-179.
- 78- Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Cot MC, Guillemain J, Bastide M.
- Variations saisonnières de la réaction immunitaire humorale chez la souris après administration d'hormones thymiques. Cahiers de Biothérapie 1984 ; 84 :81-84.
- 79- Bastide M, Doucet-Jaboeuf M, Daurat V.
- Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers. Immunol Today 1985; 6: 234-235
- 80- Bastide M, Doucet-Jaboeuf M.
- Action immunopharmacologique des préparations de thymus et d'hormone thymique utilisées à doses infinitésimales. Homéopathie Française 1985; 71 : 185-189.
- 81- Joram C, Desboeuf J, Astoin J, Bastide M.
- Protective activity of a cell-wall extract from *Pichia fermentans*. Int J Immunopharmacol 1985; 7: 304.
- 82- Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Sizes M, Guillemain J, Bastide M.
- Action of very low doses of biological immunomodulators on the humoral immune response in mice. Int J Immunopharmacol 1985; 7: 312.
- 83- Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Bastide M, Guillemain J, Tetau M.

- Etude chronopharmacologique d'immunomodulateurs utilisés à doses infinitésimales chez la souris. Cahiers de Biothérapie 1985; 88: 41-43.
- 84- Bastide M, Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Pelegrin A, Tetau M.
Mise en évidence du principe de similitude par action de doses infinitésimales de thymus et d'hormone thymique chez la souris. Cahiers de Biothérapie 1985; 88: 45-48.
- 85- Daurat V, Carrière V, Douylliez C, Bastide M.
Immunomodulatory activity of thymulin and α , β mouse interferon on the specific and non specific cellular responses of C 57 BL/6 and NZB mice. Immunobiology 1986; 173:188.
- 86- Bastide M, Doucet M, Daurat V, Carrière V, Pélegrin A.
Etude expérimentale de la modulation de la réponse immunitaire par des doses infinitésimales d'immunomodulateur d'origine biologique. Cahiers Biothérapie, 1986 ; 92 : 13-20.
- 87- Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Dorfman P.
Immunomodulator activity of very low doses of thymulin in mice. Int J Immunother 1987; 3 :191-200.
- 88- Castex F, Jouvert J, Bastide M.
Visualisation par microscopie électronique à balayage du transit intestinal de *Saccharomyces boulardii* chez la souris. Bull Soc Fr Mycol Med 1987; 16: 249-256.
- 89- Mallié M, Jouvert S, Lebecq JC, Bastide M, Bastide JM.
Comparaison de l'activité antifongique in vitro du R 14-476/002, de l'oxiconazole, du miconazole et du terconazole : étude de la CMI et des modifications cytologiques révélées par microscopie électronique à balayage. Bull Soc Fr Mycol Med 1987; 16: 263-268.
- 90- Piechaczyk M, Bouanani M, Salhi SL, Baldet L, Bastide M, Pau B, Bastide JM.
Antigenic domains on the human thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patient's sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects. Clin Immunol Immunopathol 1987; 45: 114-121.
- 91- Guillemin J, Douylliez C, Bastide M, Cambar J, Narcisse G.
Pharmacologie de l'infinitésimal: application aux dilutions homéopathiques.
Homéopathie 1987; 1: 35-46.
- 92- Carrière V, Hublot B, Bastide M.
Effect of pichilan on the chemiluminescence produced by murine macrophage. Immunobiology; 1987; 3: 44-45.
- 93- Carrière V, Dorfman P, Bastide M.
- 94- Evaluation of various factors influencing the action of mouse α , β interferon on the chemiluminescence of mouse peritoneal macrophages. In : Reinberg A, Smolensky M, Labrecque G, editors. Ann Rev Chronopharmacol. Oxford, New York: Pergamon Press; 1988; 5: 9-12.
- 95- Daurat V, Dorfman P, Bastide M.
Immunomodulatory activity of low doses of interferon α , β in mice. Biomed Pharmacother 1988; 42: 197-206.
- 96- Mallié M, Jouvert S, Bastide M, Montès B, Lebecq JC, Bastide JM.

- Activité comparée de 8 composés azolés sur *Candida albicans*: pouvoir fongistatique et cytologie en MEB. Path Biol 1988; 36: 299-304.
- 97- Carrière V, Dorfman P, Florentin I, Bastide M.
Adherent LGL without NK activity modulate the chemiluminescence of mouse peritoneal macrophages stimulated in vitro by α , β interferon. Int J Immunopharmacol 1988; 10 Suppl 1: 23.
- 98- Daurat V, Dorfman P, Bastide M.
Modulation de la réponse immunitaire cellulaire de la souris par des doses infrapharmacologiques d'immunomédiateurs: thymuline, interféron α , β interleukine 2. Cahiers de Biothérapie 1988; 99: 81-94.
- 99- Bastide M, Mallié M, Jouvret S, Montès B, Bastide JM.
Activité in vitro de l'itraconazole sur diverses espèces de *Candida*. Path Biol 1989; 37: 694-699.
- 100- Bouanani M, Piechaczyk M, Pau B, Bastide M.
Antigenic regions on the human thyroglobulin molecule recognized by natural autoantibodies isolated from the plasma of healthy subjects. Clinical Rheumatology 1989; 8: 10-11.
- 101- Bouanani M, Piechaczyk M, Pau B, Bastide M.
Significance of recognition of certain antigenic regions on the human thyroglobulin molecule by natural autoantibodies from healthy subjects. J Immunol 1989; 143: 1129-1132.
- 102- Castex F, Corthier G, Jouvret S, Elmer GM, Guibal J, Lucas F, Bastide M
Prevention of experimental pseudomembranous cecitis by *Saccharomyces boulardii*: Topographical histology of the mucosa, bacterial counts and analysis of toxin production. Microecology and Therapy 1989; 19: 241-250.
- 103- Bastide M.
Réflexions sur l'étude expérimentale de l'activité immunomodulatrice de certaines molécules utilisées à doses infinitésimales. Cahiers de Biothérapie 1990; 107 Supplément: 45-49.
- 104- Carrière V, Bastide M.
Influence of mouse age on PMA-induced chemiluminescence of peritoneal cells incubated with α - β IFN at very low and moderate doses. Int J Immunoth 1990; 6: 211-214.
- 105- Boudard F, Bastide M.
Immunomodulatory activity in vitro of calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal peptide. Eos-rivista di immunologia ed immunofarmacologia 1990; 10: 122-123 et J Immunol Immunopharmacol 1989; 9;132.
- 106- Piechaczyk M, Bouanani M, Salhi SL, Bastide JM, Bastide M, Pau B.
Epitopic specificities of anti-thyroglobulin autoantibodies. Nucl Med Biol-Int JR Rad app B 1990; 17: 719-722.
- 107- Piechaczyk M, Bouanani M, Bastide M, Bastide JM, Pau B.
Cartographie antigénique de la thyroglobuline humaine. Intérêt dans la compréhension des mécanismes auto-immuns. Immunoanal Biol Spec 1990 ; 21: 29-32.
- 108- Bastide M.
Réponse immunitaire à médiation cellulaire. In: D Vuitton, Editor. Immunologie, Encyclopédie de l'Etudiant en Médecine. Paris: Medsi/Mc Graw-Hill; 1990: 13-36.

- 109- Bastide M.
Cytokine connection. Infokine. EIRA Diagnostic Pasteur 1991: 1-16.
- 110- Bastide M.
Research on very low dose or high dilution effects: a report. In: Bastide M, editor. Signal and Images. Paris: Atelier Alpha Bleue; 1991. p. 9-26.
- 111- Boudard F, Bastide M.
Inhibition of mouse T-cell proliferation by CGRP and VIP: Effects of these neuropeptides on IL-2 production and cAMP synthesis. J Neurosci Res 1991; 29: 29-41.
- 112- Boudard F, Bastide M.
Modulation of the mitogenic response of murine T lymphocytes by CGRP-SP and VIP-SP combinations. Int J Immunother 1991; 7: 153-160.
- 113- Carrière V, Cabaner C, Casolari B, Bastide M.
Actions de très faibles doses de thymuline sur la pathologie pseudo-lupique des souris MRL/Ipr. Cahiers de Biothérapie 1991; 109: 60-61.
- 114- Boudard F, Bastide M.
Effet of CGRP and VIP on murine splenic lymphocytes in vitro. J. Neuro Immunol 1991; Suppl 1: 167.
- 115- Guibal J, Bastide M.
La vidéo, un outil du cours magistral d'Immunologie en 2^{ème} année des études pharmaceutiques : compte-rendu d'une expérience pédagogique en 1989-1990. In: La Pedagogia Universitaria. Un repte a l'ensenyamente superior. Barcelone: Horsori publisher; 1991. p. 223-227.
- 116- Guibal J, Bastide M.
Utilisation d'un jeu éducatif en Immunologie et en Virologie : expérience réalisée au cours des études pharmaceutique. In: La Pedagogia Universitaria. Un repte a l'ensenyamente superior. Barcelone: Horsori publisher; 1991. p. 229-236.
- 117- Bouanani M, Bataille R, Klein B, Pau B, Bastide M.
Conserved natural humoral immunity to thyroglobulin in patients with multiple myeloma. British J Haematol 1992; 81: 62-6.
- 118- Bouanani M, Hanin V, Bastide M, Pau B.
New antigenic clusters on human thyroglobulin defined by an expanded panel of monoclonal antibodies. Immunology Letters 1992; 32: 259-64.
- 119- Vallot N, Boudard F, Cabaner C, Poindron P, Bastide M.
Action of pichilan on nitrite production by a long-term cultured resident macrophage line. Pathobiology 1992; 60: 35.
- 120- Bastide M, Lagache A.
Model of immunological self and non self relationships. In: Bastide M, Lagache A, editors. The paradigm of signifiers. Paris: Atelier Alpha Bleue; 1992. p. 33-54.
- 121- Bastide M, Boudard F.
Hautes dilutions et approche immunologique. Cahiers de Biothérapie 1993; 120: 29-36.
- 122- Bastide M.
Le TGF. Infokine. EIRA Diagnostic Pasteur 1993: 1-8.
- 123- Bousquet-Rouaud R, Castex F, Costalat G, Bastide M, Hedon B, Bouanani M, Jouvert S, Mirouze F.
Factors involved in catheter obstruction during long-term peritoneal insulin infusion. Diabetes Care 1993; 16: 801-805.

- 124- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, Baylé JD.
Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune responses of chickens. *Int J Immunother* 1993; 9: 169-180.
- 125- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Guellati M, Mekaouche M, Bastide M, Baylé JD.
The role of the bursa of fabricus and highly dilute bursin in immunoendocrine interactions in chicken. In: Bastide M, editor. *Signals and images*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic publisher; 1993. p. 121-147.
- 126- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, Baylé JD.
Bursine diluée: Validation des hautes dilutions. *Cahiers de Biothérapie* 1993-1994; 125: 37-44.
- 127- Vallot N, Boudard F, Bastide M.
Effect of α (1-3) -D-glucan, pichilan, extracted from *Pichia fermentans* on a murine macrophage cell-line. *Intern J Immunopathol Pharmacol* 1994; 7: 21-35.
- 128- Allauzen S, Salhi SL, Piechaczyk M, Bastide M, Pau B, Bouanani M.
An efficient immunization protocol for production of monoclonal antibodies against soluble human insulin. *Immunology Letters* 1994; 40: 1-6.
- 129- Fougeray S, Slingeneyer A, Bastide JM, Mion C, Bastide M.
Dialysis solutions buffered with lactate or bicarbonate: in vitro comparison of two dialysis solutions on human peritoneal cell growth from ESRD and non ESRD patients. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 235-240.
- 130- Boudard F, Vallot N, Cabaner C, Bastide M.
Chemiluminescence and nitrite determination of MALU macrophage cell line. *J Imm Meth* 1994; 174: 259-268.
- 131- Bastide M.
Immunological examples on Ultra High Dilution research. In: Endler PC, Schulte J, editors. *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*. Dordrecht The Netherlands: Kluwer, Publisher; 1994. p. 27-35.
- 132- Bastide M, Boudard F.
Investigaçao Cientifica em Homeopatia. *Revista Portuguesa de Farmacia* 1994; 44: 127-138.
- 133- Castex F, Jouvert S, Bastide M, Corthier G.
Kinetics of appearance of intestinal lesions in mice mono-associated with a lethal or non-lethal strain of *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 1994; 40: 102-109.
- 134- Bastide M, Solon M.
Le principe de l'infinitésimalité. In: P. Cornilhot editor. *Encyclopédie des Médecines Naturelles*. Paris: Frison Roche Publisher; 1995. p. 48-52.
- 135- Bastide M, Lagache A.
Homéopathie et Immunité. In: P. Cornilhot editor. *Encyclopédie des Médecines Naturelles*. Paris: Frison-Roche Publisher; 1995. p. 133-142.

- 136- Bastide M and Boudard F.
An alternative concept of immunomodulation. In: M Guenounou, editor, Forum on Immunomodulators. Paris: John Libbey Eurotext, Publisher; 1995. p. 303-316.
- 137- Cabaner C, Boudard F, Bastide M.
Modulation of the proliferative response of murine Peyer's patch lymphocytes by different peptides: CCK-8, CGRP, CCK-PZ and VIP. Preliminary results. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1995; 8: 123-133.
- 138- Del Rio M, Pau B, Bastide M, Bouanani M.
Idiotypic restriction of murine monoclonal antibodies to a defined antigenic region of human thyrolobulin. *Immunol Invest* 1995; 24: 655-67.
- 139- Bastide M, Lagache A, Lemaire-Misonne C.
Le Paradigme des Signifiants : schéma d'information applicable en Immunologie et en Homéopathie. *Revue Internationale de Systémique* 1995 ; 9: 237-249.
- 140- Vallot N, Boudard F and Bastide M.
Modulation of the NO secretion in the pichilan-activated murine macrophage cell line, MALU. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1995; 8: 135-149.
- 141- Bastide M.
Homeopathy: a communication process. *British homeopathic Journal* 1996; 85: 129-130.
- 142- Teresi S, Boudard F and Bastide M.
Effect of Calcitonin Gene-Related Peptide and Vasoactive Intestinal Peptide on murine CD4 and CD8 T cell proliferation. *Immunol Letters* 1996, 50: 105-113.
- 143- Bastide M.
Proposition de modèles pour la compréhension de l'homéopathie. *Echos du CLH* 1996; 54: 10-26.
- 144- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Baylé JD, Bastide M.
A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. *J Pineal Res* 1996; 21: 35-43.
- 145- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Baylé JD, Bastide M.
Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Intern J Immunopathol Pharmacol*; 1996, 9: 43-51.
- 146- Youbicier-Simo BJ, Boudard F., Cabaner C., Bastide M.
Biological effects of continuous exposure of embryos and young chickens to electromagnetic fields emitted by video display units. *Bioelectromagnetics* 1997, 18: 514-523.
- 147- Bastide M, Lagache A.
A communication process: a new paradigm applied to high-dilution effects on the living body. *Altern Ther Health Med* 1997; 3: 35-9.
- 148- Lagache A, Bastide M.
Unité du savoir, pluralité des méthodes: introduction à la compréhension de l'homéopathie. *Esculape* 1997; 9: 2-12.

- 149- Guennoun M, Boudard F, Cabaner C, Robbe Y., Dubois J.B., Bastide M. Radioprotective effect of immunomediators in total body irradiated BALB/c mice according to the season. *Chronobiology International* 1997, 14 Supl 1: 119.
- 150- Youbicier-Simo BJ, Boudard F., Guellati M., Mekaouche M., Baylé J.D, Bastide M.
The role of the bursa of Fabricius and highly diluted bursin in neuroendocrine interactions in the chickens. In: Bastide M. Editor. *Signal and Images*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publisher; 1997. p. 121-147.
- 151- Rodriguez E, Boudard F, Mallié M, Bastide JM, Bastide M.
Murine macrophage elastolytic activity induced by *Aspergillus fumigatus* strains in vitro: evidence of the expression of two macrophage-induced protease genes. *Can J Microbiol* 1997; 43: 649-657.
- 152- Bastide M.
Basic Research on High Dilution Effects. In: Taddei C and Marotta P editors. *High dilution effects on cells and integrated systems*. Singapore, New Jersey, London: World Scientific Publishers; 1998. p. 3-18.
- 153- Bastide M, Boudard F.
High dilutions as a tool of immunomodulation. In: Taddei C and Marotta P editors. *High dilution effects on cells and integrated systems*. Singapore, New Jersey, London: World Scientific Publishers; 1998. p. 165-175.
- 154- Bastide M, Lagache A.
A new paradigm applied to high dilution effects on the living body. In: Taddei C and Marotta P editors. *High dilution effects on cells and integrated systems*. Singapore, New Jersey, London: World Scientific Publishers; 1998. p. 335-345.
- 155- Bastide M.
Information and communication in living organisms. In: Schultze J. and Endler P.C. editors. *Fundamental Research in Ultra High Dilution and Homeopathy*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publisher; 1998. p. 229-239.
- 156- Bastide M.
Is the experimental method necessary to unconventional medicine basic research ? Example of Homeopathy. In: Van Wassenhoven Editor. *Rapport du programme européen COST B4, Unconventional Medicine in Europe, Basic Research Papers literature review, Working group Activity report*. Bruxelles: Parlement européen publisher; 1998 (11 pages).
- 157- Bastide M.
L'Homéopathie: méthode utilisée à l'échelle individuelle pour aider les fumeurs à arrêter leur consommation de tabac. In: *Conférence de Consensus, Assistance Publique/Hôpitaux de Paris* editors. *L'arrêt de la consommation du tabac*. Paris : EDK Publisher; 1998. p. 209-216.

- 158- Guennoun M, Cabaner C, Boudard F, Robbe Y, Dubois JB, Bastide M.
Gamma rays total body irradiation effects on immune system of BALB/c mice: an immunopharmacology model for radioprotection study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1998; 11: 11-16.
- 159- Youbicier-Simo BJ, Bastide M.
Pathological effects induced by embryonic and postnatal exposure to EMFs radiation by cellular mobil phones. *Radiat Protect* 1999; 1: 218-223.
- 160- Bastide M.
Effet immunomodulateur de hautes dilutions de peptides issus du système immunitaire (thymuline, bursine, etc,...). *Cahiers de Biothérapie* 1999; 160: 41-46.
- 161- Bastide M.
Immunologie et Globalité. *Esculape* 1999; 21: 17-29.
- 162- Bastide M.
L'homéopathie, une science: recherche et expérimentation. In: Servais PM, éditeur. Paris: Larousse Publisher; 2000. p. 33-35.
- 163- Bastide M.
Globalité, homéopathie et communication dans le vivant. *Esculape* 2001; 28: 6-10.
- 164- Bastide M., Youbicier-Simo B.J., Lebecq J.C., Giaimis J.
Toxicologic study of electromagnetic radiation emitted by television and video screens and cellular telephones on chickens and mice. *Indoor Built Environment* 2001; 10: 291-298.
- 165- Bastide M.
Pour une définition du concept homéopatique et son application à la recherche scientifique. *Les Entretiens du Carla* 2002; 24-37.
- 166- Bastide M.
Recherche fondamentale en homéopathie: piste pour le futur. *Les Entretiens du Carla* 2002; 137-138.
- 167- Bastide M.
Recherche Fondamentale. In : Sarembaud A, editor. *Homéopathie, Série Abrégés*. Paris: Masson Publisher; 2001. p. 231-245 et 259-269.
- 168- Bastide M.
La alergia: de la alteration inmunologica al miedo de un peligro imaginario. Importancia de la terapéutica homeopatica. *Revista Ciencias et Humanidades* 2003;2: 7-12.
- 169- Walchli C, Baumgartner S, Bastide M.
Effect of low doses and high homeopathic potencies in normal and cancerous human lymphocytes: an in vitro isopathic study. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 421-427.

- 170- Bastide M.
 Résultats sur la recherche avec thymuline. Cahiers du groupement Hahnemannien du Dr Schmidt 2006; 43: 75-93.
- 171- Bastide M.
 Interpretative theories about ultra-dilutions: supporting evidences. *Cultura homeopatica* 2006; 16: 22-30 (voir aussi le texte sur le site du GIRI: www.giriweb.com).
- 172- Bonamin LV, Lagache A, Bastide M.
 Research on ultra-dilutions and the theory of corporal signifiers: the follow up. In: Bonamin LV, editor. *Signal and images*. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer publisher; 2008. p. 3-25.

2- Communications

- 1- Bastide M, Bastide JM, Allégrini J.
 Application de l'immunofluorescence à l'étude de la structure des *Candida*.
 XXVIIème Congrès International des Sciences Pharmaceutiques. Montpellier, France, 1967.
- 2- Bastide M, Bastide JM.
 Application de l'immunofluorescence à l'étude de la structure des *Candida*. II.- Etude antigénique de la paroi.
 Soc Fr Mycol Med, Strasbourg, France, 26-27 Avril 1968.
- 3- Bizeau C, Galzy P, Bastide M, Bastide JM.
 On a modification of the cell wall of certain "smooth colonies" mutant strains of *Saccharomyces cerevisiae* Hansen.
 Symposium on Genetics of Industrial Microorganisms. Prague, République Tchèque; 1970 (abstracts p. 220-221).
- 4- Bastide JM, Bastide M, Travé P.
 Dégradation enzymatique de la paroi de *C. macedoniensis* : étude immunologique.
 6ème Congrès International de Mycologie Animale. Paris, France 1971 (abstracts p. 237-238).
- 5- Bastide JM, Bastide M, Travé P.
 Formation of yeast protoplasts of *Candida* by action of a reducing agent and β -(1-3)-glucanase: taxonomic importance.
 3rd International Symposium on Yeast Protoplasts. Salamanca, Espagne: 2-5 Octobre 1972 (abstract p. 56).
- 6- Bastide JM, Bastide M, Hamdoune A.
 Immunological study of *C. albicans* protoplasts by immunoelectrophoresis.
 3rd International Symposium on Yeast Protoplasts, Salamanca, Espagne: 2-5 Octobre 1972 (abstract p. 93).
- 7- Bastide JM, Travé P, Bastide M.
 New notions about classification of Fungi Imperfecti yeasts.
 Proceedings of the 4th International Symposium on Yeasts. Vienne, Autriche: 1974 (abstract Part I, E12: 247-248).
- 8- Bizeau C, Galzy P, Bastide M, Bastide JM.
 Study of morphology mutation of *Saccharomyces cerevisiae* by immunofluorescence.
 Proceedings of the 4th International Symposium on Yeasts. Vienne, Autriche: 1974 (abstract Part I, C1: 169-170).
- 9- Bastide JM, Hadibi E, Bastide M.

- Structure de la paroi et formation de protoplastes chez les levures. Colloque INSERM. Montpellier, France: Septembre 1976 (abstract p. 147-148).
- 10- Poulain D, Bastide JM, Bastide M, Biguet J.
Etude de la structure pariétale des blastospores de *Candida albicans* par utilisation des techniques de digestion enzymatiques couplées à la cytochimie ultrastructurale. Journées nationales de Mycologie médicale et de Parasitologie. Angers, France: 18 Mai 1977.
 - 11- Miegeville M, Morin O, Hadibi EH, Bastide M.
Apport de la microcopie électronique à balayage pour l'étude morphologique des cryptocoques et de leurs protoplastes. Journées nationales de Mycologie médicale et de Parasitologie. Angers, France: 18 Mai 1977.
 - 12- Hadibi E, Jouvart S, Bastide JM, Bastide M.
Classification of some fungi imperfecti yeasts in heterobasidiomycetes by using protoplasts formation. IMC2. Tampa, USA: Août 1977.
 - 13- Jouvart S, Miegéville M, Morin O, Hadibi E, Vermeil C, Bastide M.
Morphological study of *Heterobasidiomycetous* yeasts protoplasts by scanning electron microscopy. IMC2. Tampa, USA: Août 1977.
 - 14- Bastide M, Hadibi E, Bastide JM.
Taxonomic signification of yeast protoplasts. I.- Classes and sub-classes determination using two different β -(1-3)-D-glucanase.
5th International Specialized Symposium on Yeasts. Budapest, Hongrie: 12-15 Septembre 1977.
 - 15- Bastide M, Hadibi E, Bastide JM.
Taxonomic signification of yeast protoplasts. II.- Application to some genera.
5th International Specialized Symposium on Yeasts. Budapest, Hongrie: 12-15 Septembre 1977.
 - 16- Bastide M, Hadibi E, Scheiber D, Bastide JM.
Le test d'enzymolyse pariétale. I.- Application à la classification des levures appartenant aux genres *Candida* et *Torulopsis*. Soc Fr Mycol Med. Paris, Institut Pasteur, France: 15 Décembre 1977.
 - 17- Hadibi E, Jouvart S, Bastide M.
Le test d'enzymolyse pariétale. II.- Application au genre *Trichosporon*. Soc Fr Mycol Med. Paris, Institut Pasteur, France: 15 Décembre 1977.
 - 18- Seignalet C, Herry B, de Massia F, Bastide M, Michel FB.
Study of the complementary system in atopic asthma.
Ann Meet Europ Acad Allergy Clin Med. Athènes, Grèce: 4-6 Mai 1978 (abstract p. 39).
 - 19- Miegéville M, Bastide JM, Vermeil C, Jouvart S, Bastide M.
Saccharomyces cerevisiae cell-wall disruption by action of 1-3- β -glucanase.
ISSY VI. Montpellier, France: 1978 (abstract P S.VIII-9).
 - 20- Bastide M, Hadibi E, Bastide JM, Miegéville M, Vermeil C.
The cell-wall enzymolysis-test : taxonomic value and localization of disruption spots.
XIIth Intern Cong Microbiol. Munich, Allemagne: 3-8 Septembre 1978 (abstract C45).
 - 21- Miegéville M, Vermeil C, Jouvart S, Bastide M.
Morphological study by scanning electron microscopy of *Saccharomyces cerevisiae* protoplast release.
XIIth Intern Cong Microbiol. Munich, Allemagne: 3-8 Septembre 1978 (abstract A52).
 - 22- Bastide JM, Scheiber D, Hadibi E, Bastide M.
The cell-wall enzymolysis: taxonomic study of *Candida* and *Torulopsis* yeasts.
Vth Intern Protoplast Symposium. Szeged, Hongrie: July 1979.
 - 23- Bastide M, Gueho E, Jouvart S.
Sphaeroplast release and GC evaluation in taxonomy of *Trichosporon* and *Torulopsis*.
Vth Intern Protoplast Symposium, Szeged, Hongrie: July 1979.
 - 24- Guého E, Jouvart S, Bastide M.
Etude taxonomique de *Candida curvata* et de *Candida marina*. Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. Besançon, France : 29-30 Avril 1980.
 - 25- Bastide M, Jouvart S, Lebecq JC, Bastide JM.
Cytological studies of chlamydospores by scanning electron microscopy. (Poster)

- VIème Symposium International sur les Levures (ISY). London, Canada : 25 Juillet 1980.
- 26- Bastide M, Jouvert S, Bastide JM.
Action des antifongiques sur la paroi et la membrane cytoplasmique de *Candida albicans* révélée par microscopie électronique à balayage. II – Imidazoles. Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. Lyon, France: 25-28 Mai 1981.
- 27- Bastide M, Jouvert S, Bastide JM.
Cell-wall and cytoplasmic membrane attack level by polyenes and imidazoles antibiotics : study on *Candida albicans* by SEM. VIIth International Specialized Symposium on Yeast Cell Surface. Valencia, Espagne: 1981.
- 28- Bastide JM, Jouvert S, Lebecq JC, Bastide M.
Surface ultrastructure variation of *C. albicans* sphaeroplast. VIIth International Specialized Symposium on Yeast Cell Surface. Valencia, Espagne: 1981.
- 29- Hadibi E, Bastide M, Bastide JM.
Accroissement des défenses immunitaires non spécifiques chez la souris par administration de glucanes extraits de la paroi de *Pichia fermentans*. XVIIème Congrès de Chimie Thérapeutique. Besançon, France : Septembre 1981.
- 30- Jaboeuf M, Guillemain J, Bastide M.
Evaluation de la dose limite d'activité du facteur thymique sérique. XVIIème Congrès de Chimie Thérapeutique. Besançon, France : Septembre 1981.
- 31- de Massia-Castex F, Bastide M, Bastide JM, Seignalet C, Michel FB.
Evaluation du complément sérique humain par la microméthode d'immunohémolyse radiale au cours des tests ventilatoires de provocation allergénique chez des asthmatiques.
Symposium sur les Marqueurs de l'Inflammation. Lyon, France : 1981.
- 32- Bastide M, Jouvert S, Bastide JM.
Action des antifongiques sur la paroi et la membrane cytoplasmique de *Candida albicans* révélée par microscopie électronique à balayage. III – 5-fluoro-cytosine. Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. Tours, France: 13-15 Mai 1982.
- 33- Joram C, Piechaczyk M, Hadibi Eh, Astoin J, Bastide M.
Effet protecteur de différents extraits pariétaux de *Pichia fermentans*. Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. La Grande Motte, France : 12-14 Mai 1983.
- 34- Jouvert S, Lebecq JC, Bastide M.
Etude cytologique en microscopie électronique à balayage de l'action de facteurs sériques sur *Candida albicans*. Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. La Grande Motte, France : 12-14 Mai 1983.
- 35- Jouvert S, Lebecq JC, Bastide M.
Modifications de la membrane plasmique des sphéroplastes de levure en fonction de l'état physiologique ou des traitements. Etude par MEB. Congrès de la Société Française de Microscopie Electronique. Montpellier, France: 21-24 Mai 1984.
- 36- Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Cot MC, Karouby Y, Guillemain J, Bastide M.
Etude comparative de l'activité immunomodulatrice de très faibles doses d'un broyat de thymus et du facteur thymique sérique chez les souris New Zealand Black. Société Française d'Immunologie. Montpellier, France: 29 Mai 1984.
- 37- Jouvert S, Lebecq JC, Bastide M.
Action du tioconazole sur les levures ; étude en microscopie électronique à balayage. Soc Fr Mycol Med, Réunion Antifongiques. Toulouse, France: Mai 1984.
- 38- Jouvert S, Lebecq JC, Bastide M.
Etude morphologique de diverses levures pathogènes pour l'homme en MEB.
Colloque de la Société Française de Mycologie Médicale. Lausanne, France: 1er et 02 Juin 1984.
- 39- Scheiber D, Guibal J, Bastide M.
Compte-rendu d'une expérience pédagogique en 3ème Année de Pharmacie : édition d'un magazine. 1er Colloque sur l'Ingénierie Pédagogique dans l'Enseignement Supérieur, Paris, France: 13-14 Juin 1984.
- 40- Zitoun M, Galzy P, Salhi SL, Bastide M.
Fusions intergénériques et interspécifiques de protoplastes de levures de type sexuel a et α . VIth International Symposium of Yeasts. Montpellier, France: 09-12 Juillet 1984.

- 41- Joram C, Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Guillemain J, Astoin J, Bastide M.
Influence des variations saisonnières sur l'activité pharmacologique d'immunomodulateurs d'origine biologique. 17ème Congrès du Groupement d'Etudes des Rythmes Biologiques. Paris, France: Janvier 1985.
- 42- Guillemain J, Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Bastide M.
Etude chronopharmacologique d'immunomodulateurs utilisés à dose infinitésimale chez la souris. 40th Congress of the Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis. Lyon, France: Mai 1985 (proceedings. p. 189-192).
- 43- Bastide M, Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Pélegrin A.
Mise en évidence de la loi de similitude par action de doses infinitésimales de thymus et d'hormone thymique chez la souris. 40th Congress of the Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis. Lyon, France : Mai 1985 (proceedings. p. 61-64).
- 44- Daurat V, Sizes M, Pélegrin A, Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Bastide M.
Action de très faibles doses d'immunomodulateurs sur la réponse immunitaire cellulaire chez la souris. 3ème Symposium sur les Marqueurs de l'Inflammation. Lyon, France: Juin 1985.
- 45- Bastide M, Doucet-Jaboeuf M.
Rythmes biologiques et doses thérapeutiques. 2ème Réunion du Groupe Français de Chronopharmacologie. Aussois, France: Septembre 1985.
- 46- Joram C, Desboeuf J, Astoin J, Bastide M.
Protective activity of a cell-wall extract from *Pichia fermentans*.
Euromédecine. Montpellier, France: 4-6 Juin 1985.
- 47- Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, Bastide M.
Utilisation physiologique d'immunomodulateurs d'origine biologique. Groupe de recherche sur le médicament. Strasbourg, France, Décembre 1985.
- 48- Jouvart S, Lebecq JC, Salhi SL, Bastide M.
Effet des 5-fluoropyrimidines sur la morphologie de *Candida albicans*: étude en microscopie électronique à balayage. Euromédecine. Montpellier, France: 4-6 Juin 1985.
- 49- Bouanani M, Lebecq JC, Salhi SL, Cambar J, Guillemain J, Bastide M.
Natural anti-kidney antibodies. 6th International Congress of Immunology. Toronto, Canada: 06-11 Juillet 1986.
- 50- Joram C, Daurat V, Carrière V, Desboeuf J, Pélegrin A, Bastide M.
Immunomodulatory activity of a β -D-glucan extracted from *Pichia fermentans*. 6th International Congress of Immunology. Toronto, Canada: 06-11 Juillet 1986.
- 51- Daurat V, Sizes M, Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Bastide M.
Immunopharmacological study on very low doses of mediators in mice. 6th International Congress of Immunology. Toronto, Canada: 06-11 Juillet 1986.
- 52- Daurat V, Carrière V, Douylliez C, Bastide M.
Immunomodulatory activity of thymulin mouse , β interferon on the specific cellular response of C57BL/6 and NZB mice. Joint Meeting of the Gesellschaft für Immunologie and Société Française d'Immunologie. Strasbourg, France: 19-22 Novembre 1986 (abstract: Immunobiol, 1986; 173: D7).
- 53- Karouby Y, Boudard F, Douylliez C, Doucet M, Bastide M.
Immunostimulating and antitumoral properties of thuyone.
Joint Meeting of the Gesellschaft für Immunologie and Société Française d'Immunologie, Strasbourg, France : 19-22 Novembre 1986 (abstract : Immunobiol, 1986 ; 173 : D14).
- 54- Karouby Y, Doucet M, Boudard F, Dorfman P, Bastide M.
A pharmacological study of thujone in mice: Antitumoral and immunomodulating effects of very low doses. Second International Symposium on Immunobiology in Clinical Oncology and Immune Dysfunctions. Nice, France: 4-7 Avril 1987 (abstract in: Cancer Detect Prev 1987; 2: 69).
- 55- Castex F, Jouvart S, Bastide M.
Visualisation par microscopie électronique à balayage du transit intestinal de l'Ultra-Levure chez la souris. Soc Fr Mycol Med. Nice, France: 28-30 Mai 1987.
- 56- Chardès T, Jouvart S, Pau B, Bastide JM, Bastide M.
Observation en microscopie électronique à balayage de la réponse cytotoxique anti-*Candida albicans* chez la souris. Soc Fr Mycol Med. Nice, France: 28-30 Mai 1987.

- 57- Mallié M, Jouvert S, Bastide M, Bastide JM.
Comparaison de l'activité antifongique in vitro du R 14-4767/002, de l'oxiconazole, du miconazole et du terconazole : étude de la CMI et des modifications cytologiques révélées par MEB. Soc Fr Mycol Med. Nice, France: 28-30 Mai 1987.
- 58- Daurat V, Jouvert S, Bastide M.
Comparative ultrastructural study of the specific and non-specific cytotoxic responses in mice. Leucocyte Culture Conference. La Grande Motte, France: 19-24 Juin 1987 (abstract in: Immunobiology 1987; 174: 148).
- 59- Doucet M, Karouby Y, Carrière V, Dorfman P, Bastide M.
Immunomodulation in mice by very low doses of β -endorphin. Leucocyte Culture Conference. La Grande Motte, France: 19-24 Juin 1987 (abstract in : Immunobiology 1987; 174: 139).
- 60- Daurat V, Carrière V, Douylliez C, Bastide M.
Activité immunomodulatrice de la thymuline et de l'interféron α , β de souris sur les réponses cellulaires spécifique et non spécifique de la souris C57BL/6 et NZB. Euromédecine 87. Montpellier, France: Novembre 1987.
- 61- Daurat V, Sizes M, Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Bastide M.
Etude immunopharmacologique de très faibles doses de médiateurs chez la souris. Euromédecine 87. Montpellier, France: Novembre 1987.
- 62- Mallié M, Jouvert S, Bastide M, Bastide JM.
Activité comparée de neuf composés azolés sur *Candida albicans*: Etude du pouvoir fungistatique et cytologie en microscopie électronique à balayage. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Antiinfectieuse. Paris, France: 03 Décembre 1987.
- 63- Bastide M, Carrière V, Dorfman P.
Evaluation of various factors influencing the action of mouse α , β interferon on the chemiluminescence of mouse peritoneal macrophages. 3ème Conférence Internationale de Chronopharmacologie. Nice-Acropolis, France: 14-17 Mars 1988.
- 64- Rouaud R, Bastide M, Castex F, Lauton D, Jouvert S, Mirouze J.
Long-term continuous peritoneal insulin infusion : an approach to the mechanisms of catheter obstruction. International Study Group on Diabetes Treatment with Implantable Insulin Delivery Devices (ISGIID). Fort Landerdale, USA: 08-11 Juin 1988.
- 65- Rouaud R, Bastide M, Castex F, Lauton D, Mirouze J.
Long-term ambulatory peritoneal insulin infusion : operating life of the chronic catheters and the portable pumps. Cardio-Stim 88, 6th International Congress. Monaco: 16-18 Juin 1988.
- 66- Castex F, Jouvert S, Bastide M.
Kinetics of elimination of *Saccharomyces boulardii* from the mouse ileum: visualisation by scanning electron microscopy. Xème Congrès de la Société Internationale de Mycologie Humaine et Animale. Barcelone, Espagne: 27 Juin/1er Juillet 1988.
- 67- Bastide M, Mallié M, Jouvert S, Montès B, Bastide JM.
In vitro antifungal activity of itraconazole: MIC and scanning electron microscopy study. Xème Congrès de la Société Internationale de Mycologie Humaine et Animale. Barcelone, Espagne: 27 Juin/1er Juillet 1988.
- 68- Boudard F, Bastide M.
Action sur les lymphocytes murins de très faibles doses de deux neuropeptides: le vaso-intestinal peptide (VIP) et le calcitonine gene-related peptide (CGRP). 2ème Symposium du Groupe International de Recherche sur l'Infinitésimalité (GIRI). Monaco: 23-24 Novembre 1988 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 69- Carrière V, Bastide M.
Importance du facteur temporel sur l'action in vitro de doses infinitésimales d'interféron β de souris sur la chemiluminescence des macrophages péritonéaux de souris. 2ème Symposium du Groupe International de Recherche sur l'Infinitésimalité (GIRI). Monaco: 23-24 Novembre 1988 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 70- Bastide M, Mallié M, Jouvert S, Montès B, Bastide JM.
Activité in vitro de l'itraconazole sur diverses espèces de *Candida*. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Antiinfectieuse. Paris, France: 1er Décembre 1988.

- 71- Bastide M, Boudard F.
Immunomodulatory activity in vitro of CGRP and VIP. Stress, Immunity and Infections Diseases. Rome, Italie: 1989.
- 72- Boudard F, Bastide M.
Action in vitro du CGRP et du VIP sur la transformation lymphoblastique des lymphocytes spléniques murins. Réunion de la Société Française d'Immunologie. Nantes, France: Avril 1989.
- 73- Bastide M, Guibal J.
La video à l'université, un outil pour l'enseignement, un outil pour la recherche. Association des Enseignants de Microbiologie. Faculté de Pharmacie. Chatenay-Malabry, France: 11 Avril 1989.
- 74- Boudard F, Bastide M.
Comparative effects of CGRP and VIP on lymphocyte proliferation anti IL-2 production. Conférence INSERM Philippe Laudat. Le Bischenberg, France: Octobre 1989.
- 75- Bouanani M, Bataille R, Pau B, Bastide M.
Domaines antigéniques de la thyroglobuline humaine reconnus par les auto-anticorps présents chez les sujets sains et les patients atteints du syndrome de Sjögren. Réunion d'Automne de la Société Française d'Immunologie. Paris, Kremlin Bicêtre, France: Novembre 1989.
- 76- Bataille R, Bouanani M, Piechaczyk M, Bastide M, Pau B, Sany J.
Spécificité des autoanticorps anti-thyroglobuline humaine au cours de la maladie de Gougerot-Sjögren primitif. Société Française de Rhumatologie. Montpellier, France: Décembre 1989.
- 77- Boudard F, Bastide M.
In vitro antagonistic and additive effects of low doses of neuropeptide combinations CGRP-VIP and CGRP-SP on mouse spleen lymphoblast transformation. 3ème Symposium du Groupe International de Recherche sur l'Infinitésimale (GIRI). Paris, France: 1-2 Décembre 1989 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 78- Bayle JD, Safieddine S, Guellati M, Baz A, Boudard F, Bastide M et Ramade F.
Signaux externes et adaptation des réponses corticotrope, comportementale et immunitaire au stress chronique. 22ème Congrès Annuel du GERB. Paris, France: 25-26 Janvier 1990.
- 79- Bouanani M, Bataille R, Piechaczyk M, Sany J, Pau B, Bastide M.
Epitope specificity of autoantibodies against human thyroglobulin in patients with Sjögren's syndrome. First Breton Workshop on Autoimmunity. Brest, France: Mars 1990.
- 80- Van de Moer A, Salhi SL, Jouvart S, Bastide M, Bastide JM.
Potential use of a new anti-*Cryptococcus neoformans* monoclonal antibody for the diagnosis and prognosis of cryptococcosis. Congrès Annuel de la Société Suisse d'Allergologie et d'Immunologie. Lausanne, Suisse: Avril 1990.
- 81- Piechaczyk M, Bouanani M, Bastide JM, Bastide M, Pau B.
Autoanticorps en pathologie thyroïdienne : intérêt du modèle thyroglobuline. VIIIème Colloque International de Radioimmunologie. Lyon, France: Avril 1990.
- 82- Boudard F, Bastide M.
In vitro effects of the neuropeptides CGRP, VIP and SP on mouse splenocyte proliferation. 1st International Congress ISNIM. Florence, Italie: Mai 1990.
- 83- Bastide M, Pau B, Bouanani M, Piechaczyk M.
Autoanticorps anti-Tg humaine : modèle d'étude de l'immunosurveillance des auto-antigènes. Association des Enseignants en Immunologie. Paris, France: 18 Mai 1990.
- 84- Boudard F, Bastide M.
In vitro effects of the neuropeptides CGRP, VIP and SP on mouse splenocyte proliferation. 4th International Workshop on Neuroimmunomodulation. Florence, Italie: 23-26 Mai 1990.
- 85- Bouanani M, Bataille R, Guilbert B, Avrameas S, Pau B, Bastide M.
Immunité humorale naturelle anti-thyroglobuline dans le myélome multiple. Joint Meeting SFI/NVI. Paris, Faculté de Médecine, France: Septembre 1990.
- 86- Guibal J, Scheiber D, Bastide M.
Utilisation d'un jeu éducatif en Immunologie et en Virologie. Colloque International: La Pédagogie Universitaire. Barcelone, Espagne: 17-19 Octobre 1990.

- 87- Guibal J, Bastide M.
La vidéo, un outil du cours magistral en 2ème Année d'études pharmaceutiques.
Colloque International: La Pédagogie Universitaire. Barcelone, Espagne: 17-19 Octobre 1990.
- 88- Guibal J, Bastide M.
Evaluation du jeu pédagogique "PEDAGO" comme méthode d'apprentissage et d'auto-évaluation. Ecole d'Automne du Centre International Francophone pour l'Education en Chimie. La Grande Motte, France: 25-31 Octobre 1990.
- 89- Baylé JD, Guellati M, Le Nguyen Dung, Boudard F, Bastide M.
Opotheric administrations of low doses of tripeptide bursine restore adrenocorticotropic and immune abilities of bursectomized chichens. 4th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Paris, France: 30 Novembre-1er Décembre 1990 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 90- Carrière V, Cabaner C, Casolari B, Bastide M.
Action of very low doses of thymulin on the lupic-like pathology of MRL/lpr mice. 4th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Paris, France: 30 Novembre-1er Décembre 1990 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 91- Cabaner C, Carriere V, Boudard F, Bastide M.
Effect of low doses of cholecystokinin on murine immunocompetent cells. 4th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Paris, France: 30 Novembre-1er Décembre 1990 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 92- Oberbaum M, Bastide M, Bentwich Z.
Preliminary results in treating patients suffering from allergic and vasomoto rhinitis with thymulin. 4th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI), Paris, France: 30 Novembre-1er Décembre 1990 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 93- Guibal J, Bastide M, Scheiber D.
Réalisation d'un magazine d'Immunologie et Virologie par les étudiants de 3ème Année de Pharmacie de Montpellier. Journées de Didactique de la Biologie: de l'Education à l'Environnement et de l'Education à la Santé. Genève-Chamonix, Suisse-France: 14 Décembre 1990.
- 94- Bousquet R, Castex F, Costalat G, Bastide M, Hédon B, Mirouze J, Sélam JL, Jaffiol C.
A ten year experience with intraperitoneal insulin catheters. Third International Congress on Pancreatic and Islet Transplantation. Symposium on Artificial Insulin Delivery Systems. Lyon, France: 6-8 Juin 1991.
- 95- Carrière V, Jouvart S, Castex F, Bastide M.
Macrophages as the main target for the immunopharmacological action of the (1-3) D glucan pichilan. Vth Annual Conference of the Upper Rhine Universities on the Macrophage. Strasbourg, France: 4-5 Septembre 1991.
- 96- Cabaner C, Carrière V, Boudard F, Bastide M.
Effect of the carboxy terminal octapeptide CCK-8 from cholecystokinin on murine peritoneal macrophages. Fifth Annual Conference of the Upper Rhine Universities on the Macrophage. Strasbourg, 4-5 Septembre 1991 (abstract in: *J NeuroImmunol* 1991; suppl 1: 76).
- 97- Boudard F, Bastide M.
Effect of CGRP and VIP on murine splenic lymphocytes in vitro. 3rd International Congress of International Society of Neuroimmunology. Jerusalem, Israel: 27 Octobre-1er Novembre 1991.
- 98- Cabaner C, Boudard F, Carrière V, Bastide M.
Effect of the carboxy terminal octapeptide CCK-8 from cholecystokinin on murine immuno-competent cells. 3rd International Congress of International Society of Neuroimmunology. Jerusalem, Israel: 27 Octobre-1er Novembre 1991.
- 99- Bayle JD, Guellati M, Boudard F, Ramade F, Bastide M.
Effects of early bursectomy and bursin administration on adrenocorticotropic and immune responses to repeated immunization. 3rd International Congress of International Society of Neuroimmunology. Jerusalem, Israel: 27 Octobre-1er Novembre 1991.

- 100- Cabaner C, Bastide M.
Biological effects of highly diluted CCK-8 solutions on LPS-induced proliferation of murine lymphocytes. 5th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Paris, France: 29-30 Novembre 1991 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 101- Lagache M, Bastide M.
The homeopathic model as an information operation: a new rational paradigm for health and science. 1st International Dead Sea Conferences. The interaction between Western and Eastern Medicines. Jérusalem, Israël: Mars 1992.
- 102- Bastide M, Lagache M.
Model of immunological self and nonself relationships from a homeopathic point of view. 1st International Dead Sea Conferences. The interaction between Western and Eastern Medicines. Jérusalem Israël, Mars 1992.
- 103- Vallot N, Boudard F, Cabaner C, Poindron P, Bastide M.
Action of pichilan on nitrite production by a long-term-cultured resident macrophage line. European Conference on Basic and Clinical Aspects of Macrophage Biology. Regensburg, Germany: 20-22 September 1992.
- 104- Boudard F, Bastide M.
Effets du CGRP et du VIP sur les productions d'IL-2 et d'IL-4 par des splénocytes murins. Les Ateliers de la Riviera: Les Cytokines en Pathologie. Nice, France: 1er Octobre 1992.
- 105- Cabaner C, Bastide M.
Isothermal microcalorimetric analysis of homeopathic dilutions. 6th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Munich, Allemagne: 26-27 Octobre 1992 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 106- Fougeray F, Moubry K, Vallot N, Bastide M.
Effect of high dilutions of epidermal growth factor (EGF) on in vitro proliferation of keratinocyte and fibroblast cell lines. 6th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Munich, Allemagne: 26-27 Octobre 1992 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 107- Lagache A, Bastide M.
Object-signifier relationship in low dose or high dilution effects. I. Theoretical aspects. 6th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Munich, Allemagne: 26-27 Octobre 1992 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 108- Bastide M, Lagache A.
Object-signifier relationship in low dose or high dilution effects. II. Analysis of various experimental models. 6th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Munich, Allemagne: 26-27 Octobre 1992 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 109- Bouanani M, Del Rio M, Bastide M, Pau B.
Restriction épitopique et idiotypique exprimée par quatre anticorps monoclonaux dirigés contre la région II de la thyroglobuline humaine. Soc Fr Immunol. Paris, France: Mai 1993.
- 110-Boudard F, Vallot N, Bastide M.
Down-regulation of nitrite oxide production induced by low doses of LPS in the murine macrophage MALU cell-line. VIIth Conference of the Upper Rhine Universities on the macrophage. Basel, Suisse: 13-14 Septembre 1993.
- 111-Boudard F, Vallot N, Lombard Y, Poindron P, Bastide M.
The effect of γ -IFN on nitric oxide production by the murine macrophage MALU cell-line. VIIth Conference of the Upper Rhine Universities on the macrophage. Basel, Suisse: 13-14 Septembre 1993.
- 112- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, Baylé JD.
Effets de la bursectomie et de l'administration *in ovo* de hautes dilutions de bursine sur la réponse adrénocorticale et immunitaire du poulet. Soc Biol. Montpellier, France: Oct. 1993, Montpellier.
- 113- Boudard F, Youbicier-Simo J, Baylé JD, Bastide M.
Biological effects of low dose radiations from a TV set on embryos and young chickens : Study of a protective material. 7th Symposium of the International Research Group on

- Very Low Doses (GIRI). Montpellier, France: 20-21 Novembre 1993 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 114- Faiderbe S, Chagnaud JL, Bastide M, Dormann P, Geffard M.
Preventive effect of a monoclonal anti-idiotypic antibody compared to an hormetic model on rat sarcomas. 7th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Montpellier, France: 20-21 Novembre 1993 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 115- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Guellati M, Baylé JD, Bastide M.
Effect of in ovo administration of high dilutions of Bursin in bursectomized chickens. 7th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Montpellier, France: 20-21 Novembre 1993 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 116- Jouvert S, Conte RR, Berliocchi H, Bastide M.
Validation d'un processus contonien sur un modèle biologique : action de hautes dilutions d'antifongique sur *Candida albicans*. 7th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Montpellier, France: 20-21 Novembre 1993 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 117- Cabaner C, Boudard F, Bastide M.
Effet de l'octapeptide C-terminal de la cholécystokinine (CCK8), de la gastrine, du CGRP sur la prolifération des lymphocytes murins des plaques de Peyer. Réunion de NeuroImmunomodulation, Fondation M. Mérieux. Lyon, France: 27-28 Mai 1994.
- 118- Lagache A, Bastide M, Lemaire-Missone C.
Le paradigme des signifiants : schéma d'information applicable en Immunologie et en Médecine ; outil mathématique appliqué à son évaluation. IV^{ème} Rencontre MCX "Modélisation de la Complexité". Aix-en-Provence, France: 09-10 Juin 1994.
- 119- Boudard F, Youbicier-Simo J, Cabaner C, Lemaire-Missone C, Baylé JD, Bastide M.
Neuroendocrine and immune effects of low dose radiations from a TV set on embryos and young chickens. 6th Annual Meeting BioElectroMagnetism Society. Copenhagen, Danemark: 12-17 Juin 1994.
- 120- Vallot N, Bastide M.
Influence of different molecules on nitrite production by pichilan-activated MALU cells. The Macrophage. Lausanne, Suisse: 28-30 Septembre 1994.
- 121- Vallot N, Bastide M.
Immunomodulatory activity of pichilan, (1-3) D glucan, on macrophages. 3rd Jenner International Glycoimmunology Meeting. Il Ciacco, Italie: 11-14 October 1994.
- 122- Rodriguez E, Boudard F, Mallié M, Bastide M, Bastide JM.
Aspergillus fumigatus clinical isolates induce specific murine macrophage elastolytic activity. 14^{ème} Réunion Chimiothérapie (RICAI). Paris, France: 01-02 Décembre 1994.
- 123- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Baylé JD, Bastide M.
Corrective effect of in ovo administration of high dilutions of Bursin in bursectomized chickens: adrenocorticotropic, pineal and immune functions and circadian rythms. 8th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Jerusalem, Israel: 10-12 Décembre 1994 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 124- Vallot N, Fougeray S, Moubry K, Lebecq JC, Etienne JJ, Papaconstantin EA, Pham Duc Bastide M.
In vivo effects of high dilution of epidermal growth factor. 8th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Jerusalem, Israel: 10-12 Décembre 1994 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 125- Fougeray S, Slingeneyer A, Bastide JM, Mion C, Bastide M.
Utilisation in vitro des cellules mésothéliales péritonéales humaine de premier explant. Congrès S.P.T.C. Paris, France: 16-17 Mars 1995.
- 126- Youbicier-Simo BJ., Boudard F, Mekaouche M, Baylé JD, Bastide M.
Interactions épiphyso-cortico-immunitaires : étude des répercussions de la bursectomie et du traitement in ovo par la bursine chez le poulet. Soc Fr Immunol-Neuroscience. Bordeaux, France: 27-28 Avril 1995.

- 127- Fougeray S, Slingeneyer A, Bastide JM, Mion C, Bastide M.
Must mesothelial cell culture from ESRD patients be exclusively used to test biocompatibility of dialysis solutions? 7th Congress Internat Soc Peritoneal Dialysis. Stockholm, Suède: 18-21 Juin 1995.
- 128- Rodriguez E, Boudard F, Maillé M, Bastide M, Bastide JM.
Aspergillus fumigatus clinical isolates induce specific murine macrophage elastolytic activity. Trends in Invasive Fungal Infections 3. Bruxelles, Belgique: Septembre 1995.
- 129- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Bastide M.
Bioeffects of continuous exposure of embryos and young chickens to ELF displayed by desk computers : protective effect of Tecno AO antenna. Third International Congress of the European Bio Electromagnetics Association. Nancy, France: 29 Février-3 Mars 1996.
- 130- Rodriguez E, Boudard F, Mallié M, Bastide M, Bastide JM.
Activité élastasique chez les macrophages alvéolaires induite par les souches d'*Aspergillus fumigatus*: caractérisation des protéases impliquées. Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. Montpellier, France: 31 Mai- 1^{er} Juin 1996.
- 131- Youbicier-Simo BJ, Bastide M.
Effets biologiques de l'exposition continue d'embryons de poulets et de jeunes poulets aux ondes ELF émises par un écran d'ordinateur. 10th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Monaco: 6-7 Décembre 1996 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 132- Bastide M, Bonamin LV.
New physical and physico-chemical approach of water and solvent structure: the role of dynamizations in the efficacy of high dilutions, contribution of electromagnetic radiation studies, paradigms, new theories and explanations of the effects of UHD. 12th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Bordeaux, France: 13-15 Janvier 1998. (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 133- Groussac MH, Bellossi A, Bastide M.
Antitumoral effect of highly diluted anti-Ig-G antibody in mice. 13th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Monaco: 26-28 Novembre 1999 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 134- Bastide M.
Mechanistic and informational isopathic theories : two theoretical propositions for the similia law interpretation. 13th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Monaco: 26-28 Novembre 1999 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 135- Bastide M.
The turning point between molecular and informational isopathic studies. 14th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Bruxelles, Belgique: 10 Novembre 2000 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 136- Walchli.
Immunotoxicity of heavy metals: protection by a pretreatment with low doses. 14th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Bruxelles, Belgique: 10 Novembre 2000 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 137- Youbicier-Simo BJ, Lebecq JC, Bastide M.
Interference for GSM cellular phones with the production of stress hormones in healthy and Lewis Jung carcinoma-bearing mice. International Conference on cell. Sitting Land. Salzbourg, Autriche, 2000 (abstracts p. 233-235).
- 138- Bastide M.
Do the high and low homeopathic dilutions have the same mechanism of action ? 15th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Paris, France: 10 Décembre 2001 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 139- Walchli C, Bastide M.
Effects of low doses and high dilutions in human normal and tumoral lymphocytes in an isopathic model. 15th Symposium of the International Research Group on Very Low

- Doses (GIRI). Paris, France: 10 Décembre 2001 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 140- Bastide M.
Biological properties and limitations of UHD models (iso,iso-endo and similia principles). 17th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Graz, Autriche: 17-18 Octobre 2003 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 141- Bastide M.
The corporal signifier theory: application to the succeded high dilution research and homeopathy. 17th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Graz, Autriche: 17-18 Octobre 2003 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 142- Bastide M.
Un nouveau paradigme pour les sciences médicales. 18th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Bruxelles, Belgique: 12-14 Novembre 2004 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 143- Bastide M, Youbicier-Simo BJ, Lebecq JC, Giaimis J.
Etude toxicologique des rayonnements électromagnétiques émis par les écrans de visualisation (TV, ordinateurs) et les téléphones cellulaires chez le poulet et la souris. Colloque "Impacts sur l'homme des rayonnements ionisants et non-ionisants". Brest, France: 24 Juin 2004.
- 144- Bastide M.
Epistemological approach to test the value of the corporal signifier theory regarding the interpretation of experimental results. 18th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Bruxelles, Belgique: 12-14 Novembre 2004 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 145- Walchli C, Baumgartner S, Bastide M.
Effect of low doses and high homeopathic potencies in normal and cancerous human lymphocytes: an in vitro isopathic study. 20th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Sao Paulo, Brésil: 15-17 Septembre 2006 (for summary or text see: www.giriweb.com).
- 146- Bastide M.
Interpretative theories toward ultra high dilutions: supporting evidences. 20th Symposium of the International Research Group on Very Low Doses (GIRI). Sao Paulo, Brésil: 15-17 Septembre 2006 (for summary or text see: www.giriweb.com).

3- Conférences sur invitation

1. Bastide M.
Actions biologiques des doses infinitésimales en organothérapie.
2èmes Journées Franco-italiennes d'Homéopathie. Florence, Italie, 30 Avril 1982.
2. Bastide M.
La probation scientifique en Homéopathie. Ipharmex. Lyon, France, Octobre 1985.
3. Bastide M.
Pharmacologie à doses infinitésimales. Ordre des Médecins. Rome, Italie, 11 Mars 1986.
4. Bastide M.
Approche de la neuro-immunomodulation. Congrès National d'Homéopathie. Evian, France, 01-03 Mai 1986.
5. Bastide M.
L'immunomodulation à doses infinitésimales. 4ème Campus d'Homéopathie. Cannes, France, 29 Mai 1986.
6. Bastide M.
Nouvelle approche de l'immunomodulation : utilisation de très faibles doses. Grand Colloque Médical d'Automne, Hôpital Lariboisière. Paris, France, 17-19 Octobre 1986.

7. Bastide M.
Le sûr, le probable, l'hypothétique en Homéopathie. Euromédecine 87. Montpellier, France, Novembre 1987.
8. Bastide M.
Immunomodulation à doses infrapharmacologique d'immunomédiateurs. Faculté de Médecine et Chirurgie, Université de Catania. Catane, Italie, 22 Juin 1988.
9. Bastide M.
L'immunomodulation : un modèle d'étude expérimentale de la picopharmacologie. Faculté de Pharmacie. Montréal, Canada, 13 Décembre 1988.
10. Bastide JM, Bastide M, Pau B.
Initiation à l'Immunologie Générale. Sanofi-Recherche. Montpellier, Mars 1988, Décembre 1988.
11. Bastide M.
Low dose immunopharmacology: novel approach to the study of experimental immunomodulation. Institut für Pharmazeutische Biologie. Munich, Allemagne, 21 Mars 1989.
12. Bastide M.
La Ricerca in Omeopatia : stato dell' arte e prospettive. Universita' Degli Studi. Catania, Italie, 06 Mai 1989.
13. Bastide M, Genetet N.
Interactions cellulaires et moléculaires dans la réponse immunitaire. 3ème Journée Provinciale de l'Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française. Rennes, France, 19 Mai 1989.
14. Bastide M.
L'enseignement de l'Homéopathie dans les Facultés de Pharmacie. 42ème Congrès National des Pharmaciens de France. Cannes, France, 13 Juin 1989.
15. Bastide M. In vivo experiments with high dilutions. Rehovot, Israël, 04 Juin 1989.
16. Bastide M.
La conception homéopathique de la prévention du cancer. Table Ronde "Prévention du Cancer et Homéopathie"; Espace de Prévention. Montpellier, 27 Juin 1989.
17. Boudard F, Bastide M.
Comparative effects of CGRP and VIP on lymphocytes proliferation anti-IL2 production. Colloque INSERM Philippe Laudat. Le Bischenberg, Obernai, France, 16-19 Octobre 1989.
18. Bastide M.
Travaux expérimentaux sur l'immunomodulation à faibles doses. Faculté de Pharmacie. Porto, Portugal, 26 Octobre 1989.
19. Bastide M.
Données scientifiques en faveur de l'homéopathie. Société Française de Cynotechnie. Ecole Nationale Vétérinaire. Toulouse, France, 10-11 Novembre 1989.
20. Bastide M, Lamothe J.
Le point sur la recherche en homéopathie. Forum Médical de recherche sur les médecines naturelles. Journée des médecines naturelles. Toulouse, France, 25-26 Novembre 1989.
21. Bastide M.
Doses infinitésimales et Immunité. Salon des Médecines Douces, Paris, France, 02 Avril 1990.
22. Bastide M.
Activité immunomodulatrice de certaines dilutions infinitésimales. Symposium International d'Homéopathie. Paris, France, 28-30 Avril 1990.
23. Bastide M.
Immunomodulation et homéopathie. Congrès International d'Homéopathes sans Frontières. Montpellier, France, 10-13 Octobre 1990.
24. Bastide M.
La Recherche Scientifique en Homéopathie. Université de Coïmbra, Portugal, 20 Octobre 1990.

25. Bastide M.
Logique et dynamique du système immunitaire. 41èmes Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris. Paris, France, 16-19 Novembre 1990.
26. Bastide M.
Activité sur le système immunitaire de hautes dilutions d'immunomodulateurs. 3ème Salon des Médecines Naturelles. Toulouse, France, 23-26 Novembre 1990.
27. Bastide M.
L'immunomodulation peut-elle avoir une approche homéopathique ? Société Rhodanienne d'Homéopathie. Lyon, France, 16-17 Mars 1991.
28. Bastide M.
Vers une nouvelle approche immunopharmacologique. Institut Cantacuzino. Bucarest, Roumanie, 2 Juillet 1991.
29. Bastide M.
Lèpre, tuberculose, choléra, paludisme : aspects immunologiques. 2ème Congrès International "Santé pour Tous en l'An 2000", Homéopathes sans frontière. Montpellier, France, 25-28 Septembre 1991.
30. Bastide M.
Evolution récente de la recherche en pharmacologie homéopathique. Formation continue en homéopathie: "Recherche Scientifique et Clinique en Homéopathie". Montpellier, France, 19 Mars 1992.
31. Bastide M.
Research on very low doses or high dilution effects in immunological models. European Committee for Homeopathy. Vienne, Autriche, Avril 1992.
32. Bastide M.
A novel concept of immunomodulation. International Symposium on AIDS: A Different View. Amsterdam, Hollande, 14-16 Mai 1992.
33. Bastide M.
L'Immunologie : une validation théorique et expérimentale d'un modèle logique de l'information. Colloque de Montrichard, 06-08 Juin 1992.
34. Bastide M.
Biothérapie homéopathique: proposition de modèles expérimentaux. International Congress of « Homéopathie sans frontières ». Montpellier, France, 25-26 Septembre 1992.
35. Bastide M.
Approche homéopathique de l'Immunomodulation. Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux (CNVSPA), Palais des Congrès. Paris, France, 20-22 Novembre 1992.
36. Bastide M.
Immunomodulacion Homeopatica. Conferencia Magistral. LIII Congreso Medico Nacional. San José, Costa Rica, Décembre 1992.
37. Bastide M.
Avances en Homeopatia. Simposio Terapeutica y Microdosis : un paradigma valido. LIII Congreso Medico National. San José, Costa Rica, Décembre 1992.
38. Bastide M.
Immunologia y Homeopatia. Simposio Terapeutica y Microdosis : un paradigma valido. LIII Congreso Medico National. San José. Costa Rica, Décembre 1992.
39. Bastide M.
Actualités sur la recherche en homéopathie. 1^{er} Congrès Francophone d'Homéopathie. La Havane, Cuba, 21-28 Février 1993.
40. Bastide M.
Object-signifier relationship in low dose or high dilution effects. European Coordinating Group for Research in Homeopathy. 2nd Meeting. Vienne, Autriche, 29-30 April 1993.
41. Bastide M. Introduction au système immunitaire. Ecole Thématique Chimie-Immunologie (CNRS). 1e session : Immunoanalyse, outils et méthodes. Mèze, France, 14-17 Septembre 1993.

42. Bastide M.
Actualité et Modernité de la recherche en Homéopathie. 11^{ème} Congrès ANPHOS. Genève, Suisse, 16-18 Septembre 1993.
43. Bastide M.
Introduction aux mécanismes de l'allergie. Réunion "Allergie aux petits animaux de laboratoire", Sanofi Recherche. Montpellier, France, Septembre 1993.
44. Bastide M.
Recherche scientifique en Homéopathie. Ordre des Pharmaciens. Lisbonne, Portugal, 11 Septembre 1993.
45. Bastide M.
Recherche scientifique en Homéopathie : Actualisation. Société Portugaise d'Homéopathie. Lisbonne, Portugal, 12 Septembre 1993.
46. Boudard F, Youbicier-Simo J, Boyle JD, Bastide M.
Biological effects of low dose radiations from TV set on embryos and young chicken: study of a protective materiel, VIIth GIRI Meeting. Montpellier, France, 20-21 Novembre 1993.
47. Bastide M.
Recherche scientifique avec les hautes dilutions : les dernières découvertes et l'approche de la Biophysique. Institut Français. Porto, Portugal, 15 Janvier 1994.
48. Bastide M.
The study of a new statistical tool in hormetic experiment using high dilution effects. European Committee for Homeopathy, Research Forum. Vienne, Autriche, 29-30 Avril 1994.
49. Bastide M.
Immunologie de la cavité péritonéale. Société de Néphrologie. Dijon, France, 05-07 Octobre 1994.
50. Bastide M.
Effets biologiques de hautes dilutions de bursine sur le poulet bursectomisé. 5^{ème} Congrès de l'Organisation Médicale Homéopathique Internationale (OMHI). Paris, France, 20-22 Octobre 1994.
51. Bastide M.
Mise en évidence des effets pharmacologiques des hautes dilutions. Ordre des Pharmaciens. Lisbonne, Portugal, 28 Octobre 1994.
52. Bastide M.
Actualité sur la Recherche Scientifique en Homéopathie. Journées Médicales et Pharmaceutiques de l'Océan Indien. Saint Denis, La Réunion, France, 10-12 Novembre 1994.
53. Bastide M.
Immunomodulation à doses infinitésimales. Formation continue en homéopathie. Saint Denis, La Réunion, France, 16 Novembre 1994.
54. Bastide M.
Modèles expérimentaux de recherche en homéopathie. Instituto Politecnico Nacional, Escuela Nacional de Medecina y Homeopatia. Mexico, Mexique, 2 Décembre 1994.
55. Bastide M.
Remerciements pour la remise du 1^{er} Prix International du Concours pour la recherche homéopathique « Rafael Lopez Hinojosa ». Mexico, Mexique, 3 décembre 1994.
56. Bastide M, Fougeray S.
Immunologie du péritoine. Réunion Anatomo-clinique, Service de Néphrologie Lyon Sud. Lyon, France, 1^{er} Février 1995.
57. Bastide M.
Hypothèse sur le mécanisme d'action des biothérapiques. Formation continue en homéopathie: Homéopathie et Biothérapiques, intérêt en Odonto-stomatologie. Faculté de Pharmacie. Lille, France, 30 Mars 1995.
58. Bastide M.
L'Homéopathie, thérapeutique informative: approche expérimentale. Congrès de la Fédération Nationale des Sociétés Homéopathiques de France. Toulouse, France, 28 Avril 1995.

59. Bastide M.
Pharmacological effect of high dilutions of bursin in bursectomized chickens. NIH Conference on Alternative Medicine Research Methodology. Bethesda, USA, 29-30 Avril 1995.
60. Bastide M.
L'Homéopathie, une thérapeutique du corps vivant. Société Homéopathique du Languedoc-Roussillon. Montpellier, France, 13 Mai 1995.
61. Bastide M, Boudard F.
High dilution pharmacological experimentation as a clue to Homeopathy. National congress on "Scientific Advances in Complementary Medicine". Université de Padoue. Padoue, Italie, 16-17 Juin 1995.
62. Bastide M.
A new paradigm applied to high dilution: effects on the living body. International Network for research on alternative therapies (INRAT). Institut of Anthropology. Copenhague, Danemark, 29 Septembre-1^{er} Octobre 1995.
63. Bastide M, Boudard F, Youbicier-Simo BJ.
La mise en évidence de l'effet pharmacologique de hautes dilutions est-elle une aide à la compréhension de l'homéopathie ? 12^{eme} Congrès de l'Association Nationale Française pour l'Homéopathie Odontostomatologique (ANPHOS). Avignon, France, 5-7 Octobre 1995.
64. Bastide M, Boudard F, Youbicier-Simo J.
Etude expérimentale de l'activité immunopharmacologique de hautes dilutions homéopathiques chez l'animal. Congreso de Medicina Naturale. Milano, Italie, Octobre 1995.
65. Bastide M.
Basic research on high dilution effects. Introductory lecture. International School of Biophysics on High Dilution Effects on cells and integrated systems (Italian National Research Council). Naples, Italie, 23 Octobre 1995.
66. Bastide M, Boudard F.
High dilutions as a tool of immunomodulation. International School of Biophysics on High Dilution Effects on cells and integrated systems (Italian National Research Council). Naples, Italie, 25 Octobre 1995.
67. Bastide M, Lagache A.
A new paradigm applied to high dilution effects on the living body. International School of Biophysics on "High Dilution Effects on cells and integrated systems". Italian National Research Council. Naples, Italie, 28 Octobre 1995.
68. Bastide M, Youbicier-Simo BJ, Boudard F.
High dilution experimentation in animals.
5th World Congress for Veterinary Homeopathy. Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialistes des Petits Animaux (CNVSPA). Paris, France, 24-26 Novembre 1995.
69. Bastide M.
Apport de la recherche expérimentale à la compréhension de l'Homéopathie. Vith International Congress of Medical Homeopathy Organization (OMHI). Prague, République Tchèque, Novembre 1995.
70. Guennoun M, Boudard F, Cabaner C, Robbe Y, Dubois JB, Bastide M. Radioprotection and immune system regeneration of irradiated mice by using high dilution treatment. First Annual Alternative Therapies Symposium. San Diego, USA, 18-20 Janvier 1996.
71. Bastide M.
L'Homéopathie, une science rationnelle. Centre Liégeois d'Homéopathie (CLH). 7eme Congrès International. Spa, Belgique, 15-17 Mars 1996.
72. Bastide M.
Modèles expérimentaux d'immunomodulation au moyen de doses infinitésimales: une approche pour la compréhension de l'Homéopathie. Société d'Homéopathie de l'Ouest. Nantes, France, 23 Mars 1996.

73. Bastide M.
Propositions de modèles pour la compréhension de l'Homéopathie. Congrès du Bicentenaire de l'Homéopathie, Fédération des Sociétés Homéopathiques de France. Annecy, France, 5-7 Mai 1996.
74. Bastide M.
L'effet papillon ou l'aléatoire ouvre-t-il la porte à de nouvelles approches physiopathologiques; a-t-on besoin de nouvelles méthodes statistiques ? Journées scientifiques du Diplôme d'Université de Bobigny, Conférence-Débat. Université Paris-Nord. Paris, France, 11 Mai 1996.
75. Bastide M.
Information and living systems. First International Workshop on TFF. Istituto di Ricerca Alberto Sorti (IDRAS). Turin, Italie, 15 Juin 1996.
76. Bastide M.
Modèles expérimentaux d'immunomodulation au moyen de doses infinitésimales: une approche pour la compréhension de l'Homéopathie. Groupe de Recherche et d'Application en Immunologie (GRAIM). la Grande Motte, France, 28- 29 Septembre 1996.
77. Bastide M, Youbicier-Simo BJ.
Effets d'une antenne contre les champs magnétiques. Groupe de Recherche et d'Application en Immunologie (GRAIM). la Grande Motte, France, 28- 29 Septembre 1996.
78. Bastide M.
Effect of high dilutions on the immune system. 51st Congress of the Liga Medicorum Homeopathica Internationalis (LMHI). Capri, Italie, 2-6 Octobre 1996.
79. Bastide M.
Apport de la recherche expérimentale à la compréhension de l'homéopathie. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monte-Carlo, Monaco, 6-7 Décembre 1996.
80. Bastide M.
Dérégulation induite par l'électromagnétisme. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monte-Carlo, Monaco, 6-7 Décembre 1996.
81. Bastide M.
Bioeffects of continuous exposure to embryos and young chickens to ELF displayed desk computer. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monte-Carlo, Monaco, 6-7 Décembre 1996.
82. Bastide M.
Information and living systems. Congrès SABEN. Milan, Italie, Février 1997.
83. Bastide M.
Immunologia i Homeopatia. Academia Medico Homeopatica de Barcelona. Barcelone, Espagne, 12 Mars 1997.
84. Bastide M.
Formation en Homéopathie. INFARMA 97. Barcelona, Espagne, 13- 16 Mars 1997.
85. Bastide M.
Le vitalisme et la recherche scientifique en Homéopathie. Congrès de la Fédération Nationale des Sociétés Médicales Homéopathiques de France. Montpellier, France, 2- 3 Mai 1997.
86. Bastide M.
Recherche en immunologie appliquée à l'Homéopathie - Résultats des derniers travaux. Faculté de Pharmacie. Brno, République Tchèque, 13 Mai 1997.
87. Bastide M.
Recherche en immunologie appliquée à l'Homéopathie - Résultats des derniers travaux. Faculté de Pharmacie. Hradci Králové, République Tchèque, 14 Mai 1997.
88. Bastide M.
Recherche en Homéopathie: résumé et évaluation des résultats obtenus. Institut pour les Etudes Post-Universitaires. Prague, République Tchèque, 15 Mai 1997.
89. Bastide M.
Immunomodulation and the mechanism of action of homeopathy. 52th Congress of the Liga Medicorum Homeopathica Internationalis (LMHI). Seattle, USA, 28 May-1^{er} June 1997.

90. Bastide M.
Effet des hautes dilutions sur le système immunitaire. Société Française d'Homéopathie: Immunologie et homéopathie. Neuilly sur Seine, France, 5 Juin 1997.
91. Bastide M.
Nouvelle approche conceptuelle du système immunitaire. Société Française d'Homéopathie: Immunologie et homéopathie. Neuilly sur Seine, France, 5 Juin 1997.
92. Bastide M.
Information homéopathique et organisme receveur. 13eme Congrès ANPHOS. Aix - les-Bains, 17-18-19 Octobre 1997.
93. Bastide M.
La experimentación científica con altas diluciones como ayuda a la explicación de la Homeopatía. XVI Congreso Panamericano de Farmacia, XXIV Congreso Centroamericano y del Caribe de Ciencias Farmaceuticas. IX Congreso Farmaceutico National, EXPOFARMA 97. San José, Costa Rica, 2-6 Novembre 1997.
94. Bastide M.
Revue sur la recherche en homéopathie. Associação Paulista de Homeopatía. Sao Paulo, Brésil, 12-14 Décembre 1997.
95. Bastide M.
Experimental research using homeopathic dilutions. Université de Berne. Berne, Suisse, 21 Janvier 1998.
96. Bastide M.
Immunomodulation using non-molecular dilutions of endogenous molecules. Université de Berne. Arlesheim, Suisse, 22 Janvier 1998.
97. Bastide M.
Homeopathy as and scientific design. Université de Berne. Arlesheim, Suisse, 22 Janvier 1998.
98. Bastide M.
Is Similia Principle related to the Arndt Schultz law and hormesis? 53th Congress Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis. Amsterdam, The Netherlands, 25-29 Avril 1998.
99. Bastide M.
Molecular pharmacology and informational pharmacology. Unconventional medicine at the beginning of the third millennium, Time for integration. Pavie, Italie, 4-6 Juin 1998.
100. Bastide M.
Is the experimental method necessary to unconventional medicine basic research? Example of homeopathy. Cost B4 Unconventional Medicine at the beginning of the third millennium. General Meeting. Pavie, Italie, 11-14 Juin 1998.
101. Bastide M.
La recherche fondamentale en homéopathie. Basic scientific research in Homeopathy: the different experimental models. 3rd International Symposium of homeopathy. Lisbonne, Portugal, 18-20 Juin 1998.
102. Bastide M.
L'homéopathie: méthode utilisée à l'échelle individuelle pour aider les fumeurs à arrêter leur consommation de tabac. Conférence de Consensus "Arrêt de la consommation du Tabac". Hôpital Pitié-Salpêtrière. Paris, France, 8-9 Octobre 1998.
103. Bastide M.
What about the "Memory of water" ten years later. XXIV Congresso Brasileiro de Homeopatía. Porto Alegre, Brésil, 30 Octobre-2 Novembre 1998.
104. Bastide M.
Immunologie et Homéopathie. Société de Médecine Homéopathique de Midi-Pyrénées. Toulouse, France, 13 Novembre 1998.
105. Bastide M.
Activité immunomodulatrice de dilutions homéopathiques de Thymuline. Symposium sur l'homéopathie. Varsovie, Pologne, 18 Décembre 1998.

106. Bastide M.
Recherche fondamentale en homéopathie : particularités, travaux récents, hypothèses sur le mode d'actions des hautes dilutions. Symposium sur l'homéopathie. Varsovie, Pologne, 18 décembre 1998.
107. Bastide M.
Investigacion en Homeopatia. Colegio Oficial de Farmaceuticos and Academia Medico Homeopatica de Barcelona. Barcelone, Espagne, 5 Février 1999.
108. Bastide M.
Homéopathie et électromagnétisme. Groupe de Recherche et d'Application en Immunologie (GRAIM). Paris, France, 13-14 Mars 1999.
109. Bastide M.
La recherche scientifique en Homéopathie. Symposium sur l'intégration de l'homéopathie dans les soins de Santé. Regulatory Affairs Society for homeopathic (RASH). Bruxelles, Belgique, 20 Mars 1999.
110. Bastide M.
Homeopathy as an informational pharmacology: experimental studies. Congresso Internazionale de Ecomedicina. Milan, Italie, 7-9 Mai 1999.
111. Bastide M, Lagache A.
La globalité et le phénomène Immunologique. Congrès de la Fédération Nationale des Sociétés Médicales Homéopathiques de France. Nantes, France, 14-15 Mai 1999.
112. Bastide M.
L'Homéopathie : une thérapeutique non conventionnelle. Congrès Mondial Vétérinaire. Lyon, France, 23-26 Septembre 1999.
113. Bastide M.
Inmunologia y homeopatia. Camara Argentina de Farmacias Hoemopaticas, curso international. Buenos Aires, Argentine, 1-2 Octobre 1999.
114. Bastide M.
Immunology and global awareness. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monaco, 26-27 Novembre 1999.
115. Ziegel G, Donnadio D, Kuhn A, Lagoutte L, Rocheblave P, Haon L, Bastide M. Risques liés à la vaccination contre l'hépatite B. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monaco, 26-27 Novembre 1999.
116. Bastide M.
L'homéopathie vue comme une communication analogique. Formation continue en Homéopathie. Faculté de Pharmacie. Montpellier, France, 7 Février 2000.
117. Bastide M.
La homeopatia y las comunicaciones en el mundo vivo. Collegi Oficial de Metges de Barcelona. Barcelone, Espagne, 15-16 Mars 2000.
118. Bastide M.
Pollution électromagnétique, électromagnétisme endogène et Homéopathie. Congrès National de la Fédération Française des Sociétés Homéopathiques. Colmar, France, 28-30 Avril 2000.
119. Bastide M.
L'immunité chez l'enfant et les vaccinations. Centre Montpelliérain d'Homéopathie. Congrès Annuel d'Homéopathie. Montpellier, France, 13 Mai 2000.
120. Bastide M.
La recherche en homéopathie. 1^{er} Encuentro Hispano-Luso de Medicina Homeopatica. Facultad de medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz, Espagne, 1-3 Juin 2000.
121. Youbicier-Symo BJ, Lebecq JC, Bastide M.
Interference for GSM cellular phones with the production of stress hormones in healthy and Lewis Jung carcinoma-bearing mice. International Conference on cell tower siting. Salzbourg, Autriche, 7-8 Juin 2000.
122. Bastide M.
Effets des champs magnétiques émis par les téléphones cellulaires sur la mortalité embryonnaire du poulet et le taux plasmatique des hormones de stress chez la

- souris. Assemblée Nationale. Groupe d'étude Santé-Environnement: Colloque «Téléphones portables, un danger pour la santé ?». Paris, France, 19 Juin 2000.
123. Bastide M, Youbicier-Simo BJ, Lebecq JC, Giaimis J.
Etude Toxicologique des rayonnements électromagnétiques émis par les écrans de visualisation (TV, ordinateurs) et le téléphone cellulaire chez le poulet et la souris. Journées scientifiques: « Impact sur l'homme des rayonnements ionisants et non-ionisants ». Brest, France, 23-24 Juin 2000.
124. Bastide M.
Intérêt et méthodologie des études d'évaluation clinique en homéopathie. Les Ateliers 2000 : Homéopathie. La Roche-Posay, France, 25 Juin 2000.
125. Bastide M. Sensibilité d'embryons de poulets et perturbations des hormones de stress chez la souris après exposition de longue durée aux téléphones cellulaires. Colloque sur «Les effets possibles sur la santé des ondes électromagnétiques de hautes fréquences (téléphonie mobile)». Parlement Européen de Bruxelles. Bruxelles, Belgique, 29 Juin 2000.
126. Bastide M.
1- Teoria de la informacion aplicada a la Homeopatia.
2- La respuesta inmunitaria a través de la teoria de la informacion.
3- Aplicacion: la inmunidad de los chicos y las patologias autoinmunes.
Curso de inmunologia y homeopatia. Academia Medico Homeopatica de Barcelona. Barcelone, Espagne, 18 Novembre 2000.
127. Bastide M.
Immunologie et globalité. Congrès Vétérinaires CNVSPA-AFVAC, Palais des Congrès. Paris, France, 24-26 Novembre 2000.
128. Bastide M.
La réponse immunitaire de l'enfant. Globalité et vaccination. Société Française d'Homéopathie: Vaccination et Homéopathie. Paris, France, 7 Décembre 2000.
129. Bastide M.
Problématique Immunologique de la vaccination chez l'enfant. Assemblée Nationale : Colloque sur les «Obligations vaccinales et principe de précaution». Paris, France, 31 Janvier 2001.
130. Bastide M.
L'homéopathie et l'immunologie, expressions de la globalité de l'organisme. Association Homéopathie en Provence. Marseille, France, 23 Mars 2001.
131. Bastide M.
L'Allergie: du dérèglement immunologique à la peur d'un danger imaginaire. Congrès de la fédération des Sociétés Médicales Homéopathiques de France. Arcachon, France, 24-26 Mai 2001.
132. Bastide M.
L'Homéopathie, une application des échanges dans le vivant. Trobada d'Oc. Rencontres Occitanie-Catalogne. Collioure, France, 8-9 Juin 2001.
133. Bastide M.
L'homéopathie, une thérapeutique à part entière. ADEVI. Collioure, France, Juillet 2001.
134. Bastide M.
Hautes et basses dilutions utilisées en homéopathie: un même mécanisme d'action ? XVème Congrès ANPHOS (Association Nationale Française pour l'Homéopathie Odonto-Stomatologique). Marseille, France, 11-13 octobre 2001.
135. Bastide M. Audition par le groupe d'experts «Santé et téléphones mobiles» présidé par le Professeur D Smirou. Paris, France, 27 Octobre 2001.
136. Bastide M.
L'homéopathie, une thérapeutique humaine, sociale, mondiale et scientifique. 12^{ème} Quinzaine du Tiers-Monde: Mondialisation et Santé. Montpellier, France, 22 Novembre 2001.
137. Bastide M.
Etude expérimentale des effets pathologiques provoqués par les champs électromagnétiques émis par les écrans de visualisation et les téléphones cellulaires. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monaco, 8-9 Décembre 2001.

138. Bastide M.
Justification scientifique de la Thérapeutique Homéopathique. Colloque Médecines Globales: perspectives pour le futur. Sénat, Palais du Luxembourg. Paris, France, 30 janvier 2002.
139. Bastide M.
Modelos de comunicação entre os seres vivos e sua importância para a pesquisa em ultradiliucoes. Universidade de Santo Amaro. Sao Paulo, Brésil, 23-30 Avril 2002.
140. Bastide M.
O estado da arte da pesquisa homeopatica. Conférence d'Ouverture, 7^{ème} Symposium National de Recherche en Homéopathie. Université de Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brésil, 2-4 Mai 2002.
141. Bastide M.
Etude toxicologique de l'effet des champs électromagnétiques émis par les téléphones mobiles. Débat sur les interactions antennes relais de téléphones mobiles et populations. Centre universitaire. Rodez, France, 23 Mai 2002.
142. Bastide M.
L'homéopathie, une thérapeutique à part entière. ADEVI: Conférence-débat: Connaître et comprendre les médecines naturelles. Montpellier, France, 28 septembre 2002.
143. Bastide M.
Etude expérimentale des effets pathologiques provoqués par des champs électromagnétiques émis par des téléphones cellulaires au cours du développement embryonnaire chez le poulet : répétabilité des expérimentations. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monaco, 5-6 Octobre 2002.
144. Bastide M.
Le système immunitaire des enfants et la vaccination. Association Liberté, Information, Santé (ALIS). Valence, France, 12 Octobre 2002.
145. Bastide M.
Pour une définition du concept homéopathique et son application à la recherche scientifique. Entretiens du Carla. Castres, France, 24-25 octobre 2002.
146. Bastide M.
Recherche fondamentale en homéopathie: pistes pour le futur. Entretiens du Carla. Castres, France, 24-25 octobre 2002.
147. Bastide M., Long B.
Prise en charge de la douleur et de la souffrance par la médecine homéopathique. Forum International du Bouddhisme et de la Médecine sur la Douleur ? Le Corum. Montpellier, France, 9-10 Novembre 2002.
148. Bastide M.
L'homéopathie, une aventure scientifique. Congrès Santé-Aventure-Médecine. Le Corum. Montpellier, France, 30 Novembre-1^{er} Décembre 2002.
149. Bastide M.
Y-a-t'il une relation entre la matière médicale homéopathique et les conditions environnementales de la souche homéopathique ? Association Nationale pour le Développement de l'Enseignement et de la Recherche en Faculté de Médecine (ANHFM), 9^e Journées Universitaire d'Homéopathie. Université Paris 13. Faculté de Médecine de Bobigny. Paris, France, 25 Janvier 2003.
150. Bastide M.
Telecom health related aspects: state of the art in the field of research. Parlement Européen, Colloque "Information society: recent developments and future scenarios". Bruxelles, Belgique, 28 Janvier 2003.
151. Bastide M.
Investigacion cientifica en Homeopatia y su adecuacion con los principios homeopáticos. XXIV Congreso de la Asociacion Espanola de Médicos Naturistas. Tenerife, Îles Canaries, Espagne, 1-3 Mai 2003.
152. Bastide M.
Allergie et Homéopathie. Formation Médicale en homéopathie. Montpellier, France, 24 Mai 2003.

153. Bastide M.
Immunologie et globalité: Le soi immunologique dans le paradigme des signifiants corporels. Colloque MEDIPREVENT. Paris, France, 31 Mai-1^{er} Juin 2003.
154. Bastide M.
Homéopathie, Immunothérapie : deux manifestations de communication dans le vivant. Colloque MEDIPREVENT. Paris, France, 31 Mai-1^{er} Juin 2003.
155. Bastide M.
Existe-t-il une communication de sens entre la matière médicale et les souches utilisées en Homéopathie ? 16^{ième} Congrès ANPHOS. Lille, France, 25-27 Septembre 2003.
156. Bastide M.
La recherche scientifique en homéopathie. Groupe de travail « Patients Forum ». Marseille, France, 04 Octobre 2003.
157. Bastide M.
Théorie unificatrice s'appliquant à l'homéopathie et à l'immunologie (réponse immunitaire et ses dérèglements : allergie, maladies autoimmunes). Formation médicale en homéopathie. Aix en Provence, France, 15 Novembre 2003.
158. Bastide M.
Investigacion cientifica en homeopatia. Ordre des Pharmaciens. Lisbonne, Portugal, 22 Novembre 2003.
159. Bastide M.
Fundamental research in homeopathy. WHO/OMS. Milan, Italie, 5-6 Décembre 2003.
160. Bastide M.
La logique de la vaccination. Choisir : le point sur la vaccination. Mouans-Sartoux, France, 13 Décembre 2003.
161. Bastide M.
Le système immunitaire du bébé et du jeune enfant. Association Bien Naître et Grandir. Grenoble, France, 27 Février 2004.
162. Bastide M.
Investigacion en homeopatia : el método de investigacion. Diseno de estudios de investigacion. Asociacion medica Espagnola de homeopatia y bioterapia/ Master de Homeopatia y Salud. Madrid, Espagne, 18 avril 2004.
163. Bastide M.
Déterminisme et homéopathie. Congrès International de la Fédération Nationale des Sociétés Médicales homéopathiques de France. Besançon, France, 10-12 Juin 2004.
164. Bastide M.
Recherches sur la thymuline. Journée de l'homéopathie. Sheraton Airport, Bruxelles, Belgique, 9 Octobre 2004.
165. Bastide M.
L'homéopathie, une thérapeutique universelle ? Association pour le développement des échanges internationaux et des Nations Unies. Journées des Nations Unies. Nimes, France, 22 Octobre 2004.
166. Bastide M.
Prévention de la grippe. World Medical Conférence, Homeopathy and Avian Influenza. Hilton Roissy. Paris, France, 19 Novembre 2005.
167. Bastide M.
Le patient dans sa globalité. Association Solidarité homéopathie. Montpellier, France, 19 Mars 2005.
168. Bastide M, Halm R.
A logical approach to homeopathy based on scientific research. 60th Congress of the Liga Medicorum Homeopathica Internationalis. Berlin, Allemagne, 4-7 Mai 2005.

169. Bastide M.
Vaccination par homéopathie et logique du système immunitaire. TROBADA. Collioure, France, 10-11 Juin 2005.
170. Bastide M.
Corps et danger. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monaco, 3-4 Décembre 2005.
171. Bastide M, Lagache A.
The information theory by corporeal signifiers applied to experimental research in unconventional medecines. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monaco, 3-4 Décembre 2005.
172. Bastide M.
La réponse immunitaire : son efficacité, ses dérèglements, sa modulation. Formation continue en homéopathie. Aix en Provence, France, 16 Février 2006.
173. Bastide M.
Homéopathie et immunité : mécanismes fondamentaux à la naissance des pathologies. Formation continue en homéopathie. Aix en Provence, France, 30 Septembre 2006.
174. Bastide M.
La thymuline et son rôle dans la défense anti-infectieuse. Université de la Méditerranée, Journées marseillaises d'homéopathie. Marseille, France, 9 Février 2006.
175. Bastide M.
Vaccination homéopathique et logique du système immunitaire. Formation Médicale en Homéopathie et Immunologie. Aix en Provence, France, 17 Février 2007.
176. Bastide M.
Analyse critique des hypothèses explicatives de l'homéopathie. Les Entretiens Internationaux de Monaco. Monaco, 31 Mars-01 Avril 2007.

V - TEXTES DES CONFERENCES DU PROFESSEUR MADELEINE BASTIDE

Je n'ai pas pu retrouver tous les textes des 176 conférences qu'elle a prononcées mais les plus significatives se trouvent ci-dessous. Elles sont identifiées par le même numéro d'ordre que celui de la liste de la page 32.

30 - EVOLUTION RECENTE DE LA RECHERCHE EN PHARMACOLOGIE HOMEOPATHIQUE

Les recherches portant sur l'activité des moyennes et hautes dilutions préparées selon la méthode utilisée en homéopathie ont pour but de valider la thérapeutique homéopathique et d'ouvrir de nouvelles voies pharmacologiques. Des chercheurs de différents pays se sont regroupés dans une société scientifique (GIRI) qui se réunit chaque année; les résultats obtenus sont ainsi présentés régulièrement et discutés. L'accumulation des résultats présentés par différentes équipes démontre sans équivoque l'activité de ces dilutions.

Le système immunitaire peut servir de modèle pour de telles études. Nous avons pu démontrer que de très faibles doses d'hormone thymique (thymuline), d'interféron ou d'interleukine 2 pouvaient modifier le comportement du système immunitaire de la souris. A partir de ces travaux, les laboratoires Dolisos ont développé l'utilisation de très faibles doses de thymuline (7CH, 9CH) en raison de ses propriétés immunostimulantes. Des essais cliniques sont en cours: un essai ouvert portant sur le traitement préventif des pathologies ORL récidivantes de l'enfant a prouvé l'efficacité de ce remède qui s'est révélé au moins aussi efficace qu'un immunostimulant allopathique de référence. Une équipe israélienne a mis au point un modèle de réponse anticorps : la sécrétion d'anticorps peut être modifiée lorsque des souris sont pré-immunisées avec de hautes dilutions d'un antigène. Ces résultats, très importants, signifient que le système immunitaire est capable de moduler sa réponse spécifique en recevant des signaux d'antigènes sous forme de hautes dilutions dépourvues de molécules. Une équipe américaine a publié également une étude démontrant la protection spécifique de souris contre une maladie bactérienne, la tularémie, par traitement préventif des souris par de hautes dilutions de tissus (3D, 7D, 12D, 30C, 200C et même 1000C) provenant de souris infectées. L'ensemble de ces diverses expérimentations démontre l'activité de hautes dilutions de substances vaccinales et la possibilité de modifier l'état immunitaire par des dilutions homéopathiques d'antigènes ou d'immunomédiateurs.

Des modèles expérimentaux animaux ont également mis en évidence l'activité de médicaments homéopathiques. Des chercheurs israéliens ont traité des souris avec de l'eau de boisson renfermant des dilutions de Silicea: 5C, 30C, 200C dans le but d'accélérer un processus de cicatrisation. L'effet thérapeutique a été proportionnel à la hauteur de la dilution, la dilution la plus active étant la 200C. Un autre travail très important a été publié sur un modèle d'organe isolé par une équipe roumaine. Sur le modèle pharmacologique classique utilisant le duodénum de rat isolé, ces auteurs ont étudié l'effet de toute une série de dilutions de la souche Belladonna préparées par succussions manuelles et comparées à des dilutions non agitées. La gamme de dilutions était comprise entre la 1C jusqu'à la 200C. Les effets de ces dilutions ont été contrôlés directement sur l'organe ou sur l'organe spasmodé par addition de 1 g/ml d'acétylcholine. Les diverses dilutions dynamisées de Belladonna testées ont montré une activité soit de contraction soit de relaxation selon la dilution testée alors que les hautes dilutions non dynamisées étaient

sans effet. Une action psychopharmacologique de la sempervirine, substance extraite de *Gelsemium sempervirens* très utilisé en homéopathie, a été mise en évidence chez la souris par un groupe italien. Les dilutions de 5C, 7C et 30C ont été capables de diminuer significativement l'anxiété chez le rat. Enfin, il a été mis en évidence par une équipe autrichienne un effet de ralentissement de la métamorphose de la grenouille par la thyroxine 30D. Ces derniers résultats ont été vérifiés par deux autres laboratoires.

En conclusion, l'activité de hautes dilutions a pu être mise en évidence dans de nombreux modèles expérimentaux; ces dilutions qui ne renferment théoriquement plus de molécules, transmettent cependant des signaux spécifiques, comparables à ceux donnés par la molécule d'origine et conduisant à l'information du matériel biologique étudié.

34 – BIOTHERAPIE HOMEOPATHIQUE: PROPOSITION DE MODELES EXPERIMENTAUX

Les pathologies infectieuses virales, bactériennes ou parasitaires paraissent bien se prêter à des expérimentations en vue d'une thérapeutique de type homéopathique utilisable chez des populations à faible pouvoir économique. La tentation d'utiliser des nosodes ou des extraits microbiens est grande, la dilution et la dynamisation leur conférant sans doute un pouvoir informatif pouvant orienter l'organisme dans le sens d'une défense spécifique. Les modèles animaux existent tel celui proposé par Jonas et coll. sur la tularémie de la souris. La bactérie *Francisella tularensis* déclenche chez cet animal une pathologie invasive et mortelle. Le protocole utilisé par ces chercheurs a été le suivant: des souris saines ont été prétraitées par des dilutions basses (3D, 7D, 12D) ou hautes (30C, 200C, 1000C) de broyat d'organes provenant de souris atteintes de tularémie. Ces préparations ont été administrées oralement à des lots de souris préalablement randomisées. Ces animaux ont ensuite reçu une DL50 ou une DL75 de *F.tularensis*. Le lot témoin a été traité par le solvant et a également reçu la dose infectante de bactéries. On a évalué l'activité des dilutions d'organes en comparant la durée de vie et la mortalité totale des souris traitées et des souris témoins. On a pu ainsi démontrer que toutes les dilutions, basses et hautes, ont protégé significativement les animaux (test du χ^2 : $P < 0.005$). Ce type de modèle rentre dans la catégorie des traitements isothérapeutiques. Relativement facile à mettre en oeuvre, il doit cependant être analysé du point de vue de l'information apportée par les dilutions à l'organisme receveur. Les sujets à protéger sont traités non seulement par l'agent infectieux présent dans les tissus (*F.tularensis*) mais également par le tissu réactionnel lui-même renfermant cellules, anticorps et médiateurs capables de transférer à l'organisme le processus d'apprentissage de l'information: le cadre informatif de l'organisme receveur est donc déjà très élaboré et ce modèle est d'un niveau informatif beaucoup plus élevé que ne serait l'utilisation simple de l'agent pathogène dilué et dynamisé. Ces modèles rejoignent les nosodes qui sont actuellement utilisés en thérapeutique homéopathique sans lecture pathogénétique (Pertussinum, Morbillinum). Il faut cependant être conscient que le manque de repères d'information pathogénétique peut induire l'organisme en erreur et conduire à des aggravations. Dans ce type d'approche expérimentale, il est malgré tout préférable d'utiliser des dilutions d'extraits de tissus infectés plutôt que les dilutions du seul agent pathogène.

42 - ACTUALITE ET MODERNITE DE LA RECHERCHE EN HOMEOPATHIE

L'Homéopathie est une technique thérapeutique créée il y a environ 200 ans et basée sur la réaction de l'organisme et sa capacité d'autorégulation en réponse à des stimulations apportées par les remèdes homéopathiques. La difficulté pour l'Homéopathie d'être admise par la communauté scientifique vient essentiellement de la contradiction apparente entre une haute dilution de médicament théoriquement dépourvue de principe actif, et son activité pharmacologique élevée observée par les homéopathes. Il n'est donc pas étonnant que la majorité des travaux expérimentaux de recherche se soit orientée vers la vérification du principe d'infinitésimalité. Diverses études portant sur des modèles immunologiques ont été réalisées. Nous citerons les plus marquantes. La réponse spécifique humorale vis-à-vis d'un antigène utilisé en hautes dilutions a été étudiée: ce modèle fait appel à une réponse anticorps classique permettant de mettre en évidence des immunoglobulines spécifiques de classe IgM ou IgG chez les animaux traités. Ce travail a été réalisé par Weissman et coll.. L'antigène choisi est l'hémocyanine de la patelle ou KLH (keyhole-limpet-hemocyanin), protéine très immunogène et de poids moléculaire très élevé (6×10^4 kDa). L'ensemble de ces travaux démontre que des souris prétraitées par de hautes dilutions de KLH, c'est-à-dire 10^{-14} M et 10^{-36} M, sont capables de reconnaître l'antigène injecté ; en effet, après un traitement de huit semaines (3 injections/semaine) suivi d'une injection à dose pondérale de 1 µg de KLH, une production d'anticorps de classe IgG anti-KLH est détectée chez les animaux prétraités par les dilutions. Ces résultats signifient que les hautes dilutions de KLH ont permis au système immunitaire de reconnaître cet antigène, de préparer la réponse primaire et d'être prêt pour le phénomène de commutation déclenché lors de l'injection de la forte concentration de KLH. Notre groupe de recherche a pu démontrer que des immunomodulateurs utilisés à des dilutions infinitésimales possédaient la capacité de modifier la réponse immunitaire. Les travaux réalisés avec plusieurs de ces médiateurs à doses infinitésimales ont évalué ex vivo les modifications d'activité des différentes voies de la réponse immunitaire spécifique et non spécifique. Les immunomodulateurs utilisés étaient toujours des molécules d'origine endogène: des hormones thymiques (thymuline, thymopoïétine, thymosine), de l'interféron leucocytaire de souris, de l'interleukine 2. Chez la souris C57BL 6 immunisée à 15 jours d'intervalle par $30 \cdot 10^6$ cellules de mastocytome (P815), l'administration de doses infinitésimales de thymuline induit une immunosuppression par rapport aux animaux témoins traités par du sérum physiologique. Cet effet est d'autant plus marqué que les doses administrées sont faibles (de 10^{-3} à 10^{-11} ng). La réponse humorale de souris Swiss vis-à-vis des hématies de mouton est également diminuée par rapport aux témoins avec une gamme de dilutions de thymuline équivalente (10^{-4} à 10^{-11} ng). Dans le cas de souris immunologiquement saines, on observe donc une modulation négative de la stimulation antigénique, que celle-ci soit effectuée avec des cellules P815 (réponse cellulaire) ou des globules rouges de mouton (réponse humorale). On observe au contraire chez les animaux immunodéprimés une augmentation importante des réponses humorales et cellulaires par utilisation à ces mêmes doses de thymuline. Cet effet régulateur est démontré également sur d'autres modèles avec d'autres molécules endogènes utilisées à doses infinitésimales. Des doses infinitésimales d'interféron leucocytaire ont été capables de moduler les réponses humorales et cellulaires spécifiques des souris immunodéprimées soit positivement, soit négativement, selon les cellules cibles intéressées. D'autres essais basés sur l'inversion d'action de produits normalement toxiques à haute dose et devenant stimulants du système immunitaire à faible dose (hormesis) ont été publiés. La silice est toxique pour les macrophages à forte dose. Administrée en 9 CH à des souris dans l'eau de boisson (Davenas et coll.), la silice est capable d'activer le système macrophagique conduisant à une augmentation de la libération du PAF-acéther par les macrophages

péritonéaux provenant de ces souris. D'autres modèles d'immunostimulation par action sur des macrophages ou sur des lymphocytes de faibles doses (picogramme, fentogramme) de substances cytostatiques (plumbagine, azathioprine, colchicine, méthotrexate) ont également mis en évidence ce phénomène (Wagner et coll.). Des modèles basés sur les interactions entre le système neuro-endocrinien et le système immunitaire ont également été utilisés par notre groupe de recherche. Des molécules du système immunitaire peuvent avoir un effet régulateur sur l'axe corticotrope comme c'est le cas pour la bursine. Il s'agit d'un tripeptide isolé de la bourse de Fabricius qui joue, chez les oiseaux, un rôle dans l'éducation des lymphocytes B. Le modèle expérimental consiste à réaliser chez l'embryon de poulet de trois jours l'ablation des tissus qui formeront la bourse de Fabricius. Le poussin ainsi bursectomisé présente dès sa naissance une altération de la réponse adrénocorticotrope se traduisant par une perte de la rythmicité circadienne de la corticostérone et une moindre résistance au stress ainsi qu'une incapacité à synthétiser des anticorps spécifiques vis-à-vis d'un antigène donné. Nous avons recherché l'effet substitutif de faibles doses de bursine injectées in ovo uniquement aux 3ème et 6ème jours après l'intervention. Un mélange de plusieurs hautes dilutions (10^{-30} à 10^{-40}) de bursine a été testé. Comme dans le cas de la thymuline, l'activité optimale de la bursine est obtenue avec la plus faible concentration testée. Pour la réponse immunitaire, il est observé une production normale d'anticorps anti-thyroglobuline porcine. Cette même dose restaure les capacités de réponse de l'axe corticotrope.

Des modèles très différents ont également été utilisés par divers expérimentateurs. Parmi les modèles classiques en pharmacologie, l'utilisation d'organes isolés s'est révélée particulièrement intéressante. Un premier modèle a été mis au point par une équipe roumaine (Cristea et coll.). L'action d'un remède homéopathique d'origine végétale a été étudiée sur le duodenum de rat isolé. Des dilutions successives de teinture de belladonne ont été testées sur la contraction du duodénum prétraité ou non par l'acétylcholine. Les effets observés sur le duodénum spasmé par 1mg d'acétylcholine ont été différents selon les dilutions utilisées: une série de dilutions allant de 10^{-2} à 10^{-50} a provoqué une diminution significative du spasme, puis les dilutions allant de 10^{-60} à 10^{-100} ont augmenté le spasme ; des effets antagonistes ou amplificateurs du spasme se sont produits jusqu'à la dilution 10^{-400} . Un autre modèle sur cœur de cobaye isolé vient d'être publié (Benveniste et coll.). Les cobayes sont préalablement sensibilisés par de l'ovalbumine. Lorsque la réaction immunitaire se développe, les cœurs isolés sont irrigués par de hautes dilutions de l'antigène immunisant. Les hautes dilutions d'ovalbumine (antigène sensibilisant) sont capables d'augmenter considérablement le flux coronarien alors que le témoin ne provoque aucune modification. Cette méthode a l'avantage d'être rapide et de permettre de nombreuses mesures directes. Des effets puissants ont été observés avec les dilutions 10^{-30} et 10^{-40} . Des modèles d'inhibition d'intoxication ont également été publiés. Cette protection antitoxique relève du modèle de l'hormésis et a été décrite pour des doses pondérales. Elle a été également vérifiée avec de hautes dilutions de produits toxiques administrées préventivement à l'intoxication (Cambar et coll.). Des rats ont été significativement protégés de l'intoxication au chlorure mercurique par la dilution 10^{-30} de ce même produit. Des modèles in vitro sont actuellement réalisés démontrant la protection de cellules rénales en culture contre l'intoxication par le cadmium par de hautes dilutions de cadmium (10^{-40}). Une autre approche de la modulation de phénomènes hormonaux-dépendants par de hautes dilutions a été réalisée (Endler et coll.). Une étude multicentrique a démontré que des phénomènes biologiques comme la métamorphose des grenouilles peuvent être modifiés par l'utilisation de hautes dilutions d'hormone. Des têtards ont été traités au stade deux pattes par de la thyroxine diluée à 10^{-30} . Les têtards étaient placés dans des aquariums et les traitements par la thyroxine diluée ou le solvants étaient codés. Cet essai en aveugle a été réalisé dans quatre centres différents en Autriche et en Hollande. Les résultats ont permis de constater

un ralentissement significatif de la métamorphose des têtards à deux pattes en têtards à quatre pattes lorsque les animaux étaient traités par la thyroxine à 10^{-30} . Enfin une étude chez la souris fondée sur un modèle strictement homéopathique a été réalisée (Oberbaum et coll). En homéopathie, le remède Silicea (constitué par de la silice) a dans sa pathogénésie le symptôme correspondant au rejet d'un corps étranger inclus dans les tissus: ce remède en dilutions homéopathique va donc permettre à l'organisme d'augmenter ses capacités de cicatrisation et d'épuration des tissus. Un modèle sur souris a été créé: des boucles d'oreille en métal ont été accrochées au oreilles de souris qui ont été traitées par des préparations homéopathiques de Silice à différentes dilutions: 10^{-10} , 10^{-60} , et 10^{-400} . Après traitement, les orifices créés dans les oreilles par les boucles de métal ont été mesurés par analyse d'image. Les résultats ont montré que les lésions des souris traitées sont significativement inférieures aux lésions des souris traitées par le solvant

L'ensemble de ces travaux permet de considérer l'homéopathie comme une véritable science: les modèles expérimentaux cités démontrent une réelle efficacité des doses infinitésimales, même lorsque ces dernières ne renferment plus théoriquement de molécules. Le champ des recherches est maintenant largement ouvert pour trouver les mécanismes par lesquels passe l'information. L'hypothèse de signaux électromagnétiques de très faible intensité est le plus souvent avancée, en raison du gommage de l'information des hautes dilutions par l'effet de champs magnétiques assez puissants. D'autre part, le principe de la similitude pourrait jouer comme une fonction image informative comme le proposent Lagache et coll ce qui place l'homéopathie dans un modèle de communication informationnelle, très différent du paradigme mécaniste . En effet, la science contemporaine ne fait appel qu'au monde des objets et fait fonctionner le corps vivant comme un objet. L'homéopathie, par ses signaux non moléculaires, peut véhiculer une information sous forme d'images de pathologies portées par les remèdes (pathogénésie). Ces images de pathologies, véritables miroirs des symptômes présentés par le malade, sont intelligibles par l'organisme. Ce dernier prenant alors en compte cette information, est capable de négativer sa pathologie. L'homéopathie, thérapeutique datant de 200 ans, est, par son originalité et sa modernité, le précurseur des nouvelles thérapeutiques informationnelles du futur.

55 - Remerciements pour la remise du 1^{er} Prix International pour la recherche en homéopathie «Rafael Lopez Hinojosa»

Honorable jurado, Senora y Senores, es para me un honor de estar aqui, yo qui quiero agradecer al Comite organizador del III Certamen internacional «Rafael Lopez Hinoja». Me causo gran sorpresa cuando recibí el fax informadome que habia recibí el primer premio. Es un gran placer que mi trabajo sea conocido asi en otro pais tan experto en homeopatia. La tradicion homeopatica de Mexico es bien conocida en Europa. Muchas gracias por su indulgencia.

No quiero olvidar a todos los jovenes que me han ayudado en este trabajo. Hace 20 anos que hemos empezado las investigaciones cientificas en este dominio. Fue muy dificil porque no sabemos como establecer los modelos de investigaciones. Como inmunologista, he trabajado con diluciones Hahnemánicas de moléculas endógenas pertenecientes al sistema inmunitario. Ustedes piensan como deben pensar los numerosos doctores homeopatas en Francia o en Europa que no es verdadera homeopatia pero los resultados obtenidos con alta diluciones nos permiten acercados a los mecanismos de accion de esas diluciones tan criticadas por los investigadores clasicos.

No quiero hablar mucho pero voy a dar a ustedes nuestras conclusiones que pueden ayudar a la preparacion de los modelos clinicos.

Effectivamente los modelos clasicos pueden no convenir en la evaluacion de la actividad de la homeopatia. Yo he leído por la mañana en el diario «El heraldo de Mexico» un pequeño párrafo diciendo que la homeopatia es inútil en los niños según un estudio clínico de Lange de Klerk. Nuestras conclusiones son las siguientes :

1 - una dinamización de pura agua modifica las propiedades farmacológicas (no solamente físicas) de esta agua y esto está demostrado con purísima agua.

2 - las informaciones resultando de la interacción del principio y del vehículo pueden atravesar los recipientes y contaminar el testigo. Esta contaminación es más fácil cuando el testigo está dinamizado.

3 - las diluciones homeopáticas son « entendidas » por el receptor como una « información » y no como un objeto. Les llamamos « objetos semánticos ».

4 - esas informaciones no pueden ser incluidas en el paradigma mecanístico o en el paradigma simbólico. Son informaciones para el cuerpo que las entiende y es capaz de modificar su comportamiento físico (ejemplo : curación sintomática). Un nuevo paradigma es necesario : « el paradigma de los significados ».

5 - la información es llegada seguramente por una radiación (electromagnética ?) pero es leída por el receptor en un contexto de identificación : la ley de similitud para los medicamentos homeopáticos o la identificación natural por el genoma para las moléculas endógenas.

6 - esta información puede reemplazar un órgano como lo hemos demostrado en el modelo de los pollos bursotomizados.

Tenemos otros modelos ahora en el laboratorio demostrando que ratones irradiados con 6.5 grays pueden sobrevivir cuando se da la buena información en altas diluciones. Pero si el organismo entiende una falsa información los ratones mueren más rápidamente que los testigos.

Ustedes comprenden que no sabemos mucho sobre la acción de la homeopatia. Yo quiero y felicitar a impulsora de homeopatia el sostener y animar las investigaciones en homeopatia que solas permitieron su reconocimiento por la comunidad científica internacional. Yo puedo asegurar que estas investigaciones son mucho más apasionantes que las clásicas y cambian la vida del investigador.

Estamos en un nuevo mundo científico : el mundo del sentido de las significancias y como dice Israel Rosenfield en « Invention de la mémoire » en 1989 : el mundo exterior no enseña al organismo lo que debe saber. El organismo debe crear por sí mismo el sentido del mundo exterior : no existen recetas para hacerlo.

64 - ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ACTIVITE IMMUNOPHARMACOLOGIQUE DE HAUTES DILUTIONS HOMEOPATHIQUES CHEZ L'ANIMAL

Similitude, infinitésimalité et totalité sont les trois lois qui caractérisent l'Homéopathie. Dans toute science, des modèles expérimentaux sont nécessaires à la compréhension des phénomènes: une organisation calculée des divers paramètres à étudier est toujours indispensable à la mise en évidence d'un effet. Actuellement, il est très difficile de concevoir des modèles abordant la similitude ou la totalité à l'exception des modèles faisant appel à la thérapeutique homéopathique. En effet, l'absence d'une théorie de l'homéopathie ne permet pas d'imaginer de tels modèles. La seule approche expérimentale possible concerne la loi d'infinitésimalité. Cependant, ces modèles d'infinitésimalité apparaissent très vite liés au concept de totalité et de similitude, comme si les trois lois énoncées plus haut étaient reliées au même concept.

A titre d'exemple de modèle expérimental, nous allons détailler une étude réalisée chez l'animal démontrant que de hautes dilutions d'une molécule endogène caractéristique d'un organe sont capables de suppléer au fonctionnement de l'organe dont elle est issue. Des poulets ayant subi l'ablation de la bourse de Fabricius, organe d'éducation des lymphocytes B chez les oiseaux, sont capables de comportement immunitaire (et hormonal) normal si on leur administre de hautes dilutions de bursine, tripeptide isolé de la Bourse de Fabricius.

L'ablation chirurgicale de la Bourse de Fabricius chez des poussins nouvellement éclos altère l'activité adrénocorticale basale ou induite par le stress. La Bourse de Fabricius est active très précocément et le tissu bursique est colonisé par les précurseurs des cellules hématopoiétiques entre 8 et 14 jours d'incubation. Les poussins bursectomisés au stade de jeunes embryons peuvent produire des IgM, des IgG et des IgA mais sont incapables de fabriquer des anticorps spécifiques en réponse à des stimulations répétées par divers antigènes chez des poulets. Nous avons alors examiné les réponses adrénocorticotrope et pinéale après stimulation antigénique répétée chez des poulets bursectomisés au stade embryonnaire précoce (poulets BX), immunisés avec de la thyroglobuline porcine (Tg). Les titres en anticorps anti Tg ont également été déterminés. Nous avons pu montrer que la production de trois hormones(ACTH, corticostérone et mélatonine) et des anticorps spécifiques était notablement réduite chez des poussins bursectomisés. Nous avons alors observé que l'administration in ovo de bursine, un tripeptide (Lys-His-Gly-NH₂) extrait de l'épithélium bursique à des dilutions au delà du nombre d'Avogadro pouvait restaurer les réponses hormonales et immunitaire spécifique aussi bien que la concentration pondérale de 100fg.

1ère expérience : trente et un poulets bursectomisés chirurgicalement au stade précoce embryonnaire sur 350 ont survécu pendant 48 jours après l'éclosion. A l'autopsie, 3 oiseaux présentant des restes microscopiques de tissu bursique ont été exclus de l'essai.

Chez les animaux bursectomisés traités par le sérum physiologique (BX+S), les anticorps anti-Tg sont restés très bas malgré les stimulations antigéniques répétées, tandis que les témoins opérés (N) présentaient un taux d'anticorps très élevé. L'administration in ovo de bursine chez les embryons bursectomisés (BX+B) a entraîné la restauration de la production des anticorps mais l'efficacité du traitement a varié de façon inversement proportionnelle à la dose injectée : par exemple, les faibles doses (100 fg et 100pg) ont induit de meilleures réponses que la plus forte dose (100 µg) et la faible dose (100 fg) a provoqué la production d'anticorps de titre plus élevé que chez les animaux entiers (N).

De faibles concentrations d'hormone initiales (20e jour) ont été observées dans tous les groupes (ACTH : 50 - 75pg/ml de plasma; CORT: 3,5 à 4,0 ng/ml). Par comparaison avec les valeurs initiales chez les témoins, les concentrations d'ACTH et de corticostérone (CORT) ont légèrement augmenté après la première injection de Tg (29e jour : ACTH : 145pg/ml ; CORT : 4 - 6ng/ml). Cependant les taux d'hormones ont été nettement supérieurs une semaine après la 2e immunisation (38e jour : ACTH : 310pg/ml; CORT : 7,5ng/ml) et ont diminué jusqu'aux valeurs de base dans les derniers échantillons, après la 3e immunisation.

Chez les oiseaux sans aucun traitement par la bursine (BX+S), aucune stimulation de l'axe adrénocorticotrope n'a été détectée entre le 20e et le 47e jour (ACTH : 75 - 120pg/ml; CORT : 3 - 4 ng/ml) et les deux injections de 100µg de bursine n'ont pas corrigé l'effet suppresseur de la bursectomie embryonnaire (ACTH : 60 - 110pg/ml; CORT : 3 - 5ng/ml). Les traitements opothérapeutiques par 100 pg ou 100 fg de bursine ont été beaucoup plus efficaces et les oiseaux ainsi traités ont été capables de répondre presque normalement aux immunisations de Tg (38e jour : ACTH : 250 - 270pg/ml; CORT : 8,0ng/ml).

2e expérience : dix huit poulets bursectomisés sur 240 ont survécu et ont pu être testés. Les groupes expérimentaux étaient les suivants: BX+S = bursectomisés traités par le solvant(sérum physiologique dynamisé) ; BX+Bfg = bursectomisés traités par 100 fg de bursine; BX+B10⁻²⁷ g = bursectomisés traités avec un pool 10⁻³⁰ à 10⁻⁴⁰ M de bursin (mélange des dilutions 15 CH, 16CH, 17CH, 18CH, 19CH, 20CH à parts égales et redynamisé). Ces lots ont été comparés aux animaux normaux (=N).La corticostérone plasmatique a progressivement augmenté aux jours 29 et 38 puis est redescendue à la valeur basale chez les témoins non bursectomisés. Aucune variation de corticostérone n'a été observée chez les poulets bursectomisés traités par le sérum physiologique dynamisé aux mêmes jours. Au contraire, les poussins dont les embryons avaient reçu 100fg ou le pool de hautes dilutions de bursine ont répondu au stress antigénique par une augmentation significative du taux de corticostérone comparable à celui des animaux non bursectomisés. Les taux d'anticorps anti-Tg ont été très bas au 20e jour, avant la première immunisation chez tous les groupes. De valeurs aussi faibles ont été trouvées après les 1e, 2e et 3e injection de Tg (29e, 38e et 47e jour) chez les animaux bursectomisés traités avec 100µl de

sérum physiologique aux 6e et 9e jour d'incubation (BX+S). Les témoins opérés (N) ont répondu fortement aux immunisations répétées et ont présentés des titres très élevés d'IgG au 38e jour. La production d'IgM, quoique significativement augmentée, a été nettement moins forte que celle des IgG. L'administration in ovo de bursine aux embryons bursectomisés a rétabli la capacité de réaction immunitaire chez les oiseaux adultes quelle que soit la quantité de bursine injectée (BX+fg; BX+B.10⁻²⁷). La spécificité des IgG anti-Tg a été évaluée. Un sérum (dilué à son titre 17.500) provenant d'un poulet traité par 10⁻²⁷ g de bursine (38e jour), a été testé après incubation avec diverses concentrations de OVA (ovalbumine), BSA (sérum albumine bovine), MYO (myosine de poulet), ou ACT (actine de poulet). Puis, l'activité résiduelle anti-Tg a été à nouveau évaluée par méthode ELISA indirecte avec la Tg comme antigène. Aucune inhibition n'a été observée après les incubations avec OVA, BSA, MYO ou ACT mais seulement après le traitement par la Tg. Puis 4 sérums de chaque lot ont été testés en utilisant la même concentration de chaque protéine (2 µg/ml). Aucune inhibition n'a été observée dans aucun des sérums testés sauf après incubation avec la Tg. Ces résultats indiquent que la réponse humorale des poulets bursectomisés traités par la bursine était spécifique de la thyroglobuline.

3e expérience: trente quatre poulets bursectomisés ont survécu et ont pu être testés.

Les poulets bursectomisés ont été traités soit avec de la bursine obtenue par synthèse peptidique, soit avec un peptide-contrôle Trp-Leu-Leu-NH₂. Les embryons bursectomisés ont reçu les produits selon le même protocole que précédemment c'est à dire un lot recevant le sérum physiologique dynamisé, un lot avec la bursine 6CH, un lot avec le pool 15-20 CH de bursine, un lot avec le peptide-contrôle 6CH. Les contrôles non bursectomisés ont reçu soit le solvant dynamisé, soit rien. Tous les lots ont reçu les trois injections de thyroglobuline porcine aux mêmes jours que dans le protocole précédent. Les prélèvements de sang ont été répétés exactement comme précédemment. Pour l'étude des rythmes circadiens, des lots spéciaux de poulets ont été traités mais n'ont pas été immunisés. Les échantillons de sang ont alors été prélevés exactement à 12.00 h et 21.00 h pour l'étude du cycle nyctéméral et toutes les 4 heures pour l'étude du rythme circadien chez les poulets âgés de 12 à 15 semaines. La corticostérone, l'ACTH et la mélatonine ont été dosées dans le plasma. L'activité de la pinéale a été analysée (N-Acetyl Transferase ou NAT et Hydroxy-Indol-O-Methyl Transferase ou HIOMT) par étude de l'activité enzymatique de ces composés. Les hormones et les anticorps ont été dosés comme précédemment. Les résultats ont été comparés statistiquement à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney. La spécificité des anticorps a été évaluée comme précédemment.

Les sept groupes suivants ont été testés: N (normaux sans solvant), N+S (normaux + sérum physiologique dynamisé 15-20 CH), Bx (bursectomisés simples), Bx+S (bursectomisés traités par le sérum physiologique dynamisé), Bx+Pf (bursectomisés traités par le peptide contrôle 6CH), Bx+Bf (bursectomisés traités par la bursine 6CH), Bx+B⁻²⁷ (bursectomisés traités par

le pool de hautes dilutions de bursine 15-20 CH). Comme dans les expériences précédentes, les poulets non bursectomisés présentent une augmentation de la réponse hormonale après la première immunisation qui atteint son maximum 8 jours après la seconde immunisation (ACTH: $235,20 \pm 15,72$ pg/ml; CORT: $9,06 \pm 0,86$ ng/ml; MLT: $25,30 \pm 2,34$ pg/ml) et chute ensuite (ACTH: $37,48 \pm 2,45$ pg/ml; CORT.: $3,68 \pm 0,35$ ng/ml; MLT: $5,81 \pm 0,32$ pg/ml). D'autre part, les poulets bursectomisés traités soit par le sérum physiologique, soit par le peptide contrôle, n'ont montré aucune réponse. Au contraire, les poulets traités par la bursine 6CH ou par le pool 15-20CH ont eu une réponse comparable à celle des animaux entiers (ACTH: $210 \pm 19,85$ pg/ml; CORT.: $8,70 \pm 0,64$ ng/ml; MLT: $25,98 \pm 3,70$ pg/ml). Les mêmes observations ont été faites pour les taux d'anticorps anti-thyroglobuline porcine (exemple log titre IgG: jour 29: bursine hautement diluée: 3.520 ± 0.321 ; sérum physiologique dynamisé: 1.639 ± 0.185). Les rythmes circadiens de la pinéale et de l'axe adrénocorticotrope ont été également étudiés: ces rythmes ont disparu totalement chez les animaux bursectomisés traités par le sérum physiologique ou le peptide contrôle pour la corticostérone ou l'ACTH et à 50% pour la mélatonine. Ces rythmes ont été rétablis par la bursine 6CH ou hautement diluée.

Discussion

Chez les oiseaux, la différenciation des pro-lymphocytes B en lymphocytes B a lieu dans la bourse de Fabricius. Il a été montré que l'incorporation de thymidine tritiée par des splénocytes stimulés par la phytohématagglutinine était inhibée par un facteur provenant des cellules bursiques. Cette substance soluble a été nommée "facteur d'inhibition bursique". Un agent inducteur de faible poids moléculaire, la bursopoïétine, a été extrait de la bourse de poulets. La bursopoïétine aviaire induit sélectivement la transformation des lymphocytes B à partir de leurs précurseurs chez la souris et le poulet . La bursine est un tripeptide (Lysyl-histidyl-glycyl-amide) dérivé de la bursopoïétine. Elle a été localisée par immunohistochimie dans les cellules des épithéliums réticulaires dendritiques et folliculaires de la bourse de Fabricius , dans la moelle osseuse de bovins et d'ovins et dans les cellules épithéliales des canaux biliaires intrahépatiques du foie de bovins. L'ébauche bursique commence son développement dès le 5ème jour d'incubation ; elle est colonisée par des cellules souches d'origine mésodermique du 8ème au 14ème jour d'incubation. Pour cette raison, la bursectomie a été pratiquée au 4ème jour d'incubation pour obtenir des poulets bursoprives complets et permanents ; les injections de bursine ont été faites immédiatement avant et durant la migration des cellules souches au niveau de la bourse de Fabricius (6ème et 9ème jours d'incubation).

Les poulets bursectomisés au stade embryonnaire peuvent produire des immunoglobulines sériques et de surface de classe IgM, IgG et IgA mais sont incapables de produire des anticorps spécifiques, même après immunisation. Nous montrons ici qu'aucun anticorps spécifique (IgM ou IgG) n'est produit chez les animaux bursectomisés après immunisation

par de la Tg porcine. L'administration in ovo (6ème et 9ème jours d'incubation) de bursine, avant et durant la migration des cellules souches dans la Bourse de Fabricius, restaure la réponse humorale spécifique des poulets bursectomisés vis-à-vis de la Tg porcine. La production d'anticorps spécifiques anti-Tg est objectivée par l'absence de réaction croisée avec des anticorps de type IgG dirigés contre diverses protéines, incluant des protéines de poulets comme l'OVA, l'ACT et la MYO. Paradoxalement, la plus forte concentration de bursine est inefficace ; les meilleures réponses sont obtenues avec les plus faibles doses (100 pg, 100 fg ou par les hautes dilutions). Les injections de 100 µg de bursine ne sont pas capables de stimuler l'axe adrénocorticotrope ou d'induire la production d'anticorps anti-Tg spécifiques. En revanche, l'administration beaucoup plus faible de ce tripeptide (en particulier de 100 fg ou 5×10^{-27} g) restaure pleinement les capacités de réponses normales de l'axe adrénocorticotrope et du système immunitaire chez les animaux bursectomisés. Des résultats semblables ont déjà été rapportés : la libération d'anions superoxydes et la phagocytose de polynucléaires neutrophiles peuvent être diminuées de 50 à 80 % par la postine, tétrapeptide actif sur le système immunitaire, à la concentration de 10^{-14} M et de 20 à 30 % à 10^{-18} M. La thymuline à 10^{-11} ng (10^{-20} g) s'est avérée capable de moduler la réponse immunitaire spécifique de souris saines et immunodéprimées mieux que les plus fortes doses. Il a été observé que l'interféron leucocytaire pouvait réguler la réponse immunitaire spécifique chez la souris à 10^{-10} IU. Nous pouvons constater que la bursine hautement diluée à 5×10^{-27} g est encore capable de restaurer les capacités hormonale et immunitaire des poulets bursectomisés. L'effet d'agents pharmacologiques hautement dilués comme la silice a été démontré chez la souris alors même que la solution était diluée jusqu'à 10^{-60} . Il a été montré par résonance magnétique nucléaire (RMN) que la structure des hautes dilutions étaient différentes de celle de solvants non dilués. Ces hautes dilutions, au-delà du nombre d'Avogadro, semblent être capables de transmettre une information spécifique à des organismes vivants comme l'indique l'effet de 5×10^{-27} g de bursine observé chez des poulets bursectomisés.

Conclusion

Dans le modèle étudié, des résultats extrêmement nets, non ambigus et répétables ont été obtenus. En effet, si, comme nous pouvons en émettre l'hypothèse, l'organe ôté (la bourse de Fabricius) a été "remplacé" par une information de même niveau, aucune information parasite n'a perturbé le fonctionnement des hautes dilutions de bursine. A notre connaissance, ce modèle de pharmacologie in vivo démontrant l'activité de hautes dilutions nous permet de faire un pas de plus dans la compréhension de l'Homéopathie.

65 - BASIC RESEARCH ON HIGH DILUTION EFFECTS

Abstract

Basic research on high dilution effects started with homeopathic therapy. So many models have been tested that we have tried to classify them according to the general concept of regulation. Firstly, succussed dilutions must be separated from unsuccussed very low doses from a physical point of view. This leads us to discuss the validity of the controls in high dilution research. Then, following a classification according to regulating effects, one can consider that some research in the field of "homeopathic research" can be relevant to cybernetic regulation and, in some cases, very low dose effects can be described as cybernetic regulatory signals. Hormetic models and application of the Arndt-Schultz law are based on the identity principle and are related to variations of concentration. They are presented and differentiated from the self recovery process which exists as a function of time. By using unsuccussed molecular and succussed non-molecular dilutions, the hormetic model supports a learning process which must be related to informative concepts. Starting from this primary level of informative process and by comparison with the phylogenic evolution of the immune system as an informative system, we can elaborate a progressive information organisation of the high dilution effects. Endogenous molecules have a specific regulatory function while highly diluted exogenous molecules will only be informative in the framework of the similia principle.

Introduction

Studies on the effects of high dilutions started with homeopathic therapy. Without such an example, no scientist could imagine to test such diluted substances that theoretically contain no molecules. It has been proved by therapeutical use that extremely diluted solutions even beyond Avogadro number could have biological effects. This is a very controversial affirmation which has been considered by the scientific community as a scientific error. It looks like an error because nobody is able to explain why and how these high dilutions can work. However, experiments investigating this phenomenon have been performed by various scientists, most of them attempting to prove the effects of homeopathy.

Since many papers have been published, this work does not claim to list exhaustively all published research. The proposed models are so different and the results so various that it is necessary to clarify the subject. Many classifications can be proposed: we prefer trying to classify them without any chronological approach but by ordering them according to their relationship with the general concept of regulation. After describing rapidly the physical properties of such high dilutions, we propose a classification according to cybernetic regulation, hormesis, the Arndt-Schultz law and a new paradigm which implies the communication between living bodies by receiving signifying information.

Physical studies of high dilutions

The physical properties of high dilutions have been studied. A high dilution is a solution of a material (pure chemical or biological substance, vegetal or biological extract etc...) serially diluted with succussion between each dilution in a solvent, classically water or water+alcohol. This is also called potentised dilutions. The physical modifications of the potentised solutions have been tested by NMR by Demangeat *et al* [1, 2]. It seems that the succussed diluted solution presents significant differences compared to the succussed water control allowing the hypothesis of a remaining modification related to the original

molecule. Apart from these two works, no scientific repeatable study has really been performed [3]. Two approaches may be proposed: the structuralist one, derived from the mechanistic paradigm, demonstrating a conservative structure of the original molecule printed in the solvent [4, 5, 6]. The second one is based on the diffusion of an informative carrier from the succussed solution. This information has been transferred by Endler *et al* [7] or Van Wijk *et al* [8] either through glass from a sealed phial, or as an electromagnetic signal by means of an input coil linked to a filter and an amplifier by Endler and Smith [9]. The high dilution signal of histamin transmitted to an isolated guinea-pig heart has been inhibited by a magnetic field [10]. Our personal observations of pharmacological activities of the succussed solvent (compared to the unsuccussed solvent) in some biological models prompt us to think that the succussed solvent is a modified structure avid to trap information from inside or outside the body of the receiver.

We must ask ourselves now whether the true control of a succussed high dilution is the succussed solvent. We will demonstrate in another chapter [11] that the solvent plus a substance X, once diluted and succussed, becomes a new substance X (the potentized substance X) which is different from succussed solvent + succussed substance. This observation is important considering the controls to be used to test pharmacologically succussed remedies, the true control being the unsuccussed remedy or the unsuccussed solvent.

Pharmacological experimentations related to cybernetic regulation.

Firstly, we understand now that the dilution-succussion is a fundamental modality to obtain pharmacologically active high dilutions. We will distinguish this kind of preparation even though they contain still molecules i.e. diluted less than 10C (10^{-20}) from the unsuccussed very low concentrations. We can find in classical research either very low concentrations of pheromons which act at the level of 10^{-16} M [12], or neuropeptides introduced directly into the brain at 10^{-6} pg [13], or kinds of catalytic effects of metal at picomolar concentrations [14] or immunomediators at 10^{-14} M [15] or neuropeptide activity on lymphocytes [16] as examples. No comparison with the effects of succussed high dilutions is available.

The pharmacological effect may be related to the presence of molecules. Some models published on "very low dose effects" are only related to a cybernetic regulation as a signal function. Two kinds of work presented as "very low dose effect" studies for the demonstration of the activity of low succussed dilutions have been published. Bonavida *et al* [17, 18, 19] demonstrates the synergistic activity of a cytotoxic cytokine, Tumor Necrosis factor (TNF), and cytotoxic drugs such as adriamycine or cis-platinum, or microbial toxins. To summarize, they demonstrate the increase of the cytotoxic effects by association of very low doses of TNF (in a range of 6 to 600 picomols when associated with 0.1 to 10 nM of diphtheria toxin). These concentrations are normally inactive. Bellavite *et al* [20, 21] report the reverse effect of a formylpeptide chemotactic substance (fMLP) on various phases of activation of human blood neutrophil granulocytes *in vitro*. The two concentrations giving opposite effects were 1-5 nM (low) and 100-500 nM (high). These two kinds of research are an excellent example of the confusion between cybernetic regulation as a function of a signal-molecule allowing modifications of the regulation (maybe by enhancing the cAMP formation in the cells by using the toxin in the TNF model). We are strictly in the cybernetic information network with a signal effect. In this case, only low potencies are active. The cybernetic regulation requests signals given at molecular level. Moreover, these are two "in vitro" models and no examples of this kind exist by using pharmacologically "in vivo" such *unsuccussed* low concentrations.

The self recovery, or rebound effect.

There exists a phenomenon of inversion of effects as a function of time in the same individual which has received the stressor. We observed that immunosuppressed BALB/c mice by 100mg of cyclophosphamide show a very low lymphoblast transformation test (LTT) induced by mitogenic substances 2 days after the challenge, but an opposite effect is observed 10 days later when the LTT of the treated mice becomes statistically superior to the control mice. Arinaga demonstrates that a single dose of cisplatin in cancer patients stimulates the cytokine production of peripheral blood monocytes [27]. This self-recovery is also called the rebound effect and is the consequence of the immunosuppressive effect. It is a biological phenomenon which exists as *a function of time* after a strong pharmacological or toxic effect as shown in figure 1: the organism presents the opposite manifestations

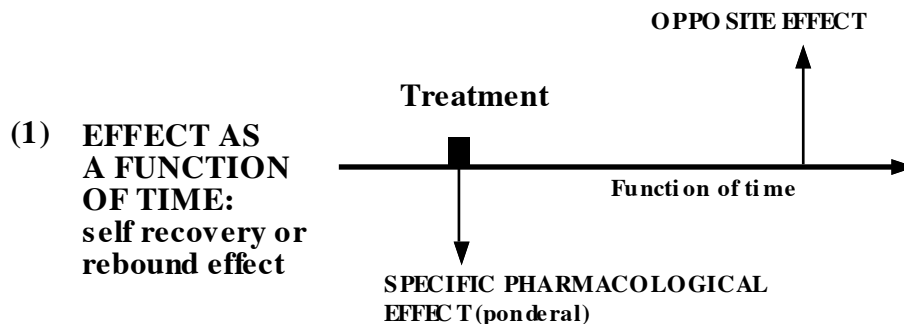


Figure 1: Self recovery or rebound effect

as a dynamic reaction against poisoning. It is not related to a general immunological mechanism (except in an immunosuppressive effect) and has no relationship with the placebo. This self-recovery is the reaction of the living body to aggression and self-recovery uses the appropriate and specific tools to reach a new equilibrium after the aggression. The forces it uses in order to find a new balance are so strong that they go beyond the final equilibrium.

Experimentations in the hormetic model

General principle of hormesis.

The modern notion of hormesis originated with the observations of Southam and Erlich[22] and was developed by Stebbing [23]. Hormesis has no relationship with the similia law which is one of the characteristics of homeopathy. Hormesis is a very well known phenomenon which demonstrates the reverse toxic action of a substance which becomes a stimulating agent at a lower concentration (figure 2).

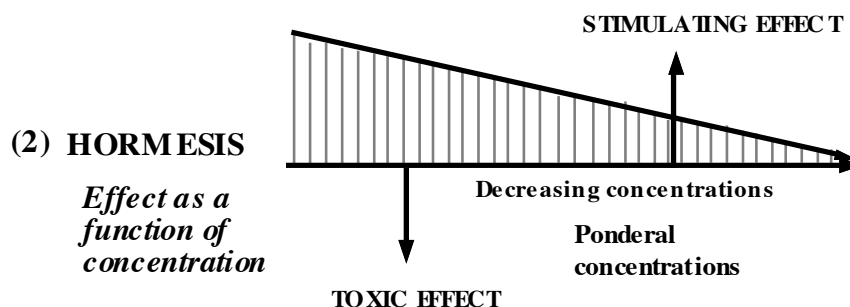


Figure 2 : Hormesis

This was demonstrated with ponderal doses, the reversion of the effect being obtained only by a small decrease of the concentration (10-100 times lower). Models have been created with various poisons and on all possible organisms whatever their level in evolution, from procaryotic cells to plants, from eucaryotic cells to mammals (see the review by Oberbaum *et al*, [24]). This reverse effect was demonstrated even with very low doses by Wagner *et al* [25] who showed that the concentration of 25 µg of vincristine, a cytostatic remedy, inhibited the growth of lymphocytes while 1pg stimulated the cold treated cells.

The Arndt-Schultz law and the generalisation of hormesis.

The demonstration of the reverse effect as a function of concentration is an ancient notion proposed in 1877 by Schultz [26]. Arndt at about the same time wrote that "weak stimuli slightly accelerate the vital activity, middle strong stimuli raise it and very strong ones halt it "[24].

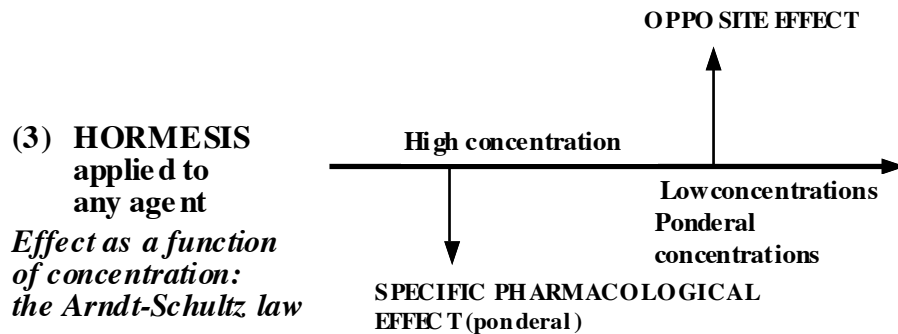


Figure 3: Arndt-Schultz law

We can propose a kind of generalisation which seems to be a general phenomenon whatever the substances (figure 3). For example, high concentrations of caffeine both stimulates and depresses respiratory centers; chemicals, alkaloids, metals etc.. are listed in manuals of Pharmacology with indications of the opposite effects observed as a function of concentration.

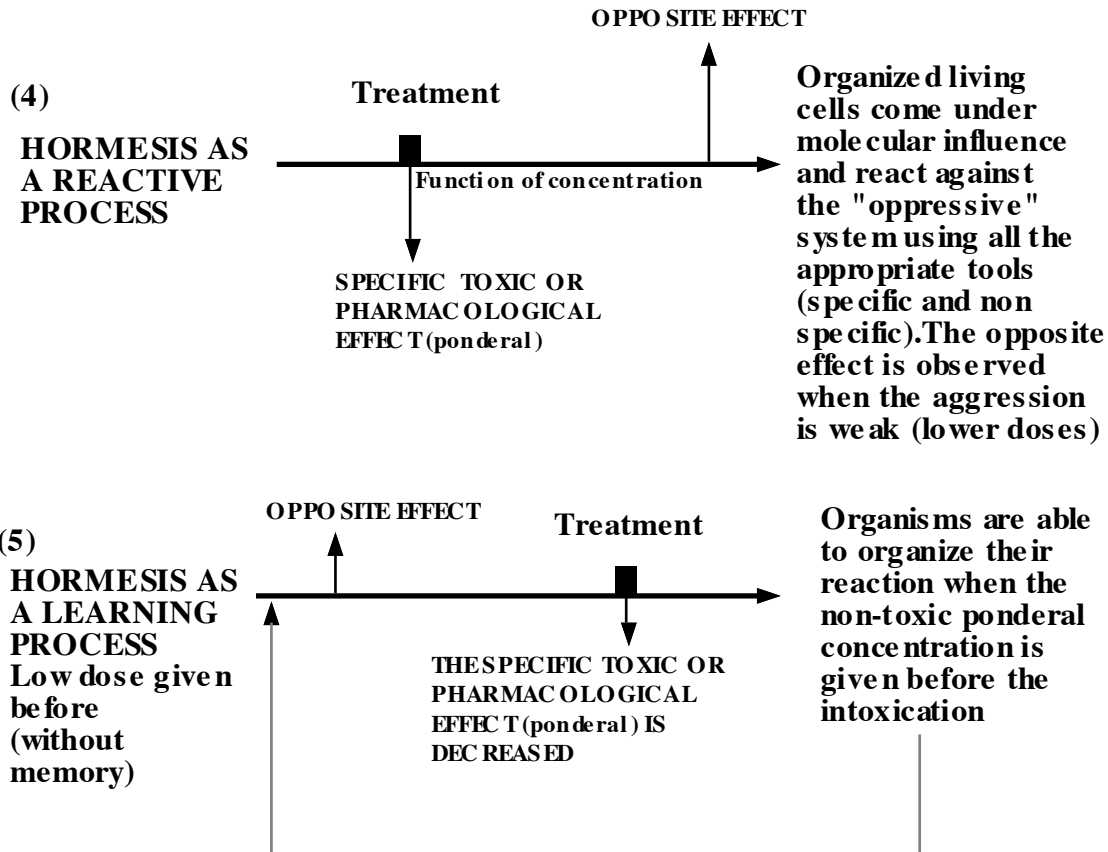
The application of hormesis: the principle of identity.

The administration of low doses of a poison to an organism teaches it how to fight against the same poison. The famous king Mithridate, using daily small doses of various poisons, could not be poisoned and died by a sword-thrust. The protection is strictly given by identity between the pretreatment and the poison and is strictly specific (figure 4 and 5).

Pretreatment by low concentrations of poison have been used in cell models, in various living organisms. Heavy metals have been used, or arsenite, or many other products. Weis *et al* [28] showed that, after cadmium intoxication of fish, fin regeneration occurred more rapidly if a pretreatment with a lower dose of cadmium had been applied. Van Wijk *et al* [29, 30, 31] tried to analyze the general cellular adaptation syndrome by using cellular models. All the events described concern the adaptative process during the cell cycle after toxic (arsenite) treatment related to the action of heat shock proteins. All the mechanisms described are of interest and the action on the cell cycle is very well done. Another recent example is given by Conforti *et al* [32] in an immunological induction of arthritis in rats by injection of Freund adjuvant (*Mycobacterium butyricum* associated to paraffin oil) into the hind paw. Lower doses (10 to 100 times lower) of adjuvant injected intraperitoneally starting 6 days before the arthritogenic injection or 10 days after significantly decreased the arthritic process. The general observation of a

stimulation of life and longevity has been observed after hormetic stimulation by toxic substances[33].

We propose that pretreatment allows a learning process aimed to establish a protection against the "waited danger". Specific appropriate tools are conceived and performed by the living organism in order to fight against the aggression. When the low dose is given after the toxic challenge, it allows an amplification of the organized defence, helping its achievement.



Figures 4 & 5: Hormesis applied to the principle of identity « mithridatization » using molecular concentrations

The principle of identity applied to high dilution effects

The same observations have been made by researchers using succussed high dilutions of the poison itself (figure 6). This may be observed either with pretreatment or after poisoning: in the first case, the living organism is, as before, in the situation of a learning process; in the second case, the defence is increased by an addition of information. Succussed high dilutions are supposed to be an informing structure. Examples of protection by succussed high dilutions of heavy metal are given [34, 35] by using 10^{-30} or 10^{-40} M of mercury chloride. Taddei *et al* [36] study the effect of high dilutions of different teratogenic substances administered before and after the teratogenic challenge. The results demonstrate the specificity of the principle of identity as the best results preventing caffeine teratogenic effects were obtained with coffea; however the adenine did not protect against the adenine itself.

Doutremepuich *et al* [37, 38] have shown in vivo and in vitro that high dilutions of aspirin had a thrombogenic effect whereas classical ponderal doses have an antithrombogenic

effect. The same principle of experimentation is presented by Pongratz on plants [39] by using silver nitrate to stimulate the growth of wheat.

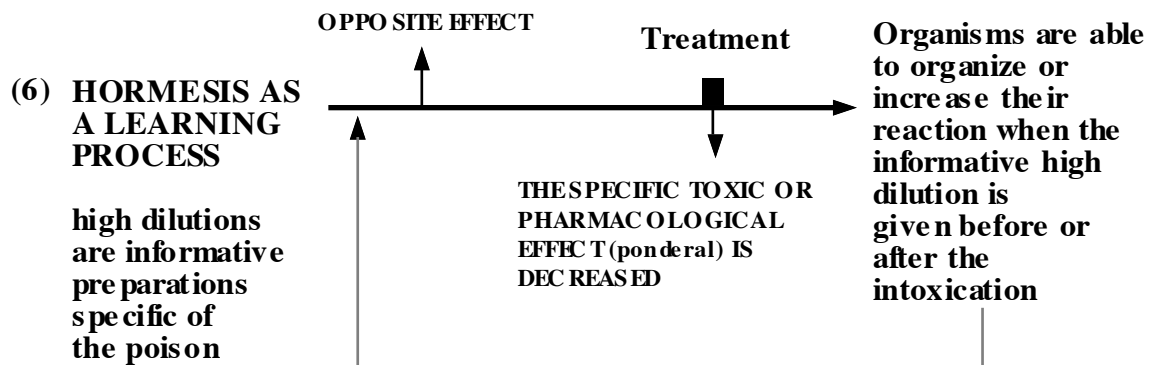
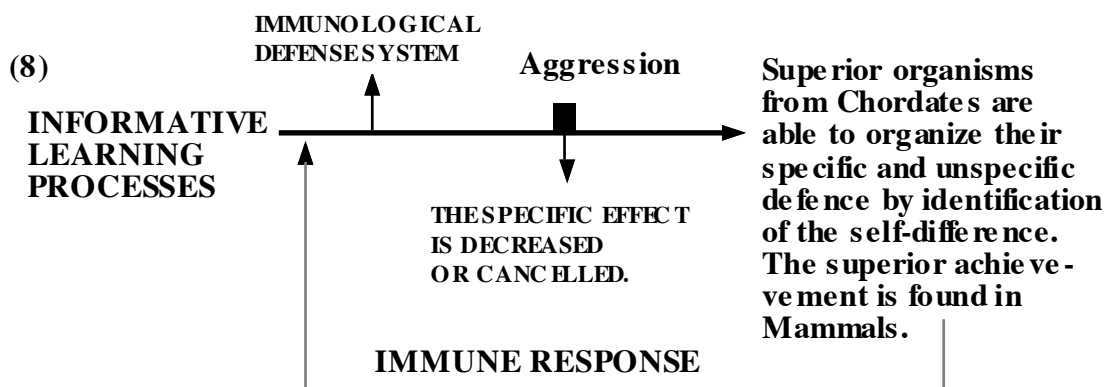
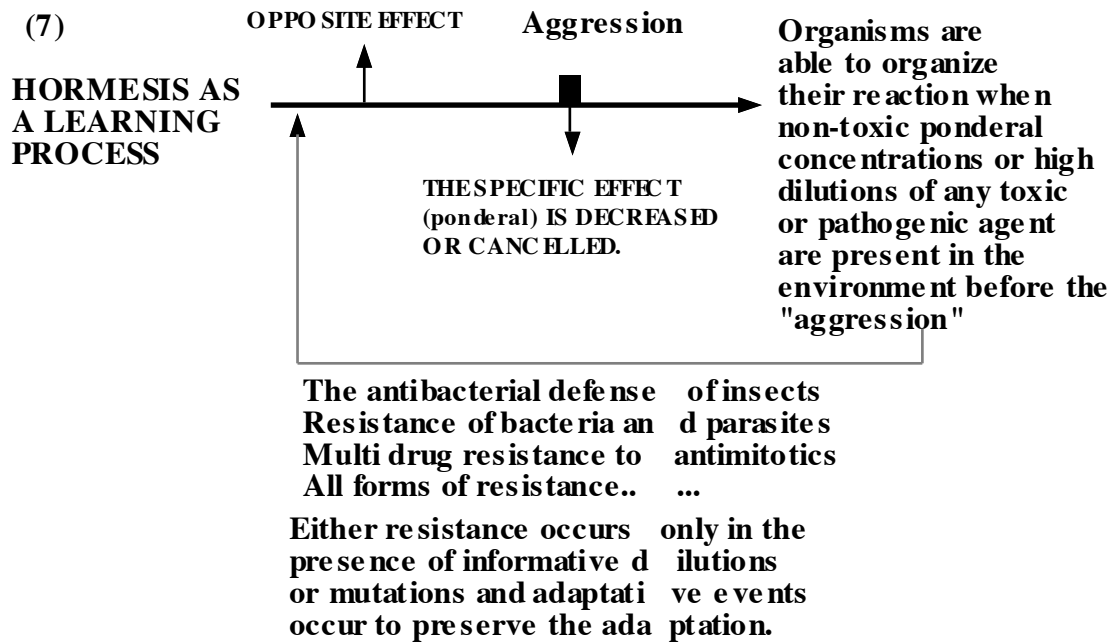


Figure 6: Principle of identity using high dilution of the poison in a warning process.

From the hormetic learning process to high level informative learning processes: model of the immune system phylogenesis.

All forms of resistance seem to start with hormesis, this kind of primitive learning process which functions in all living organisms, from procaryotic cells to the most achieved mammals as Hominidies. We can propose that the resistance of bacteria to antibiotics, the resistance of parasites, the resistance of malignant cells to antimetabolic substances (multi drug resistance) could originate in an hormetic model, a real learning process depending on the informative recognition of these poisons. The "memory" could be either a permanent presence of informative structures in water, for instance, and no true memory would exist or an induction of genetic mutations which would preserve the momentaneous adaptation. This kind of evolution does not belong to strict darwinism.

Starting from the hormetic model as a general law of defence of living organisms, it is interesting to analyse the evolution of the immune system which represents the achieved and specialized protective organisation of living organisms against pathogenic aggressions. The first organisation which appeared and which is preserved in the most ancient evolutionary branch of arthropods represented by insects belongs to the hormetic model (figure 7) [40]. The first observation of Metalnikoff [41] in 1920 demonstrated that caterpillars infected by bacteria were protected if they had received just before infection a small injection of the same bacteria. No memory was observed. The defense was non-specific. We now know that anti-bacterial peptides are induced by the first contact. No true immunological memory occurs (the true memory-lymphocytes only start with Chordates apparition when true lymphocytes with recognizing molecules appeared).



Figures 7 & 8: the principle of identity applied to defence systems

It is interesting to compare the immune defence of insects to the immune defence of mammals (figure 8). Mammals possess a recognizing structure allowing identification of the self represented by the Major Histocompatibility Complex (MHC). The receptors of thymic lymphocytes are able to identify the "self difference": this phenomenon describes the fact that as long as T cell receptor is faced with a self structure alone such as MHC associated with a self antigenic peptide, the lymphocyte remain neutral. The moment it identifies a difference i.e. the presence of an external antigenic peptide different from the self associated to the MHC, the immune system is activated.

If we compare these two extreme systems of defence, the archaic one as hormesis with a very simple learning process, no memory, and the achieved one, analysing the self, recognizing the "difference", with a strong physical memory, we can identify the evolution of organization structures able to perceive and treat information." According to the Bateson's definition, information is "a difference which makes a difference" [41].

Experimental models using high dilutions of endogenous molecules.

Following the model of evolution in the informative systems allowing the preservation of the species, we can now evoke other informative models using high dilutions belonging either to the self such as endogenous molecules, or not belonging to the self as exogenous molecules. It is easy now to understand that a framework for understanding is necessary in order to observe an "effect" of this information. Many experimental models have been carried out with endogenous molecules, most of them relevant to the immune system. Descriptions of an immunomodulatory activity of succussed dilutions of bursin or thymulin are described in this book [43, 44, 45, 46]; highly diluted histamin even placed in sealed vials or the highly diluted antigen itself was administered in isolated hearts of guinea pigs immunized with ovalbumin induced significant coronary flow variations [47, 48, 49]. Thyroxine was administered in highly diluted succussed solution (10^{-30}) to frogs at the end of the metamorphosis. Significant modifications of the motility were observed by Endler *et al* [40, 51]. In these models, high dilutions bring information of endogenous molecules which are automatically recognized by the living organism (whole body or organ). The effects of this endogenous molecule information belong to various mechanisms according to the nature and the level of information and the state of the receiver. A dilution-dependent effect characterizes a high level of information.

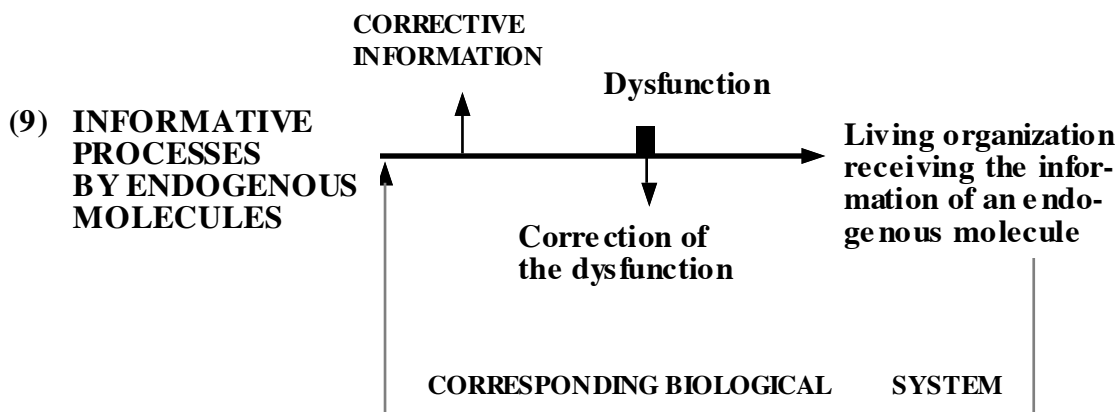


Figure 9: Effect of high dilutions of endogenous molecules

Experimental models using high dilutions of exogenous molecules.

These models are based on the similia principle. Experimental models of this type are rare: they require the similarity between the symptoms of the remedy and the pathology as in the Oberbaum model [52, 53]. Results could be compared to the therapeutic effect in homeopathic therapies. The information of the remedy is able to modify the subject itself by switching to a "new" normal state [11]. In these models, we only use the image of the remedy's symptoms. We need neither identity between poison and high dilution of the same poison nor pretreatment as in hormesis. These models clearly belong to a different approach which relies on signifying communication at the level of the living body [11]. This is exactly what we call the homeopathic model.

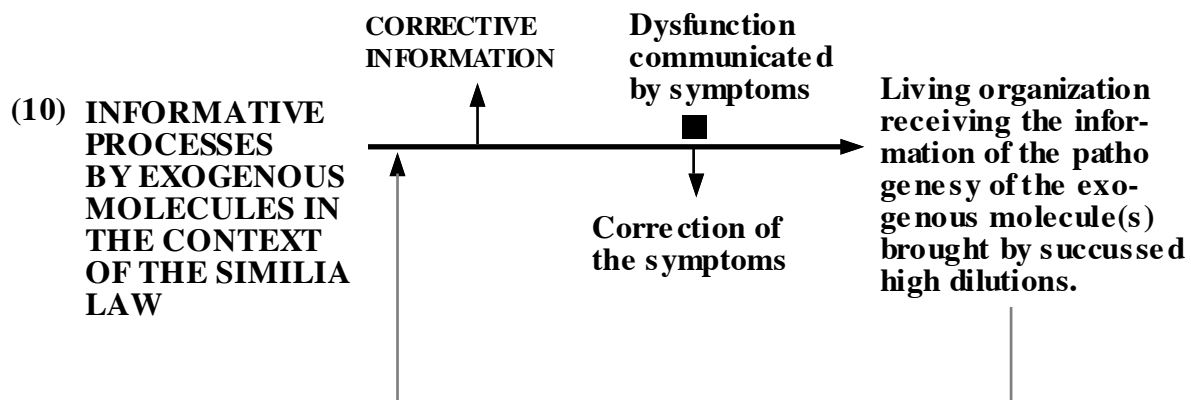


Figure 10: Informative process in the similia law

Conclusion.

Basic research on high dilution effects leads us to consider many possibilities of regulatory mechanisms because a succussed high dilution is the carrier of information corresponding to the original molecule. These regulation modalities are specific to living organisms able to receive and treat information. As we demonstrated in this chapter, the hierarchy of these processes begins with the mechanistic cybernetic regulation using signal-molecules to reach very sophisticated informative modalities. The particularity of this hierarchy is a non-analytic model, different from the fractal model: we have established an integrative hierarchy in which each level is included in the following superior level. Moreover, this information is more and more significant for the body from the first to the last step, demonstrating that the more complex the biological system, the more specific and more significant is the information. We started from the molecular signal in cybernetics and reached the image in the similia principle.

References

- [1] J.L.Demangeat, C.Demangeat, P.Gries, B.Poitevin, A.Constantinesco, "Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de silice/lactose", *J.Med.Nucl.Biophys*, 16, 2, pp 135-145, 1992.
- [2] J.L.Demangeat, P.Gries, B.Poitevin, "Modification of 4 MHz N.M.R. water proton relaxation times in very high diluted aqueous solutions", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, in press.
- [3] J.Schulte, P.C.Endler, "Outline of experimental physical methods to investigate specific structures of ultra high diluted solvents", pp 99-104, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [4] J.Schulte, "Conservation of structures in aqueous ultra high dilutions", pp 105-115, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [5] E. Del Giudice, "Is the memory of water a physical impossibility", pp 117-119, pp 5-19, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [6] G.S.Agnastostatos, "Small water clusters (clathrates) in the preparation process of homeopathy", pp 121-128, pp 5-19, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [7] P.C.Endler, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, "Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regard to homeopathic toxicology", *Vet.Human Tox.*, 37, pp 259-260, 1995.

- [8] R.Van Wijk and F.A.C.Wiegant, "Physiological effects of homeopathic medicines in closed phials; a critical evaluation", pp 81-95, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [9] P.C.Endler, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, in press.
- [10] L.Hadji, B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.
- [11] M.Bastide, A.Lagache, "A new paradigm applied to high dilution effects on the living body", see the corresponding chapter in this book.
- [12] O.Andersen, K.B.Doving, "Gonadotropin releasing hormone, a novel olfactory stimulant in fish", *Neuroreport*, 2, pp 458-460, 1991.
- [13] S.Pavel, D.Psatta, R.Goldstein, "Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain", *Brain Res. Bull.*, 2, pp 251-254, 1977.
- [14] J.Markovac, G.W.Goldstein "Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C", *Nature*, 334, pp 71-73, 1988.
- [15] J. Leung-Tack, J.Martinez, J.L.Sansot, Y.Manuel, A.Coll, "Inhibition of phagocyte functions by a synthetic peptide lys-pro-pro-arg (postin)", *Protides Biol.Fluids Proc.Colloq.*, 34, pp 205-208, 1986.
- [16] F.Boudard, M.Bastide, "Inhibition of mouse T-cell proliferation by CGRP and VIP: effects of these neuropeptides on IL-2 production and cAMP synthesis", *J.Neurosc.Res.*, 29, pp 29-41, 1991.
- [17] T.Tsuchitani, J.Zigelboim, J.Berek, B.Bonavida, "Potentiation of cytotoxicity against human ovarian cell-lines with combinations of subtoxic concentrations of tumor necrosis factor and adriamycin or cisplatinum", *J.Cell.Pharmacol.*, 2, pp 1-11, 1991.
- [18] H.Morimoto, J.S.Safrit, B.Bonavida, "Synergistic effect of tumor necrosis factor and diphtheria toxin-mediated cytotoxicity in sensitive and resistant human ovarian tumor cell lines", *J.Immunol*, 147, pp 2609-2616, 1991.
- [19] J.T.Safrit, B.Bonavida, "Hierarchy of in vitro sensitivity and resistance of tumor cells to cytotoxic effector cells, cytokines, drugs and toxins", *Cancer Immunol. Immunother.*, 8 pages, Springer-Verlag Publisher, Heidelberg, 1992.
- [20] P.Bellavite, S.Chirumbolo, G.Lippi, G.Andrioli, L.Bonazzi, L.Ferro, "Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils", *Cell.Biochem.Funct*, 11, pp 231-239, 1993.
- [21] P.Bellavite, S.Chirumbolo, C.Santonastaso, D.Biasi, S.Lussignoli, G.Andrioli, "Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, in press.
- [22] C.M.Southam, J.Erich, "Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture", *Phytopathology*, 33, pp 515-524, 1948.
- [23] A.R.D.Stebbing, "Hormesis- Stimulation of colony growth in *Campanularia flexuosa*, (hydrozoa) by copper, cadmium and other toxicants", *Aquatic Tox.*, 1, pp 227-238, 1981.
- [24] M.Oberbaum, J.Cambar, "Hormesis: dose-dependent reverse effects of low and very low doses", pp 5-18, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [25] H.Wagner, B.Kreher, K.Jurcic, "In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico- and femtogram quantities of cytostatic agents", *Arzneim.Forsch./Drug Res.*, 38, pp 273-275, 1988.
- [26] H.Schultz, "Uber die theorie der arzneimittelwirkung", *Virchows Archiv*, 108, pp 423-434, 1877.

- [27] S.Arinaga, M.Adashi, N.Karimine, H.Inoue, T.Asoh, H.Ueo, T.Akiyoshi, "Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity following a single dose of cisplatin in cancer patients", *Int.J.Immunopharmac.*, 16, pp 519-524, 1994.
- [28] P.Weis, J.S.Weis, "Cadmium acclimation and hormesis in *Fundulus heteroclitus* during fin regeneration", *Environ.Res.*, 39, pp 356-363, 1986.
- [29] R.van Wijk, H.Ooms, F.A.C. Wiegant, J.E.M.Souren, J.H.Ovelgönne, J.M.van Aken, A.W.J.M.Bol, "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homeopathic similia law", *Environ.Manag. Health*, 5, pp13-25, 1994.
- [30] R.Van Wijk, M.Welters, J.A.Souren, H.Ovelgonne, F.A.Wiegant. "Serum-stimulated cell cycle progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite", *J.Cell.Physiology*, 155, pp 265-272, 1993.
- [31] R.van Wijk, F.A.C. Wiegant, in *Cultured mammalian cells in homeopathy research- the similia principle in self recovery*, University Utrecht Publisher, 1994.
- [32] A.Conforti, S.Lussignoli, S.Bertrani, R.Ortolani, G.Verlato, P.Bellavite, "Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats", *Int.J.Immunopathol.Immunopharmacol.*, 8, pp 113-121, 1995.
- [33] P.J.Neafsey, "Longevity hormesis, a review", *Mechanims Ageing Develop*, 54, pp 1-13, 1990.
- [34] J.C.Cal, F.Larue, J.Guillemain, J.Cambar, "Chronobiological approach of protective effects of *Mercurius corrosivus* against mercury-induced nephrotoxicity", *Ann. Rev. Chronopharmacol.*, 3, pp 99 102, 1986.
- [35] A.Delbancut, "Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales", *Thèse Université Bordeaux II, France*, Juillet 1994.
- [36] C. Taddei Ferreti and A Cotugno, "Treatment of the teratogenicity induced in mice by caffeine or adenine", *Progr.Biochem.Biotechnol.*, 3, pp.in press, 1995.
- [37] C.Doutremepuich, O. De Seze, D.Le Roy, M.C.Lalanne, M.C.Anne, "Aspirin at very ultra low dosage in healthy volunteers effects on bleeding time, platelet aggregation and coagulation", *Haemostasis*, 20, pp 99-105, 1990.
- [38] C.Doutremepuich, O.Aguejoug, D.Pintigny, M.N.Sertillanges and O. De Seze, "Thrombogenic properties of ultra-low-doses of acetylsalicylic acid in a vessel model of laser-induced thrombus formation", *Thrombosis Reseach*, 76, pp 225-229, 1994.
- [39] W.Pongratz and P.C.Endler, " Reappraisal of a classical botanical experiment in ultra high dilution research. Energetic coupling in a wheat model", pp 19-26, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [40] J.A.Hoffman, J.L.Dimarc, P.Bulet, "Les peptides antibactériens inductibles des insectes", *Med.Sci.*, 8, pp 432-439, 1992.
- [41] S.Metalnikoff, "Immunité naturelle ou acquise des chenilles de *Galleria mellonella*", *C.R.Soc.Biol.*, 83, pp 278-280, 1920.
- [42] G.Bateson, *Steps to an ecology of mind*, Chandler Publisher, New-York, 1972.
- [43] M.Bastide, F.Boudard. High dilutions as a tool of immunomodulation. In: Taddei C and Marotta P, Editors. High dilution effects on cells and integrated systems. Singapore, New Jersey, London: World scientific Publishers; 1998; p. 165-175.
- [44] M.Bastide, "Immunological examples on ultra high dilution research", pp 27-33, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [45] M.Bastide, M.Doucet-Jaboeuf, V.Daurat, " Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers", *Immunol. Today*, 6, pp 234-235, 1985.
- [46] B.J.Youbicier-Simo, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. "Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on

- adrenocorticotrophic and immune response of chickens", *Int.J.Immunotherapy*, 9, pp 169-180, 1993.
- [47] L.Hadji, B.Arnoux, J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field", *FASEB J.*, 5, pp 1583, 1991.
- [48] J.Benveniste, B.Arnoux and L.Hadji, " Highly dilute antigen increases coronary flow of isolated heart from immunized guinea-pigs", *FASEB* n° 3900, 1992.
- [49] M.H.Litime, J.Afssa and J.Benveniste,"Antigen signalling at high dilution", *FASEB*, n° 3488, 1992.
- [50] P.C.Endler, W.Pongratz, R.Van Wijk, F.A.C.Wiegant, K.Waltl, M.Gehrer, H.Hilgers, "A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia", pp 39-68, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [51] P.C.Endler, Corresponding chapter in this book.
- [52] M.Oberbaum, R.Markovits, Z.Weisman, A.Kalinkevits, Z.Bentwich," Wound healing by Homeopathic Silica Dilutions in Mice", *Harefuah*, 123, pp 79-82, 1992.
- [53] M.Oberbaum, see the corresponding chapter in this book.

66 - HIGH DILUTION AS A TOOL OF IMMUNOMODULATION

Abstract: The novel concept of immunomodulation proposed herein does not involve a new molecule or extract but rather a new approach to the use of conventional substances to modulate the immune response. The families of molecules we studied have different kinds of activity: thymic hormones which induce T lymphocyte maturation, bursin which participates to B lymphocyte maturation and cytokines which take part in cellular interactions. Our investigations were carried out with thymulin and natural mouse interferon or bursin; we sometimes tested other thymic hormones or interleukin 2. To transmit this information, we studied the effect of a series of highly diluted test substances according to the homeopathic procedure. Our results indicate that serial dilutions have immunomodulatory activity. Furthermore, the activity is specific and the higher the dilution, the greater the capacity of the test substance to transmit its information to the target cell or organism as shown in bursectomized chickens receiving highly diluted bursin. We suggest that the regulation of biological systems involves the notion of "information" rather than the quantity of molecules it receives. Therefore, it is possible that besides the regulatory mechanisms in living organisms reacting in response to hormones or cytokines and obeying the laws of classical pharmacokinetics, other mechanisms reacting in response to "information" might exist. These regulatory effects could be expressed at another level than those of the classical effector mechanisms of the cells.

Introduction

Immunopharmacologists are studying molecules able to modulate the immune system in the context of the modern pathologies including immunodepressive syndroms. These substances are intended either to improve the anti-infectious and anti-tumoral defence mechanisms or to prevent or treat autoimmune diseases. Various compounds of chemical or biological origin, termed immunomodulators, have been studied by classical pharmacological methods which are based on the toxicological and pharmacokinetic data of the test compounds. Since the effect of these drugs is a function of their half-life and serum level, they have to be used at particularly high doses to attain high

blood levels and tissue concentrations. The case of the cytokine interferon or interleukin 2 exemplifies this point. These substances are used in human therapy at doses equivalent to several million units. As expected, such a treatment is associated with severe side effects. Administration of such high doses is also in contradiction with the fact that these cytokines are secreted in a microenvironment and act according to a paracrine mechanism. The novel concept of immunomodulation proposed herein does not involve a new molecule or extract but rather a new approach to the use of conventional substances to modulate the immune response. Given the fact that the immune system is subjected to a multiplicity of interwoven regulatory mechanisms characteristic of systemic organization, we suggest that the regulation of biological systems involves the notion of "information" rather than the quantity of molecules it receives. Indeed, the immune response is under the control of the idiotypic network, which is a reservoir of information on antigenic structures. Therefore, it is possible that besides the regulatory mechanisms in living organisms reacting in response to hormones or cytokines and obeying the laws of classical pharmacokinetics, other mechanisms reacting in response to "information" might exist. These regulatory effects could be expressed at another level than those of the classical effector mechanisms of the cells[1].

Like in Homeopathy which can be considered as a model of "informative regulation" transmitted by the succussed dilutions, we decided to use serially homeopathic diluted solutions of endogenous molecules active on the immune system. To transmit this information, we studied the effect of a series of highly diluted test substances. Our results indicate that serial dilutions have immunomodulatory activity. Furthermore, the activity is specific and the higher the dilution, the greater the capacity of the test substance to transmit its information to the target cell or organism. The families of molecules we studied have two different kinds of activity: thymic hormones which induce T lymphocyte maturation, bursin which participates to B lymphocyte maturation and cytokines which take part in cellular interactions.

Immunomodulatory products tested

The molecules studied belonged to endogenous molecules. As such, they were genetically "recognized" by the organism whatever their administration, molecular or non molecular: as the immunomodulating agents were prepared according to the homeopathic process, the "high dilutions" may be diluted in such a way that the molarity was less than 1 molecule / liter and the solution employed did not contain theoretically any molecule.

We have tested molecules isolated from the immune system: thymic hormones which induce intra or extra-thymic maturation of the T lymphocytes in human or mammals, bursin which participates to B lymphocyte maturation in the bursa of Fabricius of aves [2] and cytokines which take part in cellular interactions. Although most of our investigations were carried out with thymulin [3] and natural mouse $\alpha\beta$ interferon which contained $\beta 2$ interferon identified now as interleukin 6, we sometimes tested other thymic hormones (thymosin and thymopoietin), interleukin 2 (IL-2) and tuftsin, a tetrapeptide released from probursin [2]. Investigating the activity of such different kinds of molecules, we were able to verify the specificity of the information they transmitted.

The immunomodulating agents were prepared as follows: the mother solutions (1mg/ml) were prepared in distilled water. Next, successive 100-fold dilutions vortexed 30 s or succussed vertically on a special machine for 2 minutes were carried out using an alcohol-water-glycerine solvent that had been filtered through a 0.45- μ m Sartorius membrane or distilled water; the dilutions used for injections or in "in vitro" tests were prepared in sterile 0.15 M NaCl. The following solutions were prepared: thymulin (Serva, Le

Perray en Yvelines, France) at 10^{-x} mg/ml (where $x=5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 23$); thymopoietin II (Serva) at 10^{-x} mg/ml (where $x=9, 15, 19, 23$); thymosin 5 (kindly supplied by Hoffman-LaRoche) at 10^{-x} mg/ml (where $x=9, 15, 19, 23$); tuftsin (Serva) at 10^{-x} mg/ml (where $x=9, 19$); natural murine $\alpha\beta$ interferon, 2×10^7 IU/ mg of protein (kindly provided by Dr.Michael G.Tovey (Paris) or Interchim, Montluçon France) at 10 IU/ml in 0.15M NaCl and 10^{-9} IU /ml; natural semi-purified human IL2, 330 IU/mg of protein (kindly provided by D Fradelizi, Paris) at 10 IU/ml and 10^{-9} IU/ml; bursin at 100 μ g, 100fg, or a pool 10^{-30} - 10^{-40} M. Aliquots of all test solutions were stored at -20°C or 4°C until use and vortexed or succussed again before experimentation. The control mice or cultured macrophages received unsuccussed solvent and control chicken embryos received the solvent diluted in the same manner as the test substances .

Immunomodulation experimentation in mice

Classical immunopharmacological ex vivo models were used to evaluate the effect of the diluted immunomodulators. The specific humoral immune response was studied by the Jerne plaque forming cell technique (PFC) on Swiss (OF1) or New Zealand Black (NZB) mice challenged with sheep red blood cells (SRBC). The specific cellular immune response of C57BL/6 or NZB mice against P 815 mastocytoma cells or EL4 cells, respectively, was evaluated using the ^{51}Cr -release technique after in vivo immunization. The non-specific natural killer response of C57BL/6 mice against YAC-1 cells was also evaluated using the ^{51}Cr -release technique. The in vitro techniques used were the lymphocyte transformation test (LTT) and chemiluminescence evaluation of adherent peritoneal cells from BALB/c mice.

Ex vivo pharmacological studies in healthy mice

Effect of thymulin: Swiss mice pretreated with 10^{-9} , 10^{-15} , 10^{-19} or 10^{-23} mg/ml of thymulin showed a significantly depressed specific humoral immune response to SRBC [4, 5, 6, 7, 8]. All control mice received the unsuccussed solvent intraperitoneally under the same conditions as the test mice (four injections 0.2 ml i.p.). We studied the effect of pretreatment of different groups of C57BL/6 mice treated at days -15, -13, -11 and -8 before sacrifice with 0.2 ml of thymulin solutions ranging from 10^{-5} mg/ml to 10^{-19} mg /ml ; we observed a significantly depressed specific cellular immune response with the highest dilutions as shown in Figure 1 [6, 7, 9]. The concentration of 10^{-19} mg/ml showed a reproducible effect (Table I). In other experiments, thymulin significantly stimulated the NK response ($P < 0.001$)[1, 9].

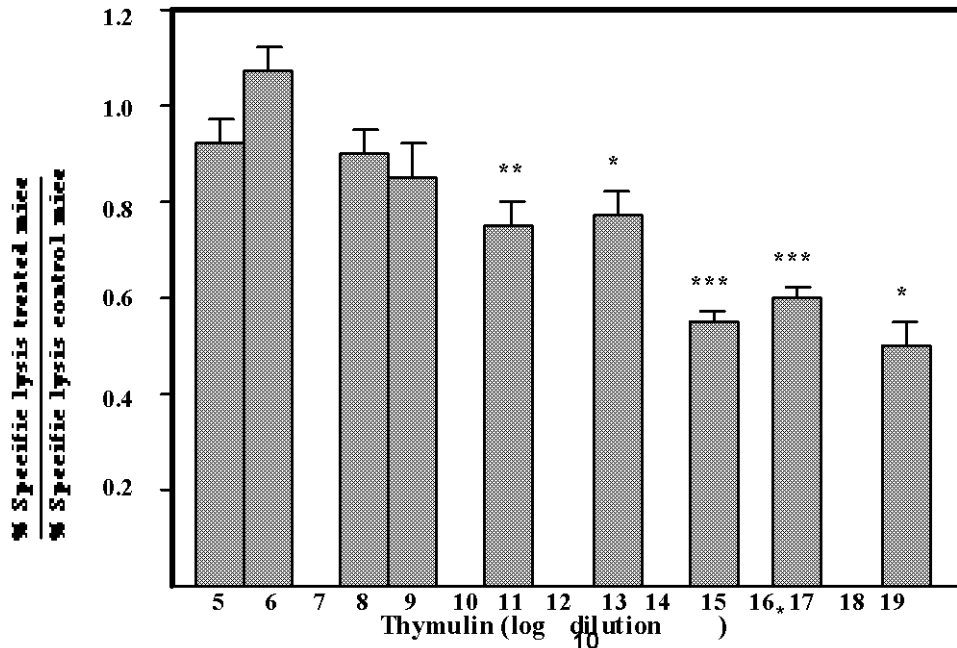


Fig. 1. Allopecific cellular immune response of mice treated with different concentrations of thymulin
 Effector cells/target cells = 200. Newman-Keuls Multiple Comparison Test.
 * P < 0.05 ** P < 0.025 *** P < 0.001

Effect of other thymic hormones: the immunopharmacological effects observed in healthy mice treated with thymic hormones show that they did not affect the synchronizers. We studied thymosin 5 at doses of 10^{-9} and 10^{-19} mg/ml for two years and thymopoietin II peptide 29-41 at the doses of 10^{-9} , 10^{-15} , 10^{-19} and 10^{-23} mg/ml for one year. In both cases, we observed a decrease in PFC of treated mice compared with the control mice in June and an increase in PFC during the cold season (November-December). These seasonal variations were observed over the period of two consecutive years in Swiss mice treated with thymosin 5 and over the period of one year in thymopoietin-II treated mice. The period of the physiological circannual rhythms was not changed but the amplitude was increased [4, 5, 10].

Table I. Specific humoral immune response of Swiss OF1 mice treated with very low doses of natural mouse IFN

| IFN / injection^a | Exp.I | Exp.II | Exp.III | Exp.IV |
|------------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 0 | 55±5^b | 209±23 | 167±13 | 11±2 |
| 2 IU | 140±39 P<0.05^c | 328±32 P<0.01 | 193±24 | 17±4 |
| 2x10⁻¹⁰ IU | 164±16 P<0.05 | 353±14 P<0.01 | 256±25 P<0.05 | 58±8 P<0.001 |

^a Mice were treated with 4 inj.i.p. 0.2ml.

^b Number of PFC/10⁶ cells ± s.e.m

^c Statistical significance (Newman-Keuls Multiple Comparison Test).

Effect of leucocyta ry interferon : we also studied the effect of pretreatment with natural murine $\alpha\beta$ interferon (including β 2 interferon identified actually as interleukin 6) on the specific humoral response of Swiss (OF1) mice by evaluating plaque forming cells (PFC). The mice received four injections of either 2 IU or 2 x 10⁻¹⁰ IU before challenge with SRBC. The lowest concentration significantly increased the specific humoral immune response in the four experiments as shown in Table I [4, 8, 10]. We evaluated the effect of the same dilutions of interferon on the specific cellular secondary response in C57BL/6 mice immunized with P 815 cells; the mice who had received a dose of 16 x 10⁻¹⁰ IU interferon before and after the first injection of P 815 cells showed an increase (P < 0.001) in the cellular response [1, 9, 11]. The non-specific natural killer (NK) cellular response to YAC-1 cells was tested in C57BL/6 mice treated with leucocyta ry interferon. The results showed the effect of interferon at 2 IU and 2 x 10⁻¹⁰ IU/injection [1, 9, 11].

Effect of IL-2: we also studied the effect of IL-2 on cellular and humoral immune responses of mice using doses of 2 IU et 2 x 10⁻¹⁰/injection[1, 8]. Using the same treatment protocole as for the C57BL/6 mice to evaluate the cellular immune response (pretreatment during three weeks before and after the two immunizations with P815 cells and treatment during the last day before the test), we obtained a significant stimulation of the cytotoxicity test in treated mice compared with the control mice. Concerning the humoral immune response, we obtained different results according to the treatment and immunization schedule (1, 8). We did not observe any effect when the mice were pretreated before SRBC immunization; if the animals were treated before and after the immunization, we observed a significant increase in PFC (primary response). If the treatment was performed after two immunizations (secondary response), we observed a significant suppression of the response. These results can be explained by the fact that modulation of the immune response by IL-2 is dependent on T-lymphocyte activation.

In vitro studies in healthy mice

Mouse peritoneal macrophages from female BALB/c mice aged 4 to 12 weeks were incubated with natural murine $\alpha\beta$ interferon at 1.6 IU and 1.6×10^{-10} IU/ml. The production of reactive oxygen intermediates was evaluated by the chemiluminescence test. The treatment was able to modulate the PMA-induced chemiluminescence of macrophages. The two concentrations tested caused a decrease in the chemiluminescence of adherent cells from mice aged 4 to 5 and 8 to 12 weeks and an increase in the chemiluminescence of adherent cells from mice aged 6 weeks [12].

Experimental ex vivo studies in immunocompromised mice

NZB mice whose thymus undergoes degeneration and who show a decrease in the thymulin secretion at the age of four weeks were chosen for the study. Female NZB mice aged 6 weeks were treated with 10^{-9} , 10^{-15} , 10^{-19} and 10^{-23} mg/ml of thymulin or with 2 IU and 2×10^{-10} IU/mouse of natural interferon. All four dilutions of thymulin significantly stimulated the specific humoral immune response. The cellular immune response was evaluated after treatment with 10^{-9} and 10^{-19} mg/ml of the hormone; the lowest concentration of thymulin significantly stimulated the cellular response against EL4 cells [1, 4, 9]. When the NZB mice were treated with interferon, we obtained a significant decrease in the cellular immune response. We always observed an opposite effect when we compared the results obtained in healthy mice with those obtained in immunocompromised mice. In addition, a crude extract of thymus at 10^{-9} , 10^{-15} , 10^{-19} and 10^{-23} mg/ml also showed opposite effects on the immune response when administered in healthy and NZB mice [1, 4, 9]. We also tested ex vivo the mitogenic response to ConA and PHA of lymphocytes from NZB mice treated with thymulin; these mice are high responders to these mitogens as we verified in control mice. The female NZB mice treated with 10^{-15} mg/ml thymulin showed a significant decrease in lymphocyte stimulation [4]. Taken together, we conclude that treatment with very low doses of thymulin caused an improvement in the immune response of NZB mice. However, these results have to be considered very carefully since unpublished results of thymulin-treated MRL mice showed an aggravation of their autoimmune pathology.

Effect of in ovo administration of high dilutions of bursin in bursectomized chickens

We also tested the effect of bursin on the humoral immune response of bursectomized chickens [13]. Chick embryos were surgically bursectomized at 80h of incubation and then given saline or bursin in ovo, a tripeptide isolated from the bursa of Fabricius, at days 6 and 9. Four groups of chickens were tested: one untreated sham-operated control group (N); one saline treated bursectomized group (BX+S); one 100 fg bursin treated group (BX+fg); one 10^{-27} g bursin treated group (BX+ 10^{-27}). The 10^{-27} g bursin solution was prepared by 1/100 serial dilutions according to the homeopathic preparations. The four groups were repeatedly immunized with porcine thyroglobulin (Tg) at days 21, 30, 39 after hatching. Plasma corticosterone levels and serum titers antibodies against thyroglobulin were evaluated on days 20, 29, 38 and 47 after hatching. The immunized N group had high concentrations of corticosterone and ACTH on day 38 but not the bursectomized BX+S group. This level was completely restored in the two treated groups. Specific antibodies to Tg remained at very low background in the BX+S group in spite of repeated stimulations, whereas N group produced a strong specific antibody response. In ovo administration of very low doses of bursin (100 fg and 10^{-27} g) led to high antibody production [13]. These results were repeated in an other experiment including a randomized tripeptide control (Trp-Leu-Leu-NH₂) at the concentration of 100 fg. Melatonin

was evaluated in addition to the corticosterone, ACTH and antibodies anti-thyroglobulin. The results were repeatable and melatonin also showed a peak on day 38 in normal and treated chickens while the controls (bursectomized BX, solvent treated bursectomized BX+S and peptide control treated bursectomized BX+Pf) showed no increase in melatonin secretion (fig 2).

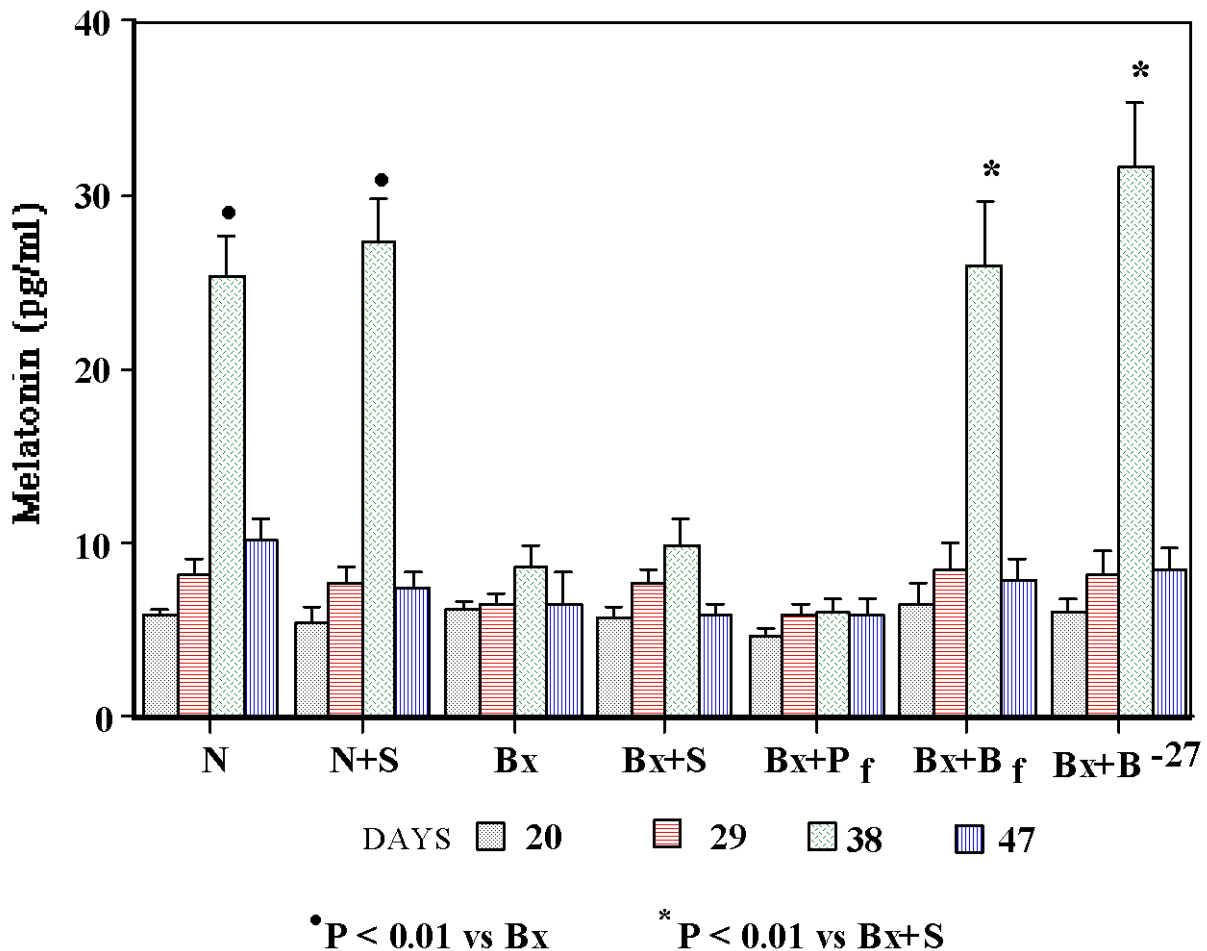


Figure 2: Effect of highly diluted bursin on the release of melatonin in bursectomized chickens

These results were emphasized by a study on the circadian rhythm of these hormones. The animals underwent a 12L-12D light-dark schedule for 12 weeks. Then, we measured the circadian rhythms of plasma ACTH, corticosterone (CORT), melatonin (MLT) and the pineal enzymatic activity of N-acetyl-transferase (NAT) and hydroxy-indole-o-methyl-transferase (HIOMT). The data showed that intact and bursin-supplied bursaless chickens exhibited pronounced diurnal rhythms of plasma ACTH and CORT, with low light-time levels and significantly higher night-time values reaching a sharp peak at midscotophase. The waveform rhythms of both hormones were severed after bursectomy. In all groups and regardless of the treatment, a daily rhythm of MLT with middark crest was recorded and persisted in Bx birds despite 50% reduction in height. This waveform profile was in keeping with the rhythm of NAT, but HIOMT remained arrhythmic. Neither the saline nor the control compound (Trp-Leu-Leu-NH₂) could reverse the effects of bursectomy.

The corrective effect of bursin has been demonstrated in independent double-blind experiments and involved numerous physiological parameters measured in distinct

laboratories. Compellingly, these arguments warrant that infinitesimal doses of bursin specifically induced recovery immune and neuroendocrine performances in our Bx recipients. Nevertheless, possible involvement of porcine thyroglobulin (Tg) in either control or bursin-treated birds is not precluded, since Tg is related to thyrotropic activity. Therefore, due to its precocious, time-limited, dose-dependent, pleiotropic, reproducible and long-term action, bursin occupies a privileged position in the hierarchical scale of biologically active compounds.

At this point, it is worth noting that highly dilute bursin was as efficient as 100 fg of the same compound in cancelling the multiple effects of bursectomy. Nowadays, a growing set of experiments aimed at substantiating the biological effects of high dilutions are under way, and some reports are compelling [14, 15]. Nevertheless, whether underlying mechanisms fit into a molecularist theory remains a central question, because highly dilute solutions are theoretically devoid of active material compounds. Several theories are put forward, but a deciding factor of the efficiency of high dilutions seems to lie in the way such solutions are prepared, including sequential centesimal dilution steps with potent vertical stirring between two successive steps. We demonstrated that in serially succussed diluted ^3H -thymidine solutions, radioactivity decayed linearly, without showing any difference between succussed and unsuccussed solutions, which precludes the assumption of a different molecular distribution due to succussion. As a working hypothesis, it can be proposed that a non-molecular specific information corresponding to the original molecule (bursin) is conveyed to the recipient organism which deals with this special cue to restore normal immune and neuroendocrine functions. Finally, using a relevant experimental model, we have provided evidence that minute amounts of a compound originating in the bursa of Fabricius can functionally mimic *in vivo* the biological effects of this organ. Further investigations based on the electromagnetic properties of high dilutions may shed more light on the possible means by which the recipient organism receives the message delivered by highly dilute bursin. However, the route (s) by means of which the bursal information influences neuroendocrine or immune functions and underlying mechanisms have yet to be unraveled.

Discussion

In the literature, there are several reports describing the effects of high dilutions (pico- and femto-molar concentrations) in *in vitro* models of biological systems. Protein kinase C isolated from fresh rat brain was found to be activated by picomolar concentrations of lead [16]. Leung-Tack et al. [17] demonstrated an inhibitory effect of a synthetic peptide (postin) at a concentration of 10^{-14}M on phagocyte function. Since these experiments were carried out *in vitro*, no pharmacokinetic or tissue diffusion data was reported.

However, recent data [18] have shown a better stimulating effect of very low doses of thymulin (1ng/kg) compared to a higher concentration (1 g/kg) in restraint stressed mice.

The experimental results reported here demonstrate the efficacy of highly diluted solutions of hormones, peptides and cytokines in biological systems. They raise the problem of the character of the signal given by thymulin, for example at a concentration lower than 10^{-23}M , or bursin used at the theoretical concentration of 10^{-27}g . This solution contains theoretically no active molecule.

We conclude, therefore, that the succussed preparations obtained by successive 100-fold test dilutions of immunomodulators transmitted one "information" specific of the molecules used to prepare the solution, even though no active substance was present in the solution.

Many problems remain to be solved: among them, what is the nature of this information? Physicists are now studying the possibility of a physical electromagnetic carrier of information. We are now in a new paradigm of information, different from the mechanistic one [1, 14, 15].

References

- [1] M.Bastide and F.Boudard, " A novel concept of immunomodulation", in *Forum sur l'Immunomodulation*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris, 1995,pp303-316.
- [2] T. Audhya, D.Kroon, G.Heavner, G.Viamontes, G.Goldstein, " Tripeptide structure of bursin, a selective B-cell differentiation hormone of the Bursa of Fabricius", *Science*, 231, pp.997-998, 1986.
- [3] J.F.Bach, M.Dardenne, "Studies on thymus products. II: Demonstration and characterization of a circulating thymic hormone? ", *Immunology*, 2, pp.353-366, 1973.
- [4] M.Bastide, "Immunological examples on ultra high dilution research", pp 27-33, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [5] M.Bastide, M.Doucet-Jaboeuf, V.Daurat, "Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers", *Immunol. Today*, 6, pp 234-235,1985.
- [6] M.Bastide, V.Daurat, M.Doucet-Jaboeuf, A.Pelegrin, P.Dorfman. "Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice", *Int.J.Immunotherapy*, 3,pp 191-200, 1987.
- [7] M.Doucet-Jaboeuf, J.Guillemain, M.Piechaczyk, Y.Karouby., M.Bastide, "Evaluation de la dose limite d'activité du Facteur Thymique Sérique", *C.R.Acad.Sci.*, 295, III 1982.
- [8] M.Doucet-Jaboeuf, "Activité de très faibles doses d'hormones thymiques sur la réponse immunitaire humorale de la souris: incidence sur le rythme circannuel", *Thèse Docteur es Sciences Pharm.& Biol., Université de Montpellier I* 1986.
- [9] V.Daurat, " Modulation de la réponse immunitaire de la souris par des doses infra-pharmacologiques d'immunomédiateurs", *Thèse Docteur ès Sci.Pharm. & Biol., Université de Montpellier I* 1988.
- [10] M.Doucet-Jaboeuf, A.Pélegrin, M.C.Cot., J.Guillemain, M.Bastide, "Seasonal variations in the humoral immune response in mice following administration of thymic hormones", *Ann.Rev. Chronopharmacol.*, 1,pp 231-234, 1984.
- [11] V.Daurat, P.Dorfman, M.Bastide," Immunomodulatory activity of low doses of interferon in mice" , *Biomed.& Pharmacother.*, 42 ,pp 197-206, 1988.
- [12] V.Carriere, M.Bastide, "Influence of mouse age on PMA-induced chemiluminescence of peritoneal cells incubated with interferon. at very low and moderate doses". *Intern.J. Immunotherap.*, 6, pp 211-214, 1990.
- [13] B.J.Youbicier-Simo, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. "Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens", *Int.J.Immunotherapy*, 9, pp 169-180, 1993.
- [14] M.Bastide , A.Lagache A, *The paradigm of Signifiers*. Alpha Bleue Publishers., Paris.1992.
- [15] M.Bastide, A.Lagache, C.Lemaire-Misonne, "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable en Immunologie et en Homéopathie", *Revue Internationale de Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.
- [16] J.Leung-Tack,J.C.Martinez,J.L.Sansot, Y.Manuel, A.Colle," Inhibition of phagocyte functions by a synthetic peptide lys-pro-pro-arg (postin)",*Protides Biol.Fluids Proc.Colloq.*, 34, pp 205-208,. 1986.

- [17] J.Markovac,G.W.Goldstein," Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C", *Nature*, 334,pp 71-73, 1988.
- [18] O.Masahiro, M.Masatara, S.Chikako, N.Katsuhiko. "Restorative effect of short term administration of thymulin on thymus-dependent antibody production in restraint-stressed mice." *Int.J.Immunopharmac*,15,pp 757-762, 1993.

69 - APPORT DE LA RECHERCHE EXPERIMENTALE À LA COMPRÉHENSION DE L'HOMÉOPATHIE

Similitude, infinitésimalité et totalité sont les trois lois qui caractérisent l'Homéopathie. Dans toute science, des modèles expérimentaux sont nécessaires à la compréhension des phénomènes: une organisation calculée des divers paramètres à étudier est toujours indispensable à la mise en évidence d'un effet. Actuellement, il est très difficile de concevoir des modèles abordant la similitude ou la totalité à l'exception des modèles faisant appel à la thérapeutique homéopathique. En effet, l'absence d'une théorie de l'homéopathie ne permet pas d'imaginer de tels modèles. La seule approche expérimentale possible concerne la loi d'infinitésimalité. Cependant, ces modèles d'infinitésimalité apparaissent très vite liés au concept de totalité et de similitude, comme si les trois lois énoncées plus haut étaient reliées au même concept.

En réalité, de très nombreux modèles expérimentaux ont été proposés. Les résultats obtenus, parfois décevants, donnent une impression de diversité extrême. Nous nous proposons de les aborder dans une classification établie selon le concept général de régulation. De plus, le fait que de nombreux travaux utilisent de hautes dilutions dynamisées dépourvues de molécules ont fait parfois considérer ces résultats comme des erreurs scientifiques par le monde de la Science. Il est donc important d'analyser l'ensemble de ces recherches, la plupart d'entre elles étant réalisées pour démontrer l'efficacité de l'Homéopathie.

Premièrement, les dilutions dynamisées doivent être définitivement séparées des solutions non dynamisées comme le prouvent les études physiques réalisées. Ceci pose alors le problème de la nature des témoins à utiliser comme terme de comparaison. Puis, en nous basant sur les phénomènes de régulation, il faut séparer les modèles relevant de la régulation cybernétique au moyen de molécule-signal: la dynamisation est sans influence dans ces modèles qui restent totalement moléculaires. Il faut ensuite placer les modèles appartenant à l'hormésis et à sa généralisation représentée par la loi d'Arndt-Schultz qui tout en reposant sur le principe d'identité représente le plus bas niveau d'apprentissage du vivant en réponse à des messages informatifs et qu'il faut séparer du mécanisme de "self recovery". Par comparaison avec l'évolution phylogénique du système immunitaire conçu comme système informatif, nous pouvons élaborer une organisation progressive de l'information apportée directement par les hautes dilutions . Les molécules d'origine endogène ont ainsi une fonction spécifique naturelle de régulation alors que les produits d'origine exogène ne pourront être identifiés que dans le contexte de la similitude. Cette hiérarchie d'intégration par l'analyse des différents modèles expérimentaux publiés rationalise la thérapeutique homéopathique.et en démontre la puissance informative.

70 - RADIOPROTECTION AND IMMUNE SYSTEM REGENERATION OF IRRADIATED MICE USING HIGH DILUTION TREATMENT

Introduction

Radiotherapy is widely used in cancer therapy and bone marrow grafts. This treatment is strongly immune-depressive. The main targets are the progenitors and stem cells of the bone marrow (13, 24, 25, 30, 31) in total body irradiation (TBI). Lymphokines resulting from the damage of the immune system may lead to various pathologies (29). The lymphocytes can recover their status after radiotherapy (10). However the immune system cells are very sensitive to rays at the moment of the division and inhibitory substances have been proposed in order to avoid such very damaging immune-depressive effect in cancer therapy (31). Another possibility is to stimulate the bone marrow stem cells by using immune-stimulating agents derived from bacteria such as *Nocardia* (22), or by using yeast glucans (26, 27, 28). Nowadays, the most useful technique is a pre-treatment by colony stimulating factors that induce a strong and rapid re-colonization of the bone-marrow. This has been shown in vitro on radiosensitive cell-lines by the action of the granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) or interleukin 3 named also multi-CSF (17). This has also been demonstrated in vivo on TBI irradiated mice by using a high concentration of GM-CSF used at 20 g/Kg (19) or at 200 g/Kg to 4mg/Kg (32). The G-CSF is also currently used in human therapy according to the allopathic technique.

In previous works, we demonstrated an immune-modulating effect of Hahnemannian high dilutions of a thymic hormone named thymulin (3, 4, 5, 14, 16) in immune-deficient mice. We also demonstrated the ability of high dilutions of bursin, a tripeptide isolated from Bursa Fabricii in birds (1), to restore the immune-competence of bursectomized chickens (33). As thymulin, discovered in 1973 by Bach and co-workers (2) was shown to be able to restore immune response in stressed mice in very low doses (23) and considering our personal results on high dilution effects, our purpose was to verify the radio-protective and immune-stimulation effect of high dilutions of these molecules (thymulin and bursin) belonging to the immune system. We also associated interleukin 3 (IL-3) as a multi CSF: IL-3 combines the stimulating properties on all the stem-cells of the bone-marrow with that of a pluri-potent cytokine (18). The Figure 1 represents the level of action of the three molecules used in this model.

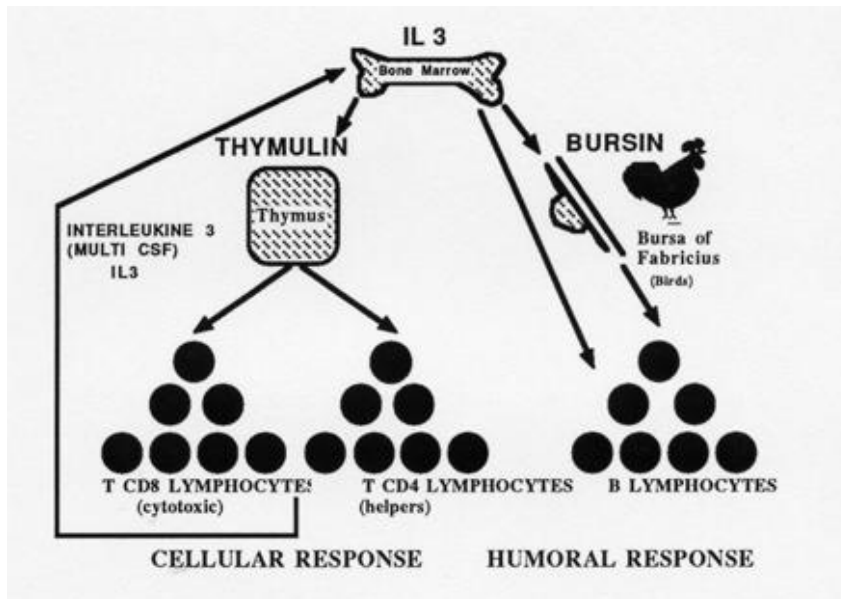


Figure 1: Level of action of thymulin, bursin and interleukin 3 on the immune system.

Thymulin participates to education of T lymphocytes in mammals.

Bursin participates to education of B lymphocytes in birds.

IL3 is a cytokine and a multi-colony stimulating factor. It is released by T lymphocytes (TH1 and TH2) when they are dividing after an antigenic stimulation. It acts according to an endocrine function.

The immune-depression model was a strong single total body irradiation of inbred BALB/c mice treated before and after irradiation in drinking water by high dilutions of a mixture of thymulin, bursin and IL-3. Our purpose was to evaluate the modifications in mortality rate of high dilution treated mice compared to irradiated untreated control mice. The evaluation of recovery of lymphocyte status was also performed in some cases.

MATERIAL AND METHODS

Chemicals

Bursin: purchased from NEOSYSTEM (Strasbourg, France)

Thymulin: purchased from NEOSYSTEM (Strasbourg, France)

Interleukin-3: purchased from TEBU (Le Perray en Yvelines, France)

Concanavaline A (ConA), phytohemagglutinine (PHA) lipopolysaccharide B (extracted from Escherichia Coli 0111: B4; LPS) were purchased from Sigma Chemical Co (St. Louis, MO); methyl-³H-thymidine (specific activity 25 Ci/mmole) from Amersham (Les Ulis, France).

Mice and total body irradiation (TBI)

Inbred 5 to 6 weeks female BALB/c mice (Janvier, Le Genest St. Isle, France), weighing 14 to 18 grs were used for the experiments. The animals were randomly distributed upon receipt (10 to 45 mice per group). All the animals were housed in the same non sterile room (temperature +22°C±1°C) at constant ventilation, submitted to a 12-hour

light-dark cycle (lights on 6th a.m- 6th p.m.). Before use, the cages were sterilized in a steamer (115°C) for 20 minutes as were the feeding bottles. Test groups were fed with rodent granules (AO4, UAR, Epinay sur Orge, France). Mice had free access to food and water.

The animals underwent total body irradiation (TBI) by ^{60}Co Cobalt γ - rays at the Val d'Aurelle Center, Montpellier (CRLC, parc Euromedecine). The dose of irradiation was 5 to 6.5 Gy (0.12 Gy/min); it was measured by PTW Unidos 0.125 cm³ dosimeter. The beam covered the whole surface of the cage (20 cm x 20 cm) containing the mice.

Preparation of the remedies

Successive dilutions 1/101 (75 μ l of the previous dilution + 7.5 ml Milli Q water) were succussed 2 min 30 in a shaking machine according to the hahnemannian protocol. Starting from the C4 dilution of the solvent or of the verum, the C15 to C20 dilutions were prepared with Milli Q Millipore water in a Falcon tube(15ml ref 2095) (volume of the solution 7.5 ml) . The pool of C 15, C16, C17, C18, C19, C20 was prepared by mixing all the 7.5 ml of each dilution in a Falcon 50ml tube (ref 2070) which is succussed again in the machine for 2 min 30 just before the first treatment. The final dilution designed as the pool 15-20 C was added to each bottle for the treatment. It was stored in a refrigerator without freezing and succussed again 2min 30 just before every addition in the bottle.

Treatment

Mice were treated "per os" by drinking water. Before each experiment, all the solutions were blinded. When used, the solutions were succussed for 2min 30; then 2.5 ml were added to 250 ml of "Contrexeville" water (trade mark of a mineral water for consumers instead of tap water).The final solution was poured into the feeding bottle which was covered with a metallic paper (3 layers) and covered again with adhesive plastic (to avoid mice eating the metal). Mice were treated *ad libitum* starting 48 h before irradiation and throughout the experimentation. The different solutions were renewed every 7 days in the same bottles without any further sterilization.

The following groups have been tested:

Control group: irradiated mice receiving only 2.5 ml of MilliQ pure water in the drinking water (USW).

Succussed solvent group: irradiated mice receiving 2.5 ml of succussed solventdiluted according to the remedies (SW pool 15-20C).

Succussed remedies: irradiated mice received the ternary highly diluted solution bursin-IL3-thymulin (BIT) (pool 15-20 C) in the drinking water (11 experiments throughout the year).

Mortality rate evaluation

The mortality was evaluated twice a day at 9:00 am and 5:00 pm after irradiation for 30 days. Results are expressed as %mortality at day 30 after irradiation. In all cases, the survival mice were still alive after this period.

A non-irradiated control group (same origin, same sex, same age) was tested at every control.

Mitogenic response capacity

Preparation of splenocytes

Mice were sacrificed by cervical dislocation. The spleens were removed aseptically, homogenized, and filtered through a sterile gauze. The cell suspension was centrifuged for 5 min at 850 rpm. The red blood cells were in a Tris-NH₄Cl buffer, pH 7.2. The splenocytes were washed twice in RPMI 1640 medium (Sigma) containing 2 g/l NaHCO₃, penicillin (100 U/ml), streptomycin (100 µg/ml) and L-glutamine (2 mM) (Sigma), 5.10⁻⁵ M 2-mercapto-ethanol (Prolabo, Paris, France) (incomplete RPMI). The number of viable cells was determined using the trypan blue exclusion test. The viability of the cells always exceeded 95%.

Splenocyte cultures

All the cells were cultured in complete RPMI 1640 medium composed of incomplete RPMI, to which we added 10 % inactivated fetal calf serum (FCS) (Boehinger Mannheim, Meylan, France).

Mitogen-induced cell proliferation

Cells were cultured in 96-flat bottomed microtiter plates (Nunc, Roskilde, Denmark) at a final concentration of 1.10⁶ cells/ml. Next, 100 µl of the splenocyte suspension were added to the wells with 100 µl of the mitogenic solution. Different concentrations of the mitogens were tested on the lymphocyte proliferation: ConA: 2.5, 10 and 20 µg/ml; PHA: 5, 10 and 20 µg/ml; LPS: 10, 20 and 40 µg/ml.

Cells were then cultured at 37°C in 5% CO₂, 95% air atmosphere for 48 hrs. Proliferation was determined by adding [³H]-thymidine (0.5 µCi/well) to each well for another 24hr-incubation period. After 72 hr-culture, cells were harvested on fiberglass filter paper (Titertek Cell Harvester, Flow Laboratories, Puteaux, France). Radioactivity was determined by scintillation spectrophotometry using a Packard Tri-Carb 1900 CA scintillation counter. The results are expressed as the percentage change in [³H]-thymidine incorporation.

RESULTS

The irradiations from 5.9 to 6.3 Gy gave a mean dose-reponse (20% to 80% mortality rate) in 6 experiments in the control group (pure water treated group END). Irradiation lower than 5.9 induced no mortality (2 experiments). The irradiation greater than 6.3 Gy induced 90 to 100% mortality (4 experiments). The mortality curve of the control (Fig.2) is similar to results previously observed (32). When the mortality rate is expressed according to circannual variations, we observe that whatever the irradiation intensity, the mortality rate is higher in the cold season than in the warm season (Fig.3).

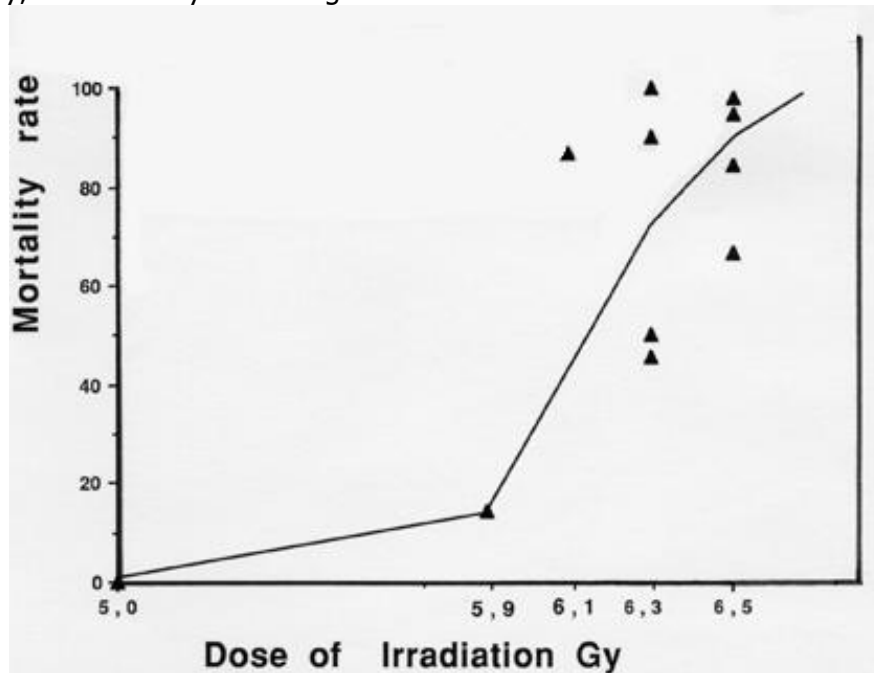


Figure 2: Evolution of the mortality rate of control mice as a function of the irradiation dose. For 6.3 and 6.5 Gy irradiation, data represents the mean of 4 independent experiments.

For instance, in January 6.1 Gy induced 85% mortality while in March or June, 6.3 Gy caused about 50% mortality. These variations in the sensitivity may be related to the circannual variations of the immune response. It was demonstrated that the cellular immune response was greater in the warm season while the humoral immune response had its acrophase in November-December (21). The defence against immunodepression caused by irradiation is much more due to the cellular immune response than to the humoral response

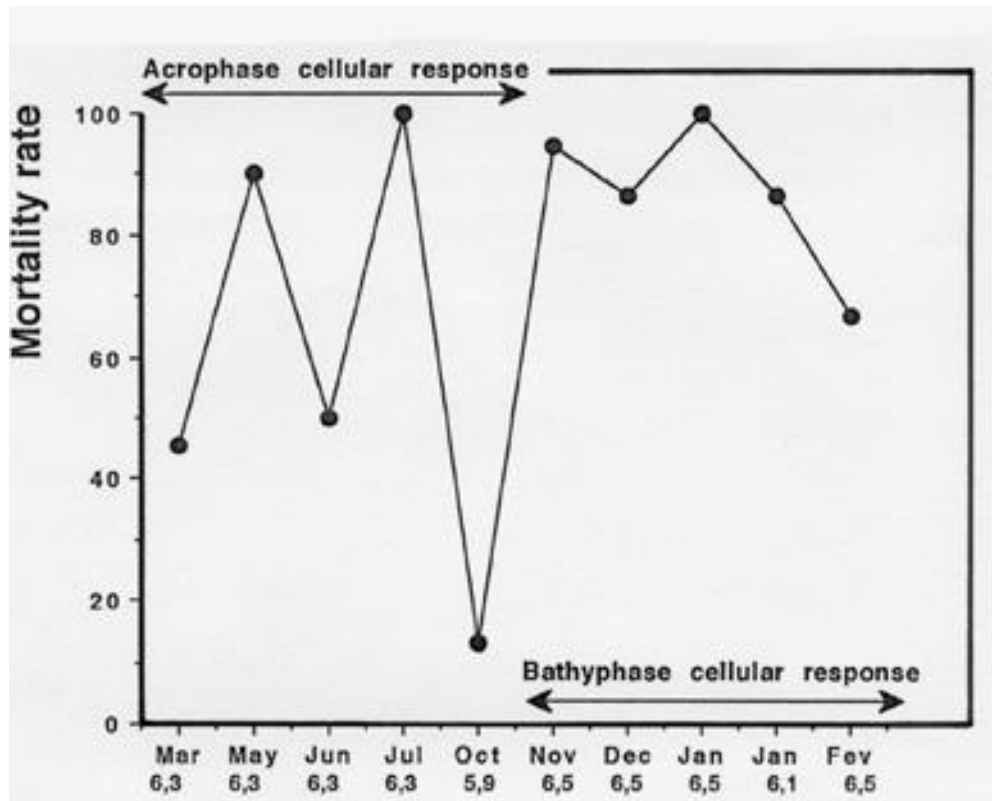


Figure 3: Circannual variations of the mortality rate of irradiated BALB/c mice.

as in all acquired immune deficit. Taking this in consideration, it is evident that the irradiated mice were more resistant to irradiation in summer than in winter as shown in Fig.3.

The irradiation mean dose-response curve of the BIT treated mice showed a decrease in the mortality rate compared to the control group USW between 5.9 and 6.3 Gy. This protective effect is most visible from May to October (acrophase of the cellular immune response). No protective effect was observed from October to February (Fig.4).

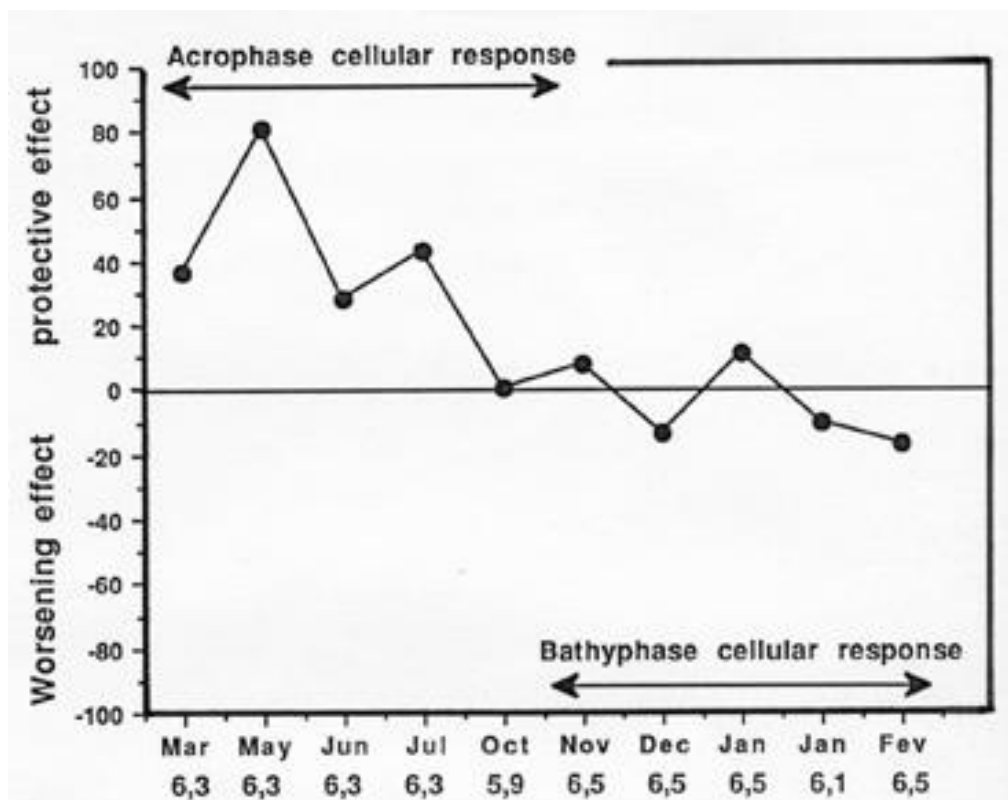


Figure 4: Circannual variations of the mortality rate of irradiated BALB/c mice treated by BIT. Results are expressed by: $Index = \% mortality\ USW - \% mortality\ BIT$

Very surprising results were obtained by treating the irradiated mice with the succussed pure water (SW). For instance, as shown in Table I, we can note an effect of the succussed water (which has been very variable as an aleatory effect).

In order to assess the surprising effect of the succussed solvent, we tested in the December experiment the immunological behavior of the succussed solvent (SW) treated mice compared to the BIT treated mice. In this experiment, the BIT group was dying more rapidly than the SW group. At day 20, we divided the SW group into 2 groups, one always treated with SW, the other one treated with the BIT. At day 30, the mice of both groups were sacrificed and the mitogenic response of the splenocytes was tested compared to the response of the unsuccussed control (USW) and normal non-irradiated mice of the same age and the same origin. The results are expressed in Table I. We can observe the same differences as before between the SW treated mice and the BIT treated mice, showing a strong worsening effect of the BIT in this case and a protective effect of the succussed water SW. The same group of mice pretreated by SW and receiving for 10 days the BIT showed a strong immunodepression (ConA 2.5 μ g gave a very low stimulation index $SI = 20$, half of the control) while the SW treated group showed a strong stimulation ($SI = 150$).

| ConA | 2.5 g/ml | 5 g/ml | 10 g/ml |
|-----------------|-----------------|---------------|----------------|
| USW | 41.1 | 24 | 7.7 |
| SW | 151.3 | 63.8 | 9.8 |
| SW + BIT (d 20) | 20.1 | 8.4 | 2.1 |
| NIM | 47.9 | 50.7 | 9.8 |

| PHA | 5 g/ml | 10 g/ml | 20 g/ml |
|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| USW | 6.5 | 1.2 | 2.9 |
| SW | 7.7 | 3.5 | 2.4 |
| SW + BIT (d 20) | 0.8 | 0.4 | 0.2 |
| NIM | 1.3 | 18.2 | 14 |

| LPS | 10 g/ml | 20 g/ml | 40 g/ml |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| USW | 3.8 | 5.1 | 4.2 |
| SW | 13.1 | 19.1 | 20.6 |
| SW + BIT (d 20) | 3.9 | 4.2 | 5.2 |
| NIM | 18.2 | 22.31 | 24 |

Table I : Splenocyte mitogenic response to various mitogens of irradiated and treated mice:

USW : unsuccused water treated mice

SW : succused water treated mice

SW + BIT (d 20): succused water treated mice (day I to day20 post-irradiation followed by BIT treatment from day 20 to day 30 post irradiation)

NIM: non irradiated mice

In the same way, the PHA mitogenic effect was very low for the BIT. This invalidates the possibility of contradictory results due to a cage effect and validates the worsening effect of the remedy in this experiment.

DISCUSSION

The results obtained in such a model are very interesting in order to test the particularities of the research on high dilution pharmacological effects. We will discuss these results both technically and conceptually.

We could demonstrate that high dilutions of molecules belonging to the immune system were able to modulate the radioresistance of TBI irradiated mice. This effect was only visible during the warm season, corresponding to the acrophase of the cellular immune response (21). The sub lethal irradiation dose used (5.9-6.5 Gy) was too strong when the cold season occurred: in winter, the acrophase of the humoral immune response was unable to protect the mice which were dying rapidly without any possibility of defence. It is well known that the best defence in acquired immunodeficit is given by cytotoxic CD8 lymphocytes helped by CD4 lymphocytes and associated to macrophages and NK cells stimulated by cytokines (interferon γ , etc.). The B dependent humoral immune response is unable to protect against strong immunodepressive pathologies as it has been shown in AIDS.

We could previously demonstrate that the circannual variations may be amplified by using high dilutions of thymic hormones such as thymosin or thymopoietin (5, 15, 16). High dilutions of other immune mediators such as leucocytary interferon, interleukin 2 or tuftsin have been tested in different experimental ex vivo models showing a stimulating or a regulating effect in immunodepressed mice (3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14). Positive results have also been demonstrated in vitro with postin (20).

Technically, it is possible to protect irradiated mice by using high dilutions of immune inducers; but the irradiation dose must be lower during the cold season because of the great sensitivity of the mice at that time. A too strong irradiation may produce opposite effects and increase the mortality as will be discussed later.

The second question to be discussed is the pharmacological effect of the succussed water. This kind of questioning does not exist in molecular pharmacology. Normally, the control gives the baseline of the pathogenic effect and is the reference to evaluate the pharmacological effect. Considering the results of an aleatory pharmacological action of the succussed water, we wonder if the succussed solvent can be considered as a control or not.

At that point, we must present the high dilution effect not as a usual molecular effect; of course, no molecules are present, but an effect of the diluent linked to its structural modification (instead of the molecule itself) could be evoked. Another possibility is a non-structural message which is strongly supported by electromagnetic transfer of the high dilution effects. This effect could be designated as an "informative" effect corresponding to the strict definition of information which is revealed only by its effect. In our models, information is always received and treated by living organisms when high dilutions, completely devoid of molecules, are employed (6, 7). The logic of exchanging

information does not follow the same rules as an exchange of objects where one loses and the other gains; the exchange of information creates a new situation which is not the sum of exchanges. It is a dynamic process, through which the partners change and build themselves by dealing with information. We designate these pieces of information as "semantic objects" such as high dilutions corresponding to a remedy. We can therefore consider semantic objects as pieces of information which function as a whole and cannot be reduced into its elements. We can now discuss the model of the succussed water: is the succussed water a control ? reasoning mechanistically, in order to assess that the effect is the difference between succussed remedy and succussed water, the control should be the succussed water . But what is the succussed water in reality ? it is an autonomous substance which gains properties by succussion and cannot be compared to the succussed remedy. This remedy (designated as substance X) becomes after dilution and succussion the informative preparation of X. The only true controls are either unsuccussed water or still better the unsuccussed diluted substance X. It can be also a succussed non relevant product. Considering our results, we can now suggest that the succussed water is not a control and is able to trap various information existing in the living organism; sometimes, these natural endogenous informations are able to increase the immunological defence of the subject or not: this corresponds to the aleatory protective effect of the succussed water.

The last point to be discussed concerns the worsening effect as shown in Table I. Other examples have been observed in our experimentation: for example, this worsening effect has been observed when the irradiation was too strong for the season (cold season) or when the mice were submitted to toxic water (a mistake in the experimentation by using directly ultra-pure MilliQ water as drinking water). We must look further at the theoretical approach of the informative process. In order to communicate, the living organism needs to establish a representation of the world. The most simple way for it to do this is by using analogical models designated by mimesis. This means that the image of the object is the easiest representation and the only possible one. We consider for example that a diluted succussed solution prepared with a chemical carries the mimetic representation of the effects of that chemical on the healthy body: this effect on the healthy body is described as pathogenetic symptoms used in similia principle in homeopathy. When the organism receives the information that corresponds to its symptomatic manifestation, it recognizes it and deals with it. Consequently, regulatory effects will occur by modifying the symptoms of the body, if the representation brought by the succussed remedy is relevant to the symptoms, i.e. if the similarity is good. This phenomenon is named *active mimesis*, which means that the organism was able to treat the information and to modify itself by switching to "new" normal state. This process is designated by paradoxical negation which means that the symptoms

disappear once the body receives and deals with information(6, 7). The method used to reach this point is related to the level of information.

When the organism is able to receive and recognize the information *but is not able to treat it*, (for instance by weakness due to a toxic or strong damaging effect) we observe a *passive mimesis* which looks as if the symptoms have increased rather than being corrected (worsening effect). Examples of worsening are currently observed in experimental models based on the activity of endogenous molecules as in our model of radioprotection of mice by using immune system related molecules.

These points have raised the question of the regulatory effect of active mimesis which is organized according to the level of information and the possibility for the living organism to treat it and correct the pathological symptoms.

CONCLUSION

This model allowed us to demonstrate the possibility of treating immunodepressed animals by using high dilutions of endogenous molecules belonging to the immune system. Positive results may be obtained when the animals are able to treat the given information but one must be very careful when endogenous molecules, directly understood by the organism, are used. This worsening effect is shorter and sometimes observed in homeopathic treatment given in the framework of the similia law. A worsening effect may occur when the organism is unable to deal with the information. Moreover, the higher the level of the molecule tested in the organisation of the immune system, the better the effect. This very sensitive model allowed us to analyze the choice of the right control in high dilution research, demonstrating clearly that pure succussed water is a very strange solution, able to trap and amplify endogenous informations.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the "Ligue Contre le Cancer" for its financial support.

References

1. Audhya T, Kroon D, Heavner G, Viamontes G, Goldstein G. Tripeptide structure of bursin, a selective B-cell differentiation hormone of the Bursa of Fabricius. *Science* . 1986;231:997-998.
2. Bach JF, Dardenne M. Studies on thymus products. II: Demonstration and characterization of a circulating thymic hormone?. *Immunology*. 1973;2:353-366.
3. Bastide M, Boudard F. A novel concept of immunomodulation. in: *Forum sur l'Immunomodulation*. M.Guenounou Paris: John Libbey Ed. 1995:303-316.
4. Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, Pelegrin A, Dorfman P. Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice. *Int.J.Immunotherapy* . 1987;3:191-200.
5. Bastide M, Doucet-Jaboeuf M, Daurat V. Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers. *Immunol. Today*. 1985;6:234-235.

6. Bastide M, Lagache A, Lemaire-Misonne C. Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable en Immunologie et en Homéopathie. *Revue Internationale de Systémique*. 1995;9:237-249.
7. Bastide M, Lagache A. *The paradigm of Signifiers*. Paris, Alpha Bleue Publishers. 1992.
8. Bastide M. Immunological examples on ultra high dilution research, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*,. Dordrecht, Endler and Schulte Ed, Kluwer Academic Publisher, 1994: 27-33.
9. Carriere V, Bastide M. influence of mouse age on PMA-induced chemiluminescence of peritoneal cells incubated with a,b interferon. at very low and moderate doses. *Intern.J. Immunotherap*. 1990;6:211-214.
10. Chamberlain SM, Short JH. Recovery of lymphocyte status after radiotherapy. *Clinical radiology*. 1980;31:427-432.
11. Daurat V, Dorfman P, Bastide M. Immunomodulatory activity of low doses of interferon a,b in mice. *Biomed.& Pharmacother*. 1988;42:197-206.
12. Daurat V. Modulation de la réponse immunitaire de la souris par des doses infra-pharmacologiques d'immunomédiateurs *Thèse Docteur ès Sci.Pharm. & Biol., Université de Montpellier I* 1988.
13. De Ruyscher D, Wear M, Vandeputte M, van der Schueren E. Immunologic changes after loco-regional radiotherapy and fractionated total body irradiation (TBI) in mice. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 1989;17:1237-1245.
14. Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Piechaczyk M, Karouby M., Bastide M. Evaluation de la dose limite d'activité du Facteur Thymique Sérique. *C.R.Acad.Sci*. 1982;III:295.
15. Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Cot MC, Guillemain J, Bastide M. Seasonal variations in the humoral immune response in mice following administration of thymic hormones. *Ann.Rev. Chronopharmacol*. 1984;1:231-234.
16. Doucet-Jaboeuf M. Activité de très faibles doses d'hormones thymiques sur la réponse immunitaire humorale de la souris: incidence sur le rythme circannuel. *Thèse Docteur es Sciences Pharm.& Biol., Université de Montpellier I* 1986.
17. FitzGerald TJ, Henault S, Santucci MA, Anklesaria P, Zak S, Kase K, Farber N, Pierce JH, Ohara A, Greensberger JS. Recombinant murine GM-CSF increases resistance of some factor dependant hematopoietic progenitors cells to low-dose-rate gamma irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 1989;17:323-335.
18. Frenzel G. Interleukine 3: from colony-stimulating factor to pluripotent immunoregulatory cytokine. *Int. J. Immunopharmac*. 1992;14:421-430.
19. Grant S, Traylor R, Pettit GR, Lin PS. The macrocyclic lactone protein kinase C activator, bryostatin 1, either alone, or in conjunction with recombinant murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, protects BALB/c and C3H/HeN mice from the lethal in vivo effects of ionizing radiation. *Blood*. 1994;83:663-667.
20. Leung-Tack J, Martinez JC, Sansot JL, Manuel Y, Colle A. Inhibition of phagocyte functions by a synthetic peptide lys-pro-pro-arg (postin). *Protides Biol. Fluids Proc.Colloq*. 1986;34:205-208.
21. MacMurray J, Barker J, Armstrong J, Bozzetti L, Kuhn I. Circannual changes in immune functions. *Life. Sci*. 1983;32:2363-2370.
22. Mandel L, Trebichavsky I, Tlaskalova H, Sinkora J, Splichal I, Barot-Ciorbaru R. Treatment of radiation disease by nocardia fraction: possible effect of inflammatory cytokines. *Int. J. Immunopharmac*. 1994;16: 481-485.
23. Masahiro O, Masatara M, Chikako S, Katsuhiko N. Restorative effect of short term administration of thymulin on thymus-dependent antibody production in restraint-stressed mice. *Int.J.Immunopharmac*. 1993;15:757-762.
24. Mauch P, Coustine L, Greenberger J, Knospe W, Sullivan J, Liesveld JL, Deeg HJ. Hematopoietic stem cell compartment: acute late effects of radiation therapy and chemotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 1995;31:1319-1339.

25. Meijine EIM, van der Winden-van Groenewegen RJM, Ploemacher RE, Vos O, David JAG, Huiskamp R. The effects of x-irradiation on hematopoietic stem cell compartments in mouse. *Exp. Hematol.* 1991;19:617-623.
26. Patchen ML, D'Alesandro MM, Brook I, Blakely WF, MacVittie TJ. Glucan: mechanisms involved in its "radioprotective" effect. *J. Leukocyte Biol.* 1987;42:95-105.
27. Patchen ML, D'Alesandro MM, Ghirigos MA, Weiss JF. Radioprotection by biological response modifiers alone in combination with WR-2721. *Pharmac. Ther.* 1988;39:247-254.
28. Patchen ML, MacVittie TJ. Stimulated hematopoiesis and enhanced survival following glucan treatment in sublethally and lethally irradiated mice. *Int. J. Immunopharmac.* 1985;7:923-932.
29. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, McDonald S, Finkelstein JN. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995;33:99-109.
30. Tarbel NJ, Amoto DA, Down JD, Mauch P, Hellman S. Fractionation and dose rate effects in mice: a model for bone marrow transplantation in man. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1987;13:1065-1069.
31. Tubiana M, Carde P, Frindel E. Ways of minimizing hematopoietic damage induced by radiation and cytostatic drugs-the possible role of inhibitors. *Radiother. oncol.* 1993;29:1-17.
32. Uckun FM, Souza L, Waddick KG, Wick M, Song W. In vivo radioprotective effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in lethally irradiated mice. *Blood.* 1990;75:638-645.
33. Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, Baylé JD. Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens. *Int. J. Immunotherapy.* 1993;9:169-180.

73 - PROPOSITION DE MODÈLES POUR LA COMPRÉHENSION DE L'HOMÉOPATHIE

Similitude, infinitésimalité et totalité sont les trois principes qui caractérisent l'Homéopathie. La structure de la pensée scientifique contemporaine héritée du positivisme dit que "tout est matière, selon la définition très restrictive proposée par le paradigme mécaniste. Par conséquent, on peut penser que chaque problème (ou chaque objet) est réductible en ses éléments. La matière gouverne chaque chose" (Lagache, 1996,a). Cette approche, déjà insuffisante pour concevoir bien des aspects de la thérapeutique allopathique pourtant très influencée par le paradigme mécaniste, se révèle vite inadaptée à la conception de la similitude et de la totalité. La constatation de l'effet thérapeutique ou pharmacologique de hautes dilutions dépourvues de molécules renforce encore l'inadéquation de la pensée mécaniste, avant tout moléculaire, à la compréhension de ces effets: le fait que de nombreux travaux démontrent l'effet biologique de hautes dilutions dynamisées dépourvues de molécules ont fait parfois considérer ces résultats comme des erreurs scientifiques par le monde de la Science.

Dans toute science, la structure de pensée (ou le paradigme utilisé) permet de concevoir des modèles expérimentaux nécessaires à la compréhension des phénomènes: une organisation calculée des divers paramètres à étudier est toujours indispensable à la mise en évidence d'un effet. Actuellement, il est très difficile de concevoir des modèles abordant la similitude ou la totalité à l'exception des modèles faisant appel à la thérapeutique homéopathique. La seule approche expérimentale éventuellement possible concernerait la loi d'infinitésimalité en se basant sur l'utilisation des dilutions dites "immatérielles". Cependant, lorsqu'on les approfondit, ces modèles d'infinitésimalité apparaissent très vite liés au concept

de totalité et de similitude, comme si les trois lois énoncées plus haut étaient dépendante du même paradigme.

De très nombreux modèles expérimentaux ont été proposés et publiés. Les résultats obtenus, parfois décevants, donnent une impression de diversité extrême. Nous nous proposons de les aborder dans une nouvelle démarche rationnelle qui devrait nous permettre d'aboutir à la compréhension de l'Homéopathie.

I. L'HOMÉOPATHIE, THÉRAPEUTIQUE BASÉE SUR L'INFORMATION PAR DES SIGNIFIANTS CORPORELS.

Cette approche théorique a été construite et proposée par A Lagache (1988) dans les Echos du Sensible. Ce nouveau paradigme ou "Paradigme des Signifiants" met en évidence la capacité de communication du corps vivant (corps et psyché) avec le monde intérieur et extérieur. Cette structure de pensée permet de concevoir l'Homéopathie d'un point de vue rationnel alors que l'approche par le paradigme mécaniste a donné de l'Homéopathie une vision totalement irrationnelle (Lagache 1996a, 1996b, Bastide & Lagache 1992, Bastide & coll 1995).

1- Le corps n'est pas un objet.

Un objet est homogène et séparable en ses divers éléments. Il ne change pas sauf par usure du temps ou par une modification de sa position. Il répond aux lois de la thermodynamique et n'est pas vraiment lié à son environnement. C'est une matière dont la nature est physico-chimique.

Le corps vivant est au contraire hétérogène, fonctionne comme un tout et ne peut être séparé en ses éléments sans perdre son identité. Il change au cours du temps et est sans arrêt modifié par les événements successifs: il a une mémoire psychologique et une mémoire physique comme la mémoire immunitaire ou la mémoire des agressions qui lui permet de s'adapter. Le corps vivant est dans un processus d'apprentissage continu au niveau physique et psychique. Il n'est jamais indépendant de son environnement et est en relations continues avec le monde extérieur: il est capable de recevoir et de traiter des informations. Le corps biologique n'est donc pas un objet inerte régi par les lois de la mécanique; "certes, il fallait bien que la science moderne se guérisse de la 'médecine des signatures' de Paracelse et qu'elle rompe totalement avec un finalisme affectif que rien ne fonde. Mais la grande solitude moderne du corps malade, isolé, découpé du monde, gardant close sur lui-même cette maladie venue de lui seul et dont il souffre seul, est une position scientifiquement et logiquement fausse"(Lagache, 1988). Le corps n'est donc pas une "substance" selon la définition d'Aristote. Le corps vivant est donc l'ensemble (corps et psyché) qui se définit dans sa communication avec le monde.

2- Le symptôme est une tentative de guérison.

Le corps communique donc continuellement avec le monde extérieur et intérieur. Il est le lieu d'échange d'informations qui le font évoluer en permanence, s'adapter, réguler ses fonctions, les modifier pour accéder à un nouvel état. Il arrive cependant que l'adaptation soit difficile, voire impossible: le corps va alors manifester son blocage et tenter de passer outre tout en essayant de s'adapter au mal en exprimant des symptômes. Ceux-ci peuvent être assimilés à une adaptation paradoxale du corps, ce qui crée des phénomènes de distorsion. Le corps manifeste ainsi sa difficulté à réaliser les phénomènes de régulation qui devraient lui permettre de retrouver son état normal. Il s'exprime comme une tentative de guérison très imparfaite, paradoxale, parfois absurde. Le symptôme devient donc à son tour procédé de communication de la pathologie qui se manifeste par divers signes. Ces symptômes peuvent être simplement interprétés au plan diagnostic, ce qui a été depuis toujours utilisé par la médecine. Ces symptômes peuvent être aussi interprétés comme un

moyen de communication global, traduisant dans leur diversité et dans leur ensemble l'originalité réactionnelle d'un individu. "Cette dernière possibilité va permettre d'utiliser le symptôme comme un indicateur d'information "coincée": une médecine soucieuse de la logique du corps prendrait le symptôme comme absolu et premier (modifiant complètement la notion de diagnostic) parce que ce symptôme est la réalité actuelle du corps dans son être communicant, et que c'est par là aussi que l'on peut communiquer avec lui" (Lagache, 1988).

3. La pathogénésie

L'administration au sujet sain de remèdes soit à dose pondérale soit à dose infinitésimale permet la collecte de divers symptômes s'exprimant dans des modalités caractéristiques. Les signes de toxicité consécutifs à l'administration sont faciles à interpréter. Il est plus difficile d'analyser les phénomènes observés par action répétées de dilutions infinitésimales. Nous reverrons plus loin que les dilutions "homéopathiques" sont en fait constituées de molécules et de l'information de ces molécules. Lorsque la dilution dépasse le nombre d'Avogadro, seule l' "information" du remède demeure. En tant que telle, cette information est perçue par l'organisme sain, avec plus ou moins de sensibilité (d'où la notion de "type sensible"), provoquant des perturbations dans la régulation des échanges, donc des symptômes. On peut parler alors de maladie artificielle telle que la concevait Hahnemann. Nous sommes dans une relation pharmacologique comparable à celle utilisée en allopathie à la différence près que nous sommes dans le domaine de l'information: le receveur développe des symptômes artificiellement créés par le remède; la notion de symptôme décrite précédemment garde dans ce cas toute sa valeur.

4. L'infinitésimalité

Les dilutions et dynamisations des remèdes homéopathiques ont toujours provoqué une interrogation et même une irritation chez les scientifiques. Nous verrons dans le chapitre suivant tout ce que les modèles expérimentaux ont apporté dans l'approche de cette notion qui déroutait totalement les scientifiques molécularistes. Le résultat de la préparation des remèdes homéopathiques va leur donner un statut différent et une qualité fondamentale permettant ensuite de les appliquer dans une relation de similitude. En effet, un remède dilué et dynamisé a acquis des propriétés différentes: il représente la pathologie déclenchant des symptômes identiques par une analogie de structure et non par une identité d'objet (ce qui est le cas dans la théorie des signatures). Le remède devient informant, capable d'agir à un niveau différent: il va être perçu par l'organisme comme une maladie artificielle, allégée, théâtralisée. Nous verrons que les modèles faisant appel à l'utilisation de doses infinitésimales dans un cadre n'appartenant pas à la similitude devront être analysés dans un processus d'information de type différent: hormésis, information par des molécules endogènes, etc... Toutes ces dilutions "informantes" par leur statut de préparation homéopathique (dilution et dynamisation) peuvent alors être désignées par le terme d'objets sémantiques (ou d'informations corporelles) donnant directement à l'organisme receveur le moyen de changer son comportement par traitement de cette information. Une information n'existe pas en soi: elle n'a de réalité que reçue et traitée par le receveur. Elle joue le rôle d'une médiation, c'est à dire un lien qui réunit deux éléments tout en maintenant leur différence et en ayant une fonction d'opérateur. Une médiation différencie et réunit en même temps deux phénomènes, en créant une modification active. Une médiation est une différence créatrice qui lie deux états avec changement de niveau: par exemple, la psychanalyse révèle la somatisation d'états psychiques; de même, les remèdes dilués et dynamisés provoquent un changement de l'état pathologique à l'état de guérison.

5. La loi de similitude

A partir des notions précédentes, il est facile de concevoir le fonctionnement de la loi

de similitude. Les symptômes développés par le malade comme tentative de guérison communiquent à l'environnement l'état de maladie. Le sujet s'accommode comme il peut de ce déséquilibre: il est dans un état semblable à celui qui a été défini artificiellement par la pathogénésie. Le remède devient alors un objet sémantique qui représente l'ensemble ou une partie des symptômes du malade. La hauteur de la dilution lui donnera sa puissance informative. La similitude entre la maladie artificielle et la pathologie va permettre à l'organisme de prendre connaissance de ses symptômes qui sont mimés par la maladie artificielle. Cette mimésis constitue en effet la représentation la plus simple et la plus compréhensible de la maladie. Cette représentation mimétique, apportée par le remède grâce à son statut d'objet sémantique, est reçue comme une information par l'organisme malade. Cette information permet alors à l'organisme de traiter les symptômes (par analogie dynamique) ce qui permet la négativation de ces symptômes, donc l'état de guérison. Le remède a joué un rôle de médiation entre ces deux états par son statut d'objet sémantique. Le nouvel état de guérison a permis à l'organisme d'évoluer par acquisition de nouvelles informations avec effet de mémoire. Le remède, objet sémantique, a donc joué le rôle d'un signifiant corporel. Cette interprétation de la loi de similitude est fidèle à la pensée d'Hahnemann: "Or, si l'image de la maladie artificielle, qu'on a composée de plusieurs symptômes d'un certain médicament qui paraît être le plus convenable, contient le plus grand nombre et dans la plus grande ressemblance ces signes singuliers, extraordinaires, particuliers et marquants (caractéristiques), qui se trouvent dans la maladie naturelle, ce médicament sera aussi en effet le remède le plus convenable, le plus homéopathique, le plus spécifique pour cet état de maladie." (Organon de l'Art de Guérir, § 161). Il s'agit donc non d'un processus de type effet rebond mais, par la connaissance analogique des symptômes acquise par le corps, d'une adéquation des phénomènes biologiques qui vont en quelque sorte effacer le symptôme. Si le remède est bien choisi avec de nombreux symptômes majeurs, la guérison devient totale en raison de la multiplicité des symptômes traités; si seulement quelques symptômes locaux sont effacés, la pathologie demeure plus ou moins latente et peut alors se manifester par d'autres symptômes donnant l'impression d'une sorte de "déplacement" de la pathologie. La guérison ne peut survenir que grâce à une analogie très profonde avec le remède, ce qui valorise la prise en considération des symptômes de niveau élevé.

6. Intégration de la totalité, de la similitude et des doses infinitésimales dans le paradigme des signifiants; une approche rationnelle de la thérapeutique homéopathique.

Il devient alors évident que les trois principes fondateurs de l'Homéopathie sont interdépendants. En effet, les dilutions infinitésimales apportent à l'organisme une information du remède correspondant à la maladie artificielle qui est lue dans un rapport de similitude par l'organisme entier. Il est alors impossible de séparer ces trois principes qui s'expliquent mutuellement. C'est seulement à la lumière de cette relation que les modèles expérimentaux peuvent être interprétés. C'est pour cette raison que le raisonnement expérimental ne peut être initié qu'à partir des principes de l'Homéopathie et non l'inverse. Une étude de l'infinitésimalité sortie de son contexte informatif n'a plus de sens et on arrive très vite aux confusions qui se sont produites depuis une dizaine d'années où l'on confond effets de faibles doses, régulation cybernétique et effet rebond avec la véritable pharmacologie homéopathique qui se place au niveau de la régulation par la similitude. De même, nous discuterons dans ce cadre de pensée les phénomènes d'hormésis (ou mithridatisation) obtenus par des doses infinitésimales dont l'inventeur a été Lise Wurmser, ou l'utilisation de hautes dilutions de molécules endogènes permettant de moduler des effets biologiques.

II. LES MODÈLES EXPERIMENTAUX ET LEUR INTERPRÉTATION DANS LE CADRE DU PARADIGME DES SIGNIFIANTS.

Premièrement et avant toute démonstration, les dilutions dynamisées doivent être définitivement séparées des solutions non dynamisées. Leur préparation est bien plus qu'une homogénéisation. On commence à entrevoir qu'un transfert de signaux électromagnétiques produits par les dilutions dynamisées transmet également l'information du remède (Endler et coll. 1995), qu'une dilution peut "émettre" à travers un récipient de verre (Van Wijk 1994, Endler 1996). En outre, un traitement électromagnétique des dilutions diluées et dynamisées efface la capacité d'information de ces dilutions (Hadji et coll. 1992). Ceci nous permet d'entrevoir une différence fondamentale existant dans les expérimentations selon qu'elles sont réalisées avec des dilutions dynamisées ou non. A l'aide des observations précédentes auxquelles s'ajoutent celles concernant l'analyse des hautes dilutions par RMN (Demangeat et coll. 1992, 1996), nous pouvons proposer que la dynamisation et la dilution transforme la capacité informative des solutions qui fonctionnent alors non par la présence des molécules résiduelles mais par l'information spécifique transférée par un champ électromagnétique de très faible intensité. L'empreinte moléculaire "structurale" dans le solvant est alors inconcevable (Schulte, 1994).

Si on applique maintenant le paradigme des signifiants à l'étude de ces différents modèles expérimentaux (Bastide 1996a), on constate que l'"information" telle que nous l'avons décrite au début de cet exposé peut être transférée par un support électromagnétique. Cette hypothèse est lourde de conséquences: l'information est une abstraction qui nécessite un support mais qui n'a pas de réalité propre; elle n'existe que par le changement du receveur. Ceci signifie l'abandon de toute théorie mécaniste et une approche radicalement différente des observations expérimentales. La nature du receveur devient primordiale; l'information est perçue par l'organisme dans sa globalité ce qui déclenche a posteriori des phénomènes de régulation généraux ou locaux selon le degré de l'information. Nous nous retrouvons alors dans la relation -information (par la dilution dynamisée) - globalité -cadre informatif (représenté par la similitude dans l'Homéopathie). Reste donc à préciser le cadre informatif des modèles expérimentaux: les modèles homéopathiques s'appuient sur la pathogénésie; cependant à une exception près, aucun des modèles expérimentaux étudiés n'a fait appel à des symptômes observés chez le sujet sain. Notre propos sera donc d'établir si les différentes expériences publiées rentrent dans le cadre de la pensée mécaniste (logique des objets) ou dans la logique des signifiants: seules ces dernières expérimentations seront une aide à la compréhension de l'Homéopathie.

1. Modèles expérimentaux basés sur le paradigme mécaniste.

Ils sont caractérisés par l'utilisation non obligatoire de solutions dynamisées et par le fait qu'ils ne fonctionnent pas avec de hautes dilutions mais seulement lorsque les molécules sont encore présentes (c'est à dire à une dilution inférieure à la 10 CH). Ils démontrent parfois simplement des zones d'activité très sensibles dans des modèles in vitro (Markovac & coll. 1988, Leung-Tack & coll. 1986, Boudard & Bastide 1991). Les modèles in vivo sont très peu nombreux: ils sont par exemple liés à des activités de type phéromone identifiées jusqu'à la concentration du picogramme soit 10-12 (Pavel et coll. 1977, Andersen et Doving 1991). Ces modèles ont été souvent évoqués pour "expliquer" les activités des dilutions de l'ordre de la 4CH ou 5 CH ou même 7 CH. D'autres ne sont interprétables que par le modèle de la régulation cybernétique: certaines molécules jouent le rôle d'un "signal" qui met en jeu des systèmes de régulation moléculaire négatifs ou positifs avec une "concentration - signal". Par exemple, une inversion d'effet d'une substance chimiotactique sur des granulocytes neutrophiles pour une concentration 100 fois plus faible a été décrite (Bellavite & coll. 1993, 1996). Dans certains modèles, des effets de synergie peuvent être observés en particulier sur des effets de cytotoxicité cellulaire (Tsuchitani & coll. 1991, Morimoto & coll. 1991, Safrit

& coll.1992). Ces expérimentations sont caractérisées par le fait que les hautes dilutions sont inactives. D'autre part, ces derniers modèles sont réalisés *in vitro*, ce qui ne préjuge pas de l'effet de ces très faibles concentrations *in vivo*. Ces expériences sont cependant couramment citées comme preuves de la thérapeutique homéopathique alors qu'aucun des trois principes cités plus haut n'est respecté ce qui ajoute encore à la confusion dans la compréhension du problème posé par l'Homéopathie.

Un autre argument souvent cité est l'effet rebond: il s'agit d'une réaction de l'organisme qui pourrait ressembler à un mécanisme d'action de l'Homéopathie, explication d'ailleurs souvent proposée. Comme exemple de l'effet rebond, nous citerons simplement la sensation de chaleur très forte en réaction à un froid intense, ou encore expérimentalement un effet stimulant de l'immunité cellulaire après une seule injection de Cis-platine à effet antimitotique (Arinaga, 1994). A partir de ces exemples, on pourrait penser que le remède homéopathique déclenche des phénomènes de régulation endogène (Van Wijk et Wiegant, 1994). L'ambiguïté de l'interprétation commence à apparaître ici: même si le remède homéopathique emprunte des voies de régulation endogène pour fonctionner, ce qui n'est pas démontré en cas de vraie similitude, l'effet rebond est lié à une pression moléculaire ou physique très forte qui au cours du temps, provoquera une série d'oscillations compensatrices de plus en plus faibles (dépression, stimulation, dépression) très différentes de l'action de l'image de la maladie artificielle représentée par la pathogénésie.

2. Modèles basés sur le principe de l'Hormesis

L'hormesis, et son application plus communément désignée par mithridatisation, est caractérisée par une augmentation des capacités de défense de l'organisme contre les toxiques. Rendue célèbre par Mithridate le Grand (et utilisée par Raspoutine), elle propose "d'habituer l'organisme" à des doses croissantes de poison de telle sorte qu'il résiste à une intoxication mortelle (Mithridate, poursuivi par Romains, tenta en vain de s'empoisonner et finalement se fit tuer par le glaive). De façon moins historique et apparemment sans lien avec ce que nous venons de décrire, Southam et Erlich (1948) puis Stebbing(1981) ont développé la notion d'hormesis en démontrant que des substances inhibitrices de la croissance de divers organismes utilisées à faibles doses provoquaient une stimulation de la croissance de ces mêmes organismes. De très nombreux modèles ont été étudiés avec toutes sortes de substances sur de très nombreux organismes (Oberbaum & Cambar 1994) y compris les plantes (Pongratz 1994). De très faibles doses d'antimitotiques ont déclenché une augmentation de la défense immunitaire (Wagner & coll. 1988). Dans ce cas, les doses utilisées sont toujours matérielles et l'effet opposé n'est pas lié à une forte pression inhibitrice comme dans l'effet rebond: l'inversion d'effet est fonction de la concentration utilisée (Van Wijk & coll.1993). Cet effet a été obtenu également avec de hautes dilutions: l'aspirine à forte dose diminue la formation de thrombus *in vivo* alors que de hautes dilutions vont l'accélérer (Doutremepuich & coll. 1990, 1994). Les faibles doses, et encore plus les hautes dilutions déclenchent un effet opposé à l'effet toxique comme si l'organisme pouvait "apprécier" la toxicité particulière du produit et déclencher aussitôt un système de défense opposé.

Ceci est particulièrement mis en évidence lorsque la faible dose ou la haute dilution est administrée avant l'intoxication: nous retrouvons là notre modèle de mithridatisation. Un prétraitement par une faible dose déclenche un effet opposé qui diminue l'intoxication consécutive par un identique (Weiss & Weiss 1986, Conforti & coll.1995). Mais plus encore, une haute dilution de Cadmium ou de Cis-platine, strictement informative car dépourvue de molécule, déclenche un vrai processus d'apprentissage puisque la recherche des molécules de défense (métallothionéine) n'est pas renforcée avant l'intoxication mais seulement au moment de l'intoxication. (Delbancut, 1994). Cet apprentissage de l'organisme lui permet de mieux résister à l'intoxication (Cal & coll 1986, Delbancut 1994). De la même façon, des dilutions homéopathiques de Coffea ont protégé des souris de malformations embryonnaires

dues à la caféine (Taddei-Ferreti & Cotugno 1995). De plus, lorsque la faible dose ou la dilution sont données après l'intoxication, on observe une amplification des systèmes de défense adaptés à l'agression.

Les modèles d'hormésis nous apportent les confirmations suivantes: les hautes dilutions sont strictement informantes alors que les faibles doses ont encore un effet d'objet. A ce titre, les hautes dilutions déclenchent un apprentissage adapté strictement au toxique concerné qui ne se manifeste qu'au moment de l'intoxication. Au contraire, si cette information ne peut être traitée par l'organisme parce qu'elle est erronée, on constate des effets toxiques amplifiés (un prétraitement par les dilutions de Cadmium augmente l'intoxication au Cis-platine): ceci confirme la spécificité de l'information et permet de vérifier qu'une information fautive est plus dangereuse qu'une absence d'information. C'est donc l'organisme dans son ensemble qui perçoit le danger et adapte son comportement de défense à condition que l'identification du danger soit possible (loi d'identité) au moment de l'intoxication.

Nous sommes déjà dans le paradigme des signifiants avec un système d'information primitif, de mémorisation courte, et basé uniquement sur l'identité entre l'information et l'intoxication.

Il est très remarquable d'observer que ce modèle correspond exactement au moyen de défense des insectes contre les agresseurs. Il faut de faibles quantités d'une bactérie pathogène avant une contamination massive par cette même bactérie pour que les insectes soient capables de résister à l'infection. Cette "immunité" primitive est peu mémorisée (Metalnikoff 1920, Hoffman & coll. 1992).

3. Modèles utilisant des molécules endogènes.

Les molécules endogènes diluées et dynamisées ont fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux. Nous citerons essentiellement l'utilisation de dilutions de thyroxine dans la métamorphose des grenouilles (Endler & coll. 1994, 1995), des dilutions soit d'antigène, soit d'anticorps, soit d'histamine dans les effets de l'hypersensibilité immédiate au niveau cellulaire ou sur des organes isolés (Hadjji & coll. 1991, Benveniste & coll. 1992, Litime & coll. 1992), ou encore des hormones ou des médiateurs du système immunitaire dans des modèles d'immunopharmacologie (Doucet-Jabœuf & coll. 1982, Bastide & coll. 1985, 1987, Youbicier-Simo & coll. 1993, Bastide & Boudard 1995, Bastide 1994, 1996). Dans tous ces modèles, la préparation diluée et dynamisée a le statut de matériel informant, la plupart du temps sans présence de molécules. C'est bien l'organisme (ou l'organe ou la cellule) dans son ensemble qui réagit au niveau d'action des molécules utilisées selon leur place dans la hiérarchie de l'organisme. Le cadre informatif correspond à l'identification biologique naturelle de telles molécules puisque le génome permet le relais informatif de toutes les molécules endogènes: il s'agit donc d'une grille de lecture "naturelle".

Ce modèle apparemment simple est en réalité très complexe. L'importance de l'information obtenue par une dilution diluée et dynamisée d'une molécule endogène sera dépendante de la hiérarchie de la molécule dans l'organisme. Par exemple, la thyroxine est essentielle pour la mue du têtard: son information par une dilution 30D sera "entendue" et traitée de façon certainement significative mais d'intensité variable. En effet, un deuxième paramètre important est représenté par la "clarté" de l'information: si elle s'ajoute aux informations endogènes déjà existantes physiologiquement, cette information peut être soit non entendue et donc non traitée (pas d'effets significatifs), soit bien entendue mais non traitée par suite d'une surcharge informationnelle ou d'une faiblesse de l'organisme (effets aggravants), soit entendue et traitée mais de façon irrégulière selon les expériences (effet significatifs mais pas toujours répétables). Le modèle de Youbicier-Simo (1993) démontre que des poulets bursectomisés à trois jours de la vie fœtale (ablation de l'organe lymphoïde d'éducation des lymphocytes B ou bourse de fabricius) avant que toute information correspondante ne circule déjà, puis traités aux jours 6 et 9 de la vie fœtale par de hautes

dilutions de bursine donc uniquement informative, présentaient un fonctionnement comparable aux poulets normaux, non bursectomisés. Dans ce modèle, cette information puissante est toujours entendue puisque connue de l'organisme, toujours traitée (résultats toujours significatifs et répétables) puisque l'information endogène et l'organe correspondant ont disparu évitant ainsi une surcharge informationnelle.

4. Modèles basés sur la loi de similitude

Ces modèles expérimentaux sont la plupart du temps basés sur des symptômes locaux. Plus généraux, ils tentent de reproduire expérimentalement la thérapeutique homéopathique. A ce titre, tous les essais de thérapeutique vétérinaire sont à considérer. Ces modèles basés sur la loi de similitude rentrent directement dans le cadre des trois principes décrits plus haut. Seule la hiérarchie de similitude (niveau des symptômes) permettra de valider plus ou moins facilement cette mise en évidence d'effets pharmacologiques. Par exemple, le symptôme local de cicatrisation correspondant à la pathogénésie de *Silicea* mis en évidence chez la souris (Oberbaum & coll. 1992) est facilement objectivable mais cet effet n'est pas toujours répétable. Malheureusement seuls les symptômes locaux peuvent être étendus à un large groupe d'individus aussi identiques que possible (souris consanguines); mais dans ce cas, l'information de bas niveau ne permet qu'une correction de certains symptômes et la méthode est difficilement généralisable et reproductible. Nous retrouvons là tous les paramètres qui font de l'Homéopathie une thérapeutique strictement individuelle. Tout modèle basé sur la similitude, pour être efficace et répétable, ne peut être qu'individuel: par définition, il ne peut satisfaire aux critères de l'expérimentation de groupe en double aveugle qui sont les principes de base de l'expérimentation allopathique. Les succès observés sont souvent difficile à reproduire dans un contexte différent (autre laboratoire, autre lot d'animaux pourtant de même race, autre saison, etc..).

III. LES PARTICULARITÉS EXPERIMENTALES LIÉES À L'ACTION DE REMÈDES PRÉSENTÉS DANS LE STATUT DE "L'INFORMATION".

Nous avons précisé que l'information, transférée par un support (par exemple électromagnétique), n'a pas d'existence propre si ce n'est par les modifications qui se produisent chez le receveur. Son effet est global même s'il existe un "récepteur" du support au sens matérialiste du terme, de la même façon que la musique, transférée par un support ondulatoire, perçue par l'oreille, a un "sens" pour notre corps et notre psyché. Les applications de la musicothérapie par Aldridge (1989, 1990, 1993) sont d'ailleurs un exemple de signifiants corporels et psychiques de modèle informatif .

L'information ne se manifeste donc que grâce à son traitement par le receveur qui va modifier son état initial avec effet de mémoire ou non selon le niveau d'information. (L'information immunologique rentre également dans ce cadre).

Deux particularités expérimentales sont liées au statut du "remède informatif". Ces deux particularités sont particulièrement visibles dans les modèles utilisant des molécules endogènes diluées et dynamisées dont nous avons vu que le cadre informatif était "naturel", donc mal défini. Nous les avons constatées de nombreuses fois dans nos expérimentations. L'une est liée à l'effet pharmacologique de l'eau pure dynamisée, l'autre aux effets d'aggravation irréversible déclenchant un état pathologique plus grave chez les sujets traités que chez les sujets témoins. Ces deux phénomènes sont totalement inexplicables dans la logique des objets.

Les expériences utilisant un traitement par de l'eau diluée sur elle même et dynamisée comparée à un traitement par l'eau non dynamisée montre souvent des effets pharmacologiques inexplicables (Guennoun & coll., 1996). Cette observation a été particulièrement spectaculaire lors de traitement de souris irradiées (irradiation totale corporelle par les rayons gamma à 6,3 Gy) par de hautes dilutions de molécules endogènes (association de thymuline, bursine, interleukine 3). Le contrôle "eau dynamisée" a souvent montré un effet de protection significatif. Ce phénomène semble cependant aléatoire lorsqu'on le compare à l'action des hautes dilutions du mélange cité plus haut. Une hypothèse serait la "capture" par ce vecteur électromagnétique d'informations résiduelles circulantes dans l'organisme receveur, une vérification rigoureuse d'artéfacts expérimentaux ayant été réalisée, envisageant en particulier une contamination externe de l'eau dynamisée.

Une deuxième observation concerne les effets "aggravants". En général facilement réversibles dans les modèles utilisant la loi de similitude, ils sont beaucoup plus impressionnants dans les modèles faisant appel aux molécules endogènes. Par exemple, dans le modèle cité plus haut (Guennoun & coll, 1996), un taux de mortalité plus élevé a pu être observé chez les souris irradiées traitées par les hautes dilutions, bien que nous ayons tenu compte de "l'effet-cage" en séparant les lots de souris par petits groupes. Si nous revenons à notre explication du traitement de l'information (identification de l'information puis traitement de l'information déclenchant une réaction inverse), il est évident que l'absence d'une similitude rend difficile l'interprétation de l'information. Selon l'état du sujet, la qualité et l'importance de la dé-régulation ou la puissance de l'information, on peut assister à une surcharge informative telle qu'elle conduit à une aggravation qui peut être dramatique, surtout si le sujet est extrêmement faible, donc peu réactif comme dans le cas de nos souris. Cette remarque est importante au plan de la thérapeutique: c'est la raison pour laquelle nous insistons toujours en disant qu'une information par des molécules endogènes doit toujours être encadrée, ciblée, par une information d'un niveau supérieur désignée par la similitude, par exemple.

IV. CONCLUSION.

Cette longue réflexion sur la validation de l'Homéopathie par un nouveau modèle logique nous permet à la fois d'analyser et de corréler les trois principes de l'Homéopathie: similitude, globalité, infinitésimalité. Par cette démonstration, l'Homéopathie acquiert un statut de thérapeutique scientifique, avec une possibilité de vérification expérimentale. La nouvelle méthode thérapeutique découverte par Hahnemann il y a deux siècles n'a pu être acceptée dans la pensée positiviste puisque elle repose sur une logique de communication analogique et non sur une logique d'objets. Cette approche épistémologique déborde le cadre de l'Homéopathie qui devient alors un exemple dans le cadre de ce nouveau paradigme de la même façon que l'allopathie est un exemple de la logique des objets. Ce nouveau paradigme constitue une médiation entre le corps pris dans son ensemble et son environnement, entre le corps et la psyché, entre le paradigme mécaniste et le paradigme symbolique.

L'Homéopathie constitue un outil précieux pour aider à la construction de ce nouveau mode de pensée puisqu'elle fournit des modèles expérimentaux permettant de vérifier les hypothèses émises selon cette nouvelle logique, donnant ainsi au génie d'Hahnemann toute sa modernité.

Références

Aldridge D, G.Gustorff, H.J.Hannich, "Music therapy applied to coma patients", J. Royal Soc. Med., 83, pp 345-346, 1990.
Aldridge D, "Music and Alzheimer disease- assessment and therapy: discussion paper", J.

Royal Soc. Med., 86, pp 93-95, 1993

Aldridge D, "Music, Communication and medicine: discussion paper", J. Royal Soc. Med., 82, pp 743-746, 1989.

Andersen O, K.B.Doving, "Gonadotropin releasing hormone, a novel olfactory stimulant in fish", *Neuroreport*, 2, pp 458-460, 1991.

Arinaga S, M.Adashi, N.Karimine, H.Inoue, T.Asoh, H.Ueo, T.Akiyoshi, "Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity following a single dose of cisplatin in cancer patients", *Int.J.Immunopharmac.*, 16, pp 519-524, 1994.

Bastide M and F.Boudard, "A novel concept of immunomodulation", in *Forum sur l'Immunomodulation*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris, pp303-316, 1995.

Bastide M, A.Lagache, C.Lemaire-Misonne, "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie". *Revue Intern Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.

Bastide M, A.Lagache, *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.

Bastide M, "Basic research on high dilution effects", in: C Taddei and P Marotta eds: *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, in press, 1996a.

Bastide M, "High dilutions as a tool of immunomodulation", in: C Taddei and P Marotta eds: *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, in press, 1996.

Bastide M, M.Doucet-Jaboeuf, V.Daurat, "Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers", *Immunol. Today*, 6, pp 234-235, 1985.

Bastide M, V.Daurat, M.Doucet-Jaboeuf, A.Pelegrin, P.Dorfman. "Immuno modulatory activity of very low doses of thymulin in mice", *Int.J.Immunotherapy*, 3, pp 191-200, 1987.

Bastide M, "Immunological examples on ultra high dilution research", pp 27-33, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.

Bellavite P, S.Chirumbolo, C.Santonastaso, D.Biasi, S.Lussignoli, G.Andrioli, "Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, in press.

Bellavite P, S.Chirumbolo, G.Lippi, G.Andrioli, L.Bonazzi, L.Ferro, "Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils", *Cell.Biochem.Funct*, 11, pp 231-239, 1993.

Boudard F, M.Bastide, "Inhibition of mouse T-cell proliferation by CGRP and VIP: effects of these neuropeptides on IL-2 production and cAMP synthesis", *J.Neurosc.Res.*, 29, pp 29-41, 1991.

Cal, F.Larue JC, J.Guillemain, J.Cambar, "Chronobiological approach of protective effects of *Mercurius corrosivus* against mercury-induced nephrotoxicity", *Ann. Rev. Chronopharmacol.*, 3, pp 99-102, 1986.

Conforti A, S.Lussignoli, S.Bertrani, R.Ortolani, G.Verlato, P.Bellavite, "Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats", *Int.J.Immunopathol.Immunopharmacol.*, 8, pp 113-121, 1995.

Delbancut A, "Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales", Thèse Université Bordeaux II, France, Juillet 1994.

Demangeat JL, C.Demangeat, P.Gries, B.Poitevin, A.Constantinesco, "Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de silice/lactose", *J.Med.Nucl.Biophys*, 16, 2, pp 135-145, 1992.

Demangeat JL, P.Gries, B.Poitevin, "Modification of 4 MHz N.M.R. water proton relaxation times in very high diluted aqueous solutions", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1996 (in press).

Doucet-Jaboeuf M, J.Guillemain, M.Piechaczyk, Y.Karouby., M.Bastide, "Evaluation de la dose limite d'activité du Facteur Thymique Sérique", C.R.Acad.Sci., 295, III 1982.

Doutremepuich C, O. De Seze, D.Le Roy, M.C.Lalanne, M.C.Anne, "Aspirin at very ultra low dosage in healthy volunteers effects on bleeding time, platelet aggregation and coagulation", Haemostasis, 20, pp 99-105, 1990.

Doutremepuich C, O.Aguejouf, D.Pintigny, M.N.Sertillanges and O. De Seze, "Thrombogenic properties of ultra-low-doses of acetylsalicylic acid in a vessel model of laser-induced thrombus formation", Thrombosis Research, 76, pp 225-229, 1994.

Endler P C, W.Pongratz, R.Van Wijk, F.A.C.Wiegant, K.Waltl, M.Gehrer, H.Hilgers, "A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia", pp 39-68, in Ultra High Dilution, Physiology and Physics, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994a.

Endler P.C, W.Pongratz, CW Smith, J.Schulte. "Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology".J.Vet.Hum.Tox., 37, pp 259-260, 1995.

Endler P.C, W.Pongratz, G.Kastberger, F.A.C.Wiegant, J.Schulte, "The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs", J.Vet.Hum.Tox., 36, pp 56-59, 1994b.

Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in Signal and Images, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1996,(in press).

Guennoun M, F Boudard, C Cabaner, Y Robbe, JB Dubois, M Bastide. "Radioprotection and immune system regeneration of irradiated mice by using high dilution treatment." Alternative Therapies , pp 64, January 1996, San Diego, USA

Hadji L, B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". FASEB, n°7040, 1992.

Hoffman JA, J.L.Dimarc, P.Bulet, "Les peptides antibactériens inductibles des insectes", Med.Sci., 8, pp 432-439, 1992.

Lagache A, Echos du sensible, Alpha Bleue Publisher, Paris, 1988.

Lagache A,"Notes on the conceptual basis of Science", Signal and Images, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, in press, 1996a.

Lagache A,"What is Information", Signal and Images, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, in press, 1996b.

Leung-Tack J, J.Martinez, J.L.Sansot, Y.Manuel, A.Coll, "Inhibition of phagocyte functions by a synthetic peptide lys-pro-pro-arg (postin)", Protides Biol.Fluids Proc.Colloq., 34, pp 205-208, 1986.

Litime MH, J.Aissa and J.Benveniste,"Antigen signalling at high dilution", FASEB, n° 3488, 1992.

Markovac J, G.W.Goldstein "Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C", Nature, 334, pp 71-73, 1988.

Metalnikoff S, "Immunité naturelle ou acquise des chenilles de Galleria mellonella, C.R.Soc.Biol., 83, pp 278-280, 1920.

Morimoto H, J.S.Safrit, B.Bonavida, "Synergistic effect of tumor necrosis factor a and diphtheria toxin-mediated cytotoxicity in sensitive and resistant human ovarian tumor cell lines", J.Immunol, 147, pp 2609-2616, 1991.

Oberbaum M and J.Cambar, "Hormesis; dose dependent reverse effects of low and very low doses", pp 5-19, in Ultra High Dilution, Physiology and Physics, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.

Oberbaum M, R.Markovits, Z.Weisman, A.Kalinkevits, Z.Bentwich," Wound healing by Homeopathic Silica Dilutions in Mice", Harefuah, 123, pp 79-82, 1992.

Pavel S, D.Psatta, R.Goldstein, "Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain", Brain Res.

Bull., 2, pp 251-254, 1977.

Pongratz W and P.C.Endler, " Reappraisal of a classical botanical experiment in ultra high dilution research. Energetic coupling in a wheat model", pp 19-26, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.

Safrit JT, B.Bonavida, "Hierarchy of in vitro sensitivity and resistance of tumor cells to cytotoxic effector cells, cytokines, drugs and toxins", *Cancer Immunol. Immunother.*, 8 pages, Springer-Verlag Publisher, Heidelberg, 1992.

Schulte J, "Conservation of structures in aqueous ultra high dilutions", pp 105-115, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.

Southam CM, J.Erlich, "Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture", *Phytopathology*, 33, pp 515-524, 1948.

Stebbing ARD., "Hormesis- Stimulation of colony growth in *Campanularia flexuosa*, (hydrozoa) by copper, cadmium and other toxicants", *Aquatic Tox.*, 1, pp 227-238, 1981.

Taddei Ferreti C and A Cotugno, "Treatment of the teratogenicity induced in mice by caffeine or adenine", *Progr.Biochem.Biotechnol.*, 3, pp.in press, 1995.

Tsuchitani T, J.Zigelboim, J.Berek, B.Bonavida, "Potentiation of cytotoxicity against human ovarian cell-lines with combinations of subtoxic concentrations of tumor necrosis factor and adriamycin or cisplatinum", *J.Cell.Pharmacol.*, 2, pp 1-11, 1991.

Van Wijk R and F.A.C.Wiegant, "Physiological effects of homeopathic medicines in closed phials; a critical evaluation", pp 81-95, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.

Van Wijk R, F.A.C. Wiegant, in *Cultured mammalian cells in homeopathy research- the similia principle in self recovery*, University Utrecht Publisher, 1994.

Van Wijk R, H.Ooms, F.A.C. Wiegant, J.E.M.Souren, J.H.Ovelgönne, J.M.van Aken, A.W.J.M.Bol, "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homeopathic similia law", *Environ.Manag. Health*, 5, pp13-25, 1994.

Van Wijk R, M.Welters, J.A.Souren, H.Ovelgonne, F.A.Wiegant. "Serum-stimulated cell cycle progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite", *J.Cell.Physiology*, 155, pp 265-272, 1993.

Wagner H, B.Kreher, K.Jurcic, "In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico- and femtogram quantities of cytostatic agents", *Arzneim.Forsch./Drug Res.*, 38, pp 273-275, 1988.

Weis P, J.S.Weis, "Cadmium acclimation and hormesis in *Fundulus heteroclitus* during fin regeneration", *Environ.Res.*, 39, pp 356-363, 1986.

Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. "Effects of embryonic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens", *Int.J.Immunotherapy*, 9, pp 169-180, 1993.

75 - INFORMATION AND LIVING SYSTEMS

1- The living body as an informed-informing organization.

Our way of thinking is inherited from positivism:"everything is matter, according to the very restricted definition of the matter provided by the mechanistic paradigm. Consequently, it was thought that every problem (or every object) was solvable by reducing its terms (or itself) into simple material elements. Matter rules over everything" (Lagache, 1997a). The mechanistic materialism transformed the positive method into philosophical and social totalitarian practice. If we consider the properties of the object

according to the mechanistic paradigm, it is homogenous and it may be separated into its different elements; it does not change except by wear of time; it changes only in terms of its spatial position and it is characterized by autarky. The object responds to thermodynamic laws and is, by approximation, not related to its environment; it is a physico-chemical material (Bastide & Lagache, 1992). These characteristics are not acceptable for the living body.

On the contrary, the living body is heterogenous and cannot be separated into its different elements since it functions as a whole. This represents a major difficulty for biological science. Interrelationships between the different biological systems of the body are so strong that the body must be considered as a whole. However, scientists traditionally have always been disturbed by the problem of individual biological systems. Moreover, the living body is different before and after the events that it comes across and it is continuously modified as a function of time. The body has a psychological memory but a physical one too as shown by the immune system: it learns how to fight against aggressions and remember them. Even bacteria and isolated cells are able to organize their defence after the recognition of an aggression as it may be observed in the hormetic model. The living bodies are in a continual and irreversible learning process. They show interactions at every level from psychic to physical as demonstrated for example in psychoneuro-immunology. They are never independent of their environment and are in continuous relationship with the external world (see figure 1). Therefore, the body is able to receive *information*. The living body is neither an object nor an idea and needs to communicate with its environment (Lagache , 1997b).

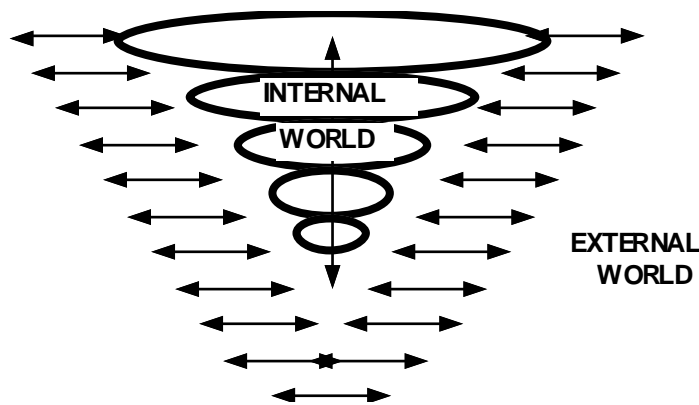


Figure 1: The living body, an informed-informing structure
 The living body (body and mind) is a complex structure with different levels of information. It is able to exchange information with the external world. Information also circulates in the internal world allowing exchanges at every level. The living body has the ability to deal with information at the right level.

The living self is the never-ending process whereby levels of information are synthesized, in the face of the informing environment. Living beings communicate with their world in a non verbal way, whether on a somatic or psychological level: we can therefore present the paradigm of signifiers. This paradigm takes place within the framework of the logic of analogy. The signifier is the semantic object which materially designates information to be transmitted and dealt with: for example, the homeopathic remedy is the mimetic representation of the disease.

2- What is information?

Just as the mechanistic paradigm seizes the material interactions between objects and the symbolic paradigm assumes linguistic facts, we need a paradigm that allows the understanding of living structures: as such, we can present the paradigm of signifiers discovered by A. Lagache (1988, 1997a, 1997b): "*living beings communicate with their world in a non verbal way, whether on a somatic or psychological level*". This paradigm takes place within the framework of the logic of analogy: the communication will be mediated by "*semantic objects*": their application can be used to interpret the therapeutic effects of homeopathy and the succussed high dilutions can be considered as semantic objects since they are biologically active and do not contain any molecule (Bastide & Lagache, 1992, 1996, 1997a, 1997b, Bastide *et al.*,1995, Youbicier-Simo *et al*, 1993, 1996a, 1996b).

The semantic object makes sense for the living organism; the circulation of this type of signifier has its own original laws:

- Each piece of information is not an object even if it has a *carrier*: for example, the information of the remedy is carried *by the potentized high dilution*.
- The sense is non-local; it concerns the whole organism designated as the receiver. This receiver then *creates the meaning* and is able to modify its behaviour.
- The simplest mode of representation for living structures is a passive mimesis. But when the living organism receives this information brought by the semantic object (i.e. the potency) , it receives it not as a material object but as information about this object which calls for a processing and active regulation by the whole organism. This is an operation of *active mimesis* . In order to be treated, this semantic object must fulfill certain conditions: it has to be alleviated, diluted, so as not to worsen the symptoms through too strong a presence. It has to be related to the receiver's referent.

The pathological symptoms of a patient may be considered as an attempt at communication by the patient's body: the symptoms become the process of communication about the pathology, the organism being unable to find itself the mechanisms of regulation necessary to recover the normal state. These symptoms are classically read by the physician either to identify the pathology and to find the corresponding treatment (allopathy), or to identify the remedy able to provoke the whole symptoms in a healthy subject (homeopathy): the allopathic therapy will consider the body as an object and try to cancel the main symptom by an opposite effect; the homeopathic therapy will consider the body as an informed-informing structure and will transmit an artificial and alleviated information on the whole symptoms given by the remedy. Then, the body is able to recognize and treat the "semantic object" which allows the negation of the symptoms recognized as an erroneous adaptation. The more similar the symptoms of the patient and the remedy, the more effective the remedy. The medical device has to re-inform the patient and makes his symptoms move on towards a higher level of integration. The action of the remedies consists of a dynamic analogy between pieces of information as proposed by A.Lagache (1988, 1997a, 1997b).

3- The transmission of information

It has been shown that succussed high dilutions undergo physical modifications (Demangeat *et al.*, 1992, 1997). Moreover, high dilution messages are inhibited by a magnetic field (Hadji *et al.*, 1992); in addition, experimental studies on the transmission of specific information contained in high dilutions of thyroxine have been performed by Endler *et al.*(1994, 1995, 1997). The influence of either a high dilution of thyroxine (D30), prepared according to the special homeopathic process of stepwise dilution and agitation or similarly diluted water was tested on tadpole metamorphosis. These probes were directly added to the basin water, or vials of the thyroxine dilution (D30) or water were placed on an input coil linked to a filter and to an amplifier with a gain of 10^6 . Frequencies up to 80 kHz were digitized at the Nyquist frequency, buffered in a RAM and multiplexed on to a CD. After noise

reduction and filtering, the signal was attenuated by 10^6 to restore the original analog level. Water vials were placed for 4 min on an output coil. These probes were directly added to the basin water. Finally, experiments were performed using a D30 thyroxine dilution and similarly prepared water sealed in hardglass vials hung in the basin water (Endler *et al.*, 1997). The results showed that the chance of tadpole to enter the four-legged stage is generally smaller in the groups treated with the information from thyroxine than in the control groups. Information from molecular thyroxine or high dilution thyroxine can be transferred by a process of stepwise aqueous dilution and agitation or by means of an electronic circuitry; it can be stored on a compact disk; highly diluted thyroxine can exert its effect through the wall of a sealed glass vial (Endler *et al.*, 1994, 1995, 1997).

4- Molecule transfer and high dilution transfer.

This leads to the assumption that bio-information can be transferred by electromagnetic waves and can be processed by conventional electronic circuits and devices. Experiments have been performed using either molecular transfer (Citro, 1996; Vinattieri, 1996) or high dilution transfer (Endler *et al.*, 1995, 1997). However, we have to distinguish the bio-effect transmitted by succussed high dilutions from that generated by molecular solutions and termed TFF (Trasferimento di Farmaci in Frequenza). The origin of the substance can also modify completely the behavior of the organism designated as the receiver: an exogenous substance is a foreigner for the receiver while an endogenous substance is accepted as a self molecule and automatically recognized. Molecule and high dilution transfers have to be considered separately in case of exogenous and endogenous substances.

a- Exogenous substance transfer or TFF.

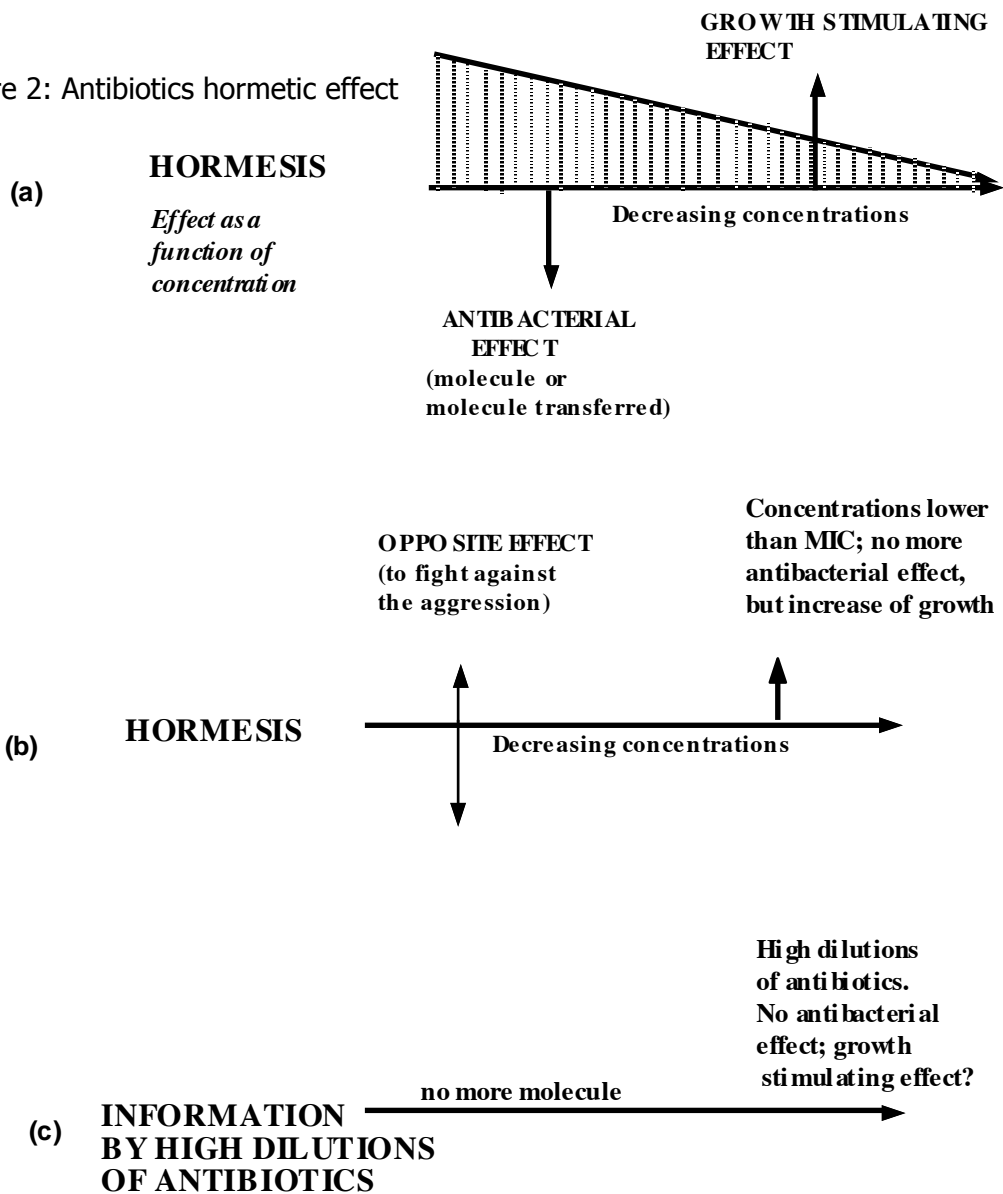
Many pharmacological substances have been transferred (Citro, 1996): antibiotics, anti-inflammatory remedies, analgesics, benzodiazepines, and herbicides (Vinattieri, 1996) etc...For instance, antibiotics transfer was performed by Citro and co-workers. The transmitted antibacterial effect was as effective as the effect induced by the molecular solution itself with respect to the classical antibiotic activity related to "Minimal Inhibitory Concentration" (MIC).

The model of antibiotic molecular transfer will help us understanding the difference between *a molecular transfer* (magnetic "print" of the molecule) and a *high dilution transfer* (magnetic transfer of an information).

Citro and co-workers showed that the real pharmacological effect of the pharmacological active molecules was exactly transferred even though it was a short-living activity. The model of antibiotics is very demonstrative since low or high dilutions of antibiotics do not have any antibacterial effect; in fact, the latter is related to the Minimal Inhibitory Concentration. On the contrary, it has been shown that low concentrations of antibiotics are able to stimulate the growth of bacteria according to the hormetic phenomenon: added to food at low concentration, they stimulate the growth of animals by enhancing vitamin production by bacteria into the gut, this activity corresponding to an increase of bacteria metabolism (Moore, 1946; Luckey *et al.* 1946; Luckey, 1959, 1990, 1991). This stimulatory effect on bacteria designated as "hormesis" likely corresponds to an adaptation process developed by the bacteria to cope with the toxic stress recognized as hazardous. As a result, the bacteria initiates a growth increase to counteract the non-lethal antibiotic effect: this model provides theoretical support for the hormetic effect (Figure 2). Therefore, low concentrations of antibiotics have no inhibitory effect ; on the contrary they stimulate growth (hormetic model). No experimental data are available on the effects of antibiotics high dilutions; at least the absence of any antibacterial effect is understandable. Considering the antibacterial effects observed after the magnetic molecular transfer (TFF) by Citro and co-workers, the molecular transfer of antibiotics cannot be assimilated to a high dilution transfer: it looks like a magnetic "print" of the molecule which is perceived by the

receiving organism as the molecule itself; this magnetic print is a short-living phenomenon but has the same pharmacological activity as the molecule itself.
The magnetic transfer of pharmacological products keeps their pharmacological activity. It is not an information.

Figure 2: Antibiotics hormetic effect



a-The antibiotics molecules (or the magnetic transferred molecule) induces an antibacterial effect until the MIC concentration. The living organism (bacteria) tries to counteract the toxicity with the appropriate tools and growth is stimulated.

b- Growth is observed only when the antibiotics concentration is low.

c- High dilutions or transferred high dilution information either only able to stimulate growth (no experimental results are available) or have no effect. *They have no antibacterial properties.*

b- Endogenous substance TFF.

The action of an endogenous substance in an organism is quite different from that of an exogenous substance like antibiotics.

An endogenous substance is coded by the genome of the receiver. It belongs to the organism which recognizes it as a self molecule. An endogenous substance like thyroxine is a hormone able to induce the tadpole metamorphosis (10^{-9} or 2 nM to 10^{-8} or 20nM). The TFF of molecules of thyroxine or highly diluted thyroxine has been performed by Endler *et al.* (1994, 1995, 1997). Vials of a highly toxic concentration of thyroxine (1 mM) (which is normally lethal for the tadpoles) or water were placed on an input coil, one end of which was connected to a special amplifier (linear from DC to HF) by a single insulated wire. Water vials were placed for 4 min on a similar output coil.

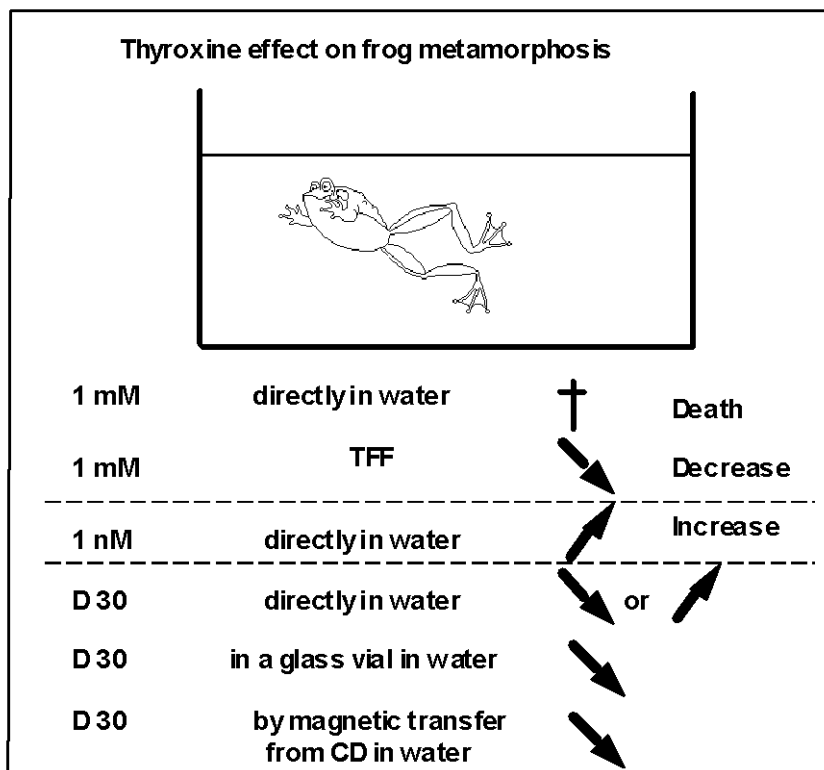


Figure 3: Effect of various preparations of thyroxine on the metamorphosis of tadpoles (Endler *et al.*, 1994, 1995, 1997) slowing down or accelerating the metamorphosis.

These probes were directly added to the basin water (Endler *et al.*, 1997). This toxic thyroxine TFF induced an opposite effect compared with that induced by the molecular solution added in the basin by inhibiting the development of the frogs and did not kill them as 1mM thyroxine should. These results are summarized in figure 3.

It looks like if the endogenous molecule transferred was identified as a signal and no more as a poison: it means that the transfer modifies the relationship between the object thyroxine and the receiver. But as demonstrated above, this signal cannot be assimilated to true information. True information exists only in the succeded high dilutions of thyroxine (D30) which contains no molecule but the corresponding information (see § 2 and § 5); this high dilution information can also be transferred by the TFF system. The D30 thyroxine itself, the D30 transferred thyroxine and the D30 high dilutions contained in a sealed bottle gave approximately similar effects on tadpole metamorphosis by slowing down the phenomenon. The TFF toxic molecular signal or the high dilution induced similar effects.

Thyroxine being an endogenous molecule and not a poison, the organism is able to "recognize" it as a useful substance without developing an opposite reactional effect. At the time of metamorphosis, the organism needs the thyroxine signal to operate the modifications at the tadpole legs level. This phenomenon is inhibited either by the thyroxine molecular TFF or by D30 high dilutions at intervals of 48h; however, high dilution of thyroxine (D30) at intervals of 8 hours accelerates the metamorphosis (Endler *et al.*, 1994). This means that the TFF molecular signal as well as a strong D30 information induced a passive mimesis (see above § 2). The informative message depends on the capacity of the receiver to treat the information: when the information is not treated, passive mimesis (opposite effect to the "normal" effect) is observed (Lagache, 1997b). This effectiveness of the endogenous molecule information in an active or passive mimesis was also shown using the irradiated mice model (Guennoun *et al.*, 1996).

A summary of the exogenous and endogenous magnetic transfer activity is shown in figure 4.

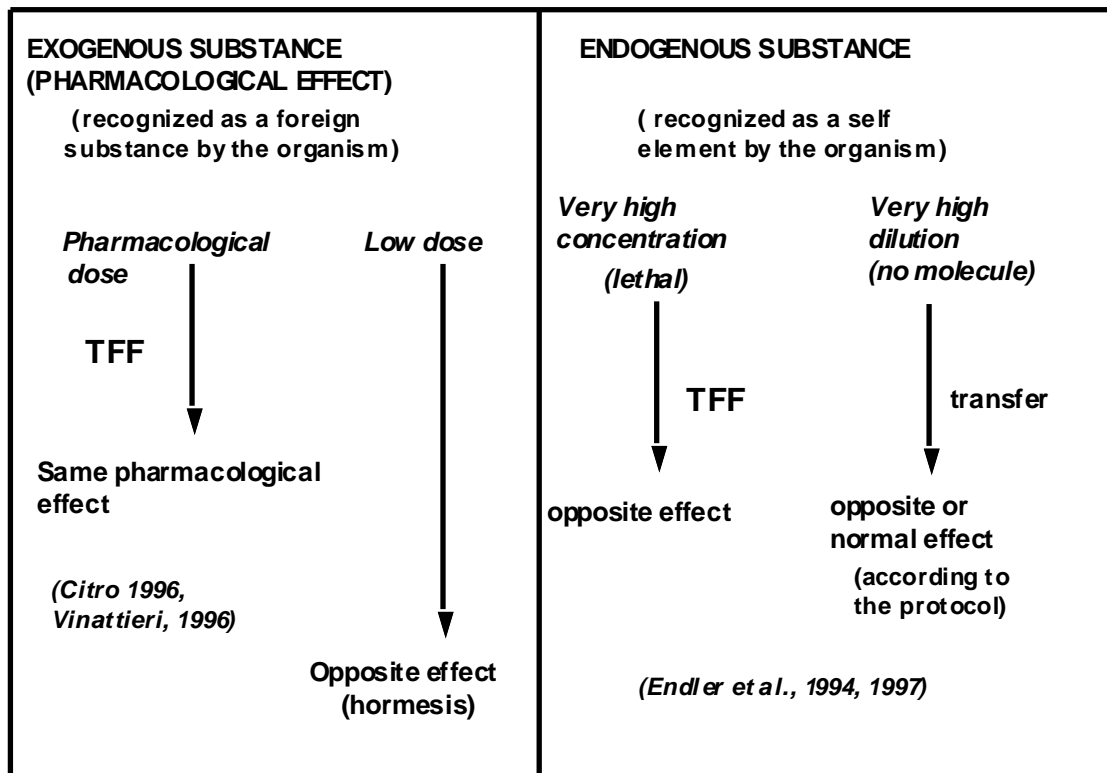


Figure 4: Comparison of the exogenous and endogenous activity after TFF or dilution

5- High dilution informative effects

a- High dilutions of an endogenous molecule bursin in the model of bursectomized chickens (Youbicier-Simo et al., 1993, 1996a, 1996b).

We tested the effect of bursin on the humoral immune response of bursectomized chickens. Chick embryos were surgically bursectomized at 80 h of incubation and then given saline or bursin *in ovo*, a tripeptide isolated from the bursa of Fabricius, on embryonic days 6 and 9. Four groups of chickens were tested: sham-operated control (N); saline-treated bursectomized (BX+S); 100 fg bursin-treated (BX+fg); 10^{-27} g (pool of 6 succussed high dilutions 15CH, 16CH, 17CH, 18CH, 19CH and 20CH) bursin-treated (BX+ 10^{-27}) groups. The 10^{-27} g bursin solution was prepared by 1/100 serial dilutions according to the homeopathic preparations. The four groups were repeatedly immunized with porcine thyroglobulin (Tg) on days 21, 30, 39 after hatching. Plasma corticosterone levels and serum antibodies titers against porcine thyroglobulin (Tg) were evaluated on days 20, 29, 38 and 47 after hatching. The immunized N group exhibited high concentrations of corticosterone and ACTH on day 38 but not their bursectomized BX+S counterparts. The hormonal response of the bursin-treated groups were similar to that of the normal (N). Specific antibodies to Tg remained at very low background levels in the BX+S group in spite of repeated stimulations, whereas the N group raised a strong specific antibody response. *In ovo* administration of very low doses of bursin (100 fg and 10^{-27} g) induced normal high antibody production as in the normal group (N). These results were replicated in another experiment including a randomized control tripeptide (Trp-Leu-Leu-NH₂) at the concentration of 100 fg. Melatonin was evaluated in addition to the corticosterone, ACTH and anti-thyroglobulin antibodies. The data were replicated and melatonin also showed a peak on day 38 in normal and high dilution bursin-treated chickens while the controls (bursectomized: BX, solvent-treated bursectomized: BX+S and control peptide -treated bursectomized: BX+Pf) showed no increase in plasma melatonin levels (figure 5).

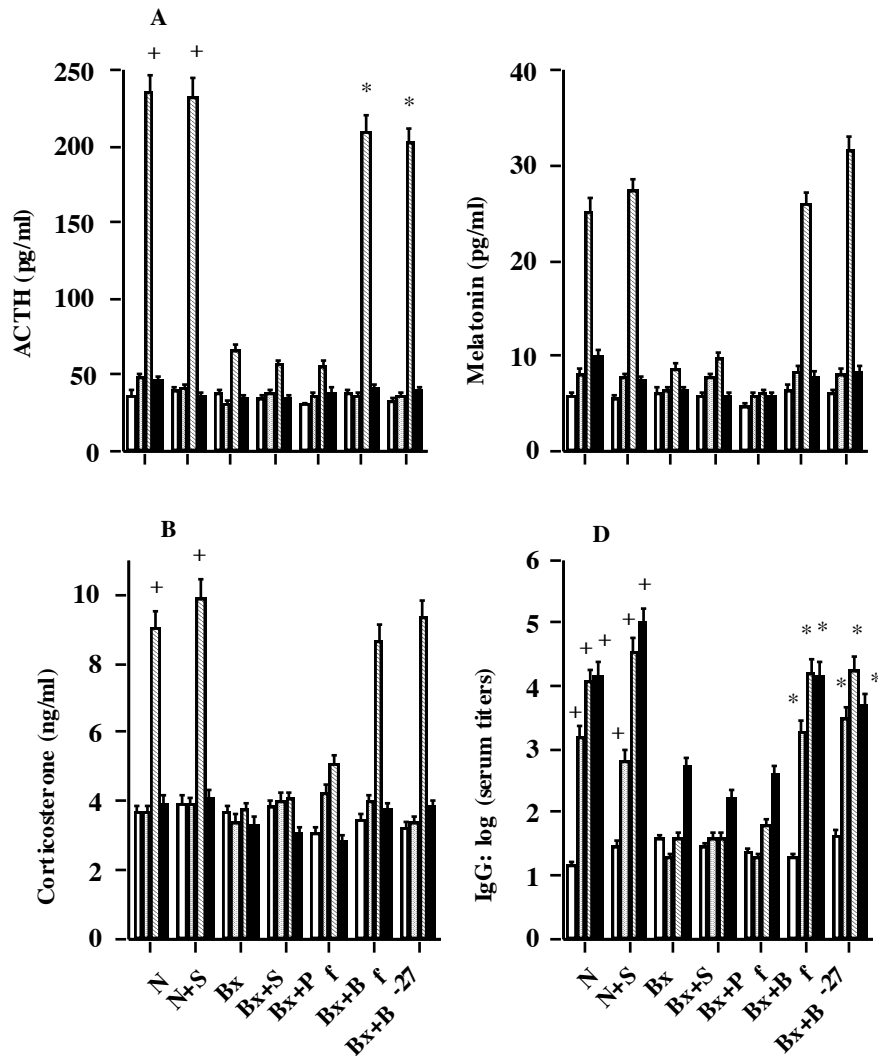


Figure 5: ACTH (A), corticosterone (B), melatonin (C) and anti-Tg IgG (D) responses to immunization against porcine Tg in high dilution treated groups compared to the control groups. Seven experimental groups were used (N, N+S, Bx, Bx+S, Bx+P, Bx+B_f, Bx+B⁻²⁷). The animals were immunized at the age of 21, 30 and 38 days. Blood samples were collected the day before the first immunization (d20: white columns) and at the age of 29 (dotted columns), 38 (hatched columns) and 47 (dark columns) to check the plasma levels of hormonal (ACTH, corticosterone, melatonin) and specific antibody (IgG) responses.

+P<0.01 vs Bx; *P<0.01 vs Bx+S.

These results were reproducible and highly significant : the bursa of Fabricius was surgically excised on the 3rd day of embryonic life and replaced only by the informative high dilution of bursin. The organism wholly needed this information which was received, treated in an active mimesis exactly as in a normal subject. The treatment was performed 2 and 6 days after bursectomy during the embryonic life. This model represents the best protocol to demonstrate unequivocally the perfect treatment of an endogenous information.

b- The model of irradiated mice (Guennoun et al., 1993, 1996a, 1996b).

The immunodepression model used was a powerful, single and total body irradiation of inbred BALB/c mice treated before and after irradiation by complementing the drinking water by a mixture of high dilutions of thymulin, bursin and Interleukin-3 (hormones of cytokines very important in the immune response Bastide *et al.*, 1985, 1987, 1994, 1996. The purpose was to evaluate the mortality rate of high dilution-treated as compared with irradiated untreated control mice.

When the mortality rate of the controls was expressed according to the season, we observed that irrespective of the irradiation intensity, the mortality rate was higher during the cold than the warm season : in January 6.1 Gy induced 85% mortality while in March or June, 6.3 Gy caused about 50% mortality . These variations in sensitivity are likely associated with the circannual variations of the immune response. It has been demonstrated that the cellular immune response is greater in the warm season while the humoral immune response reaches its acrophase in November-December. The defence against immunodepression caused by irradiation is much more linked to the cellular immune response than to the humoral response as in all acquired immune deficit. Considering the mortality index (% unsuccessful water treated control mortality - % high dilution treated mice mortality), it is evident that the irradiated treated mice were more protected by the highly diluted drugs in summer than in winter as shown in figure 6. Since we are in a border-line model using very powerful irradiation, a small decrease in the physiological immune resistance of the mice induces a passive mimesis while the small increase in the cellular immune response in summer turns out the system in active mimesis. This very interesting model clearly shows that the informative message of high dilutions is very powerful on the organism and can be dangerous when the organism is unable to react, leading to increased death rate in the treated mice as compared with the control during the cold season. The too powerful informative drugs induced a passive mimesis and consequently no protection or increase of death.

Highly diluted BIT radioprotective index according to the season

(Mortality index = % control mortality - % treated mice mortality)

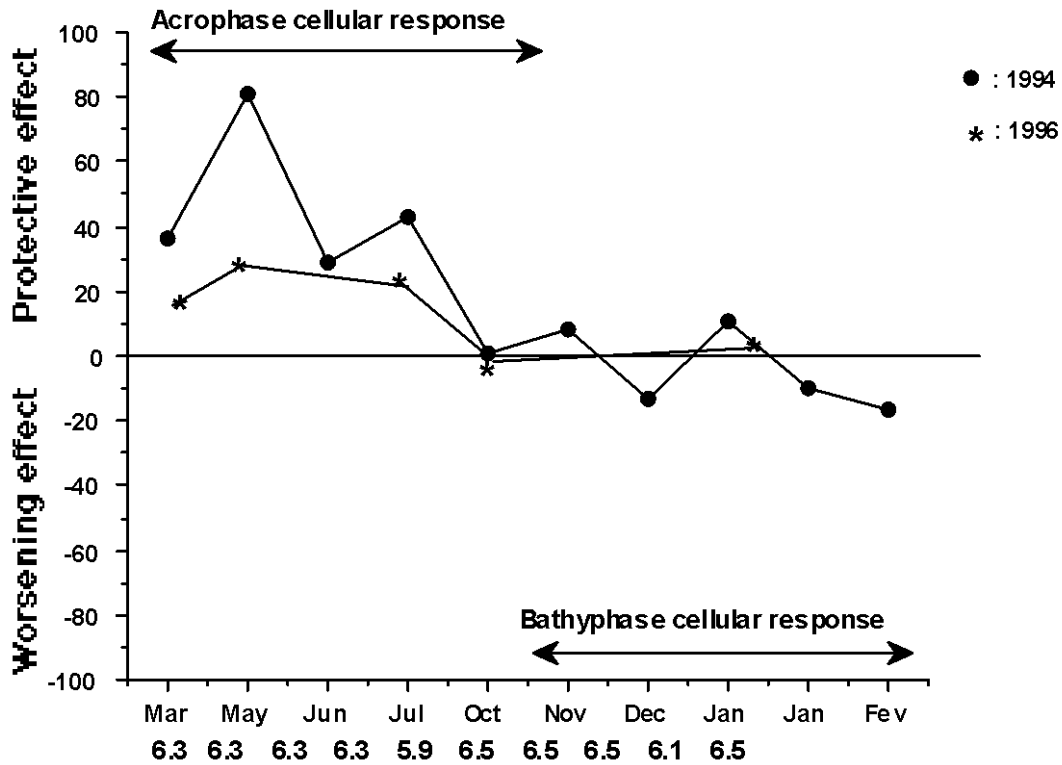


Figure 6: Variations of the high dilution protection in total body irradiated mice as a function of the season.

6- Conclusion

The living organisms communicate with their world in a non-verbal way by means of informations (Bastide and Lagache, 1996, 1997a, 1997b). It has been demonstrated that a molecular information remaining in non molecular homeopathic high dilutions can be transferred by electromagnetic waves. This waves are not the information itself but are the carrier of it (figure 7).

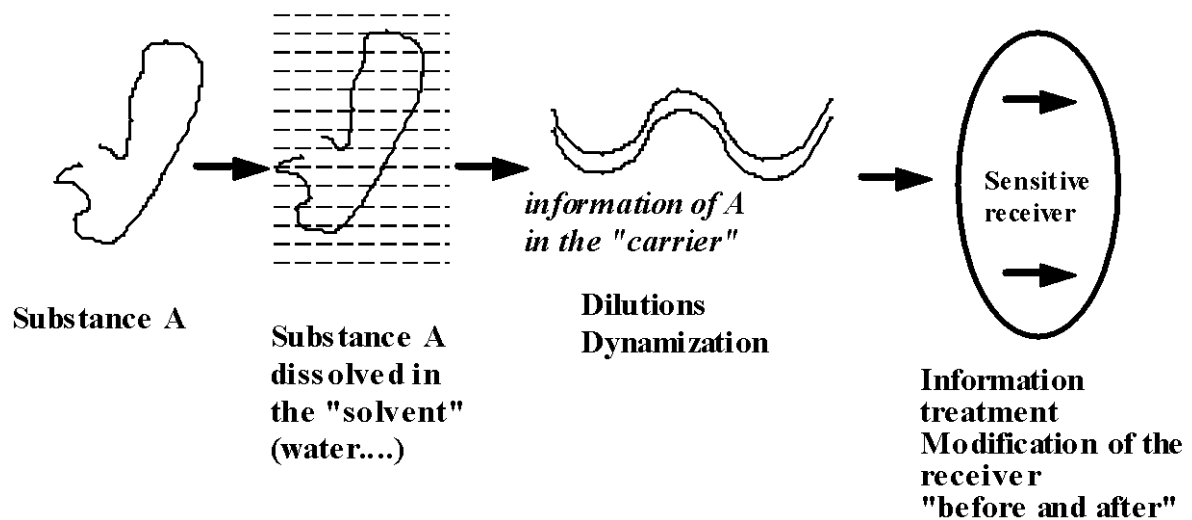


Figure 7: From the substance to its information transferred by a "magnetic" carrier , received and treated as a semantic object by the receiver which modifies its behavior as a function of time. A recognized information is treated as a mimetic function in an "active mimesis" ; a recognized but untreated information will produce a "passive mimesis" increasing the negative regulation or the pathological effects.

The above examples of TFF and high dilution transfer allow us to propose that a molecular transfer is totally different from a high dilution transfer: the first one replaces the molecule and all the properties of the molecule at the same concentration are observed (i.e. the antibacterial effect); the transfer of high dilution is quite different; it strictly represents the molecule "information" considered as **a semantic function**. It has no direct or visible effect; the behavior of the treated organism changes only when necessary demonstrating that the information has been received, treated and memorized by the living organism though the water succeeded transmission.

References

- BASTIDE M, "High dilutions as a tool of immunomodulation", in: C Taddei and P Marotta eds: *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, in press, 1996.
- BASTIDE M, DOUCET-JABOEUF M., DAURAT V, "Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers", *Immunol. Today*, 6, pp 234-235,1985.
- BASTIDE M, DAURAT V., DOUCET-JABOEUF M., PELEGRIN A., DORFMAN P. "Immuno-modulatory activity of very low doses of thymulin in mice", *Int.J.Immunotherapy*, 3,pp 191-200, 1987.
- BASTIDE M, "Immunological examples on ultra high dilution research", pp 27-33, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- BASTIDE M, LAGACHE A, *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.
- BASTIDE M, LAGACHE A, C.LEMAIRE-MISONNE, "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 1995, 9: 237-249.
- BASTIDE M, LAGACHE A. "The paradigm of signifiers: an useful tool to analyse the effects of homeopathic remedies on the living body", in S.Gosvig Olesen and E Hog Eds,

- Alternative Therapy 3*, INRAT Odense University Press Publ., Gylling , Denmark, 1996, 21-34.
- BASTIDE M, LAGACHE A. "A new paradigm applied to high dilution effects on the living body", in: C Taddei and P Marotta eds: *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, 1997a, in press.
- BASTIDE M, LAGACHE A. "A communication process: a new paradigm applied to high dilution effects on the living body", *Alternative Therapies*, 1997b, in press.
- CITRO M. "TFF and metamolecular informed signal theory", International School of Biophysics on "High dilution effects on cells and integrated systems, Ischia, Naples, Italy, October 1996.
- DEMANGEAT J.L., DEMANGEAT C., GRIES P., POITEVIN B., CONSTANTINESCO A.: "Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de silice/lactose", *J.Med.Nucl.Biophys*, 1992, 16:135-145.
- DEMANGEAT J.L., GRIES P., POITEVIN B.: "Modification of 4 MHz N.M.R. water proton relaxation times in very high diluted aqueous solutions", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 95-110.
- ENDLER P C, PONGRATZ W., KASTBERGER G., WIEGANT F.A.C., SCHULTE: "The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs", *J.Vet.Hum.Tox.*, 1994, 36: 56-59.
- ENDLER P C, PONGRATZ W., VAN WIJK R., WIEGANT F.A.C., WALTL K., GEHRER M, HILGERS H.: "A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia", in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994, 39-68.
- ENDLER P C, PONGRATZ W., SMITH C.W., SCHULTE: "Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology". *J.Vet.Hum.Tox.*, 1995, 37: 259-260.
- ENDLER P C, PONGRATZ W., SMITH C.W., SCHULTE, SENEKOWITSCH F., CITRO M.: "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 149-160.
- GUENNOUN M, BOUDARD F, CABANER C., ROBBE Y., DUBOIS J.B., BASTIDE M. "Radioprotection and immune system regeneration of irradiated mice by using high dilution treatment." *Alternative Therapies* , pp 64, January 1996, San Diego, USA
- HADJI L., ARNOUX B., BENVENISTE J.: "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, 1992, n°7040.
- LAGACHE A, *Echos du sensible*, Alpha Bleue Publisher, Paris, 1988.
- LAGACHE A. "Unité de la pensée, pluralité des méthodes", *Entretiens de Monaco*, 6-7 Décembre 1996.
- LAGACHE A, "Notes on the conceptual basis of Science", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 265-279 (a).
- LAGACHE A, "What is Information", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 279-293 (b).
- LUCKEY T.D. Antibiotics in Nutrition, in H.S.Goldberg (ed), *Antibiotics, Their Chemistry and Non-Medical Uses*, D. Van Nostrand Publisher, Princeton, 1959: 174-321.
- LUCKEY T.D. *Hormesis with Ionizing Radiation*, CRC Press, Boca Raton Publisher, In Japanese Soft Science Inc., 1990, Tokyo.
- LUCKEY T.D. *Radiation Hormesis*. CRC Press, Boca Raton Publisher, 1991. In Japanese, Soft Science, Inc., Tokyo.
- LUCKEY T.D., GORDON H.A., WAGNER M. and REYNIERS J.A. Growth of germfree birds fed antibiotics, *Antibiot. Chemother*, 1956, 6: 36-40.

- MOORE P.R., EVENSON A., LUCKEY T.D., Mc COY E., ELVEHJEM C.A. and HART E.B. The use of sulfasuxadine, streptothrycin and streptomycin in nutritional studies with the chick, *J. Biol. Chem.*, 1946, 165: 437-441.
- VINATTIERI C. "Biological Experimentations with TFF." International School of Biophysics on "High dilution effects on cells and integrated systems, Ischia, Naples, Italy, October 1996.
- YOUBICIER-SIMO BJ, BOUDARD F., MEKAOUCHE M., BASTIDE M., BAYLE J.D.: "Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens", *Int.J.Immunotherapy*, 1993, 9: 169-180.
- YOUBICIER-SIMO BJ, BOUDARD F., MEKAOUCHE M., J.D.BAYLE, BASTIDE M.: "A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken." *J.Pineal Res.*, 1996, 21: 35-43.(a)
- YOUBICIER-SIMO BJ, BOUDARD F., MEKAOUCHE M., J.D.BAYLE, BASTIDE M.: "Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin." *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.* , 1996; 9: 43-51.(b)

78 - EFFECT OF HIGH DILUTIONS ON THE IMMUNE SYSTEM

Summary

The novel concept of immunomodulation proposed herein does not involve a new molecule or extract but rather a new approach to the use of endogenous molecules belonging to the immune system to modulate the immune response. The families of molecules we studied have different kinds of activity: thymic hormones which induce T lymphocyte maturation, bursin which participates to B lymphocyte maturation in chickens and cytokines which take part in cellular interactions. Our investigations were carried out firstly in mice with thymulin and natural mouse leucocytary interferon; we sometimes tested other thymic hormones or interleukin 2 as immunostimulating agents. We tested also bursin, a tripeptide isolated from Bursa Fabricii, a B lymphocyte educative organ in chicken, in surgically bursa deprived chickens. Finally interleukin 3 which is a colony stimulating factor active on the main hematopoietic stem cells in the bone marrow associated to thymulin and bursin was tested in sub-lethally irradiated mice. We studied the effect of these highly diluted test substances according to the homeopathic procedure. Our results indicate that Hahnemannian dilutions (beyond Avogadro number) have immunomodulatory activity. Furthermore, the activity is specific and the higher the dilution, the greater the capacity of the test substance to transmit its information to the target cell or organism as shown in bursectomized chickens (day 3 of embryonic life) receiving highly diluted bursin only during foetal life (day 6th and 9th). We also tested the immunomodulatory effect of high dilutions in strongly irradiated BALB/c mice. They have been treated before and after irradiation by high dilutions of endogenous molecules belonging to the immune system in order to test radioprotection or immunorestitution effects. The intensity of the effect of irradiation on untreated mice (controls) was season dependent. The mortality was greater in the cold season. During the warm season, we obtained a significant protective effect compared to the unsuccessful water control. We suggest that the regulation of biological systems involves the notion of "information" rather than the quantity of molecules it receives. Information is a non-molecular process which can only be expressed by modification of the receiver. The worsening effects observed in our last model on irradiated mice cannot be explained by a molecular process but show the power of the information given by high dilutions of endogenous molecules

(when it is not understood by the living system) by increasing the power of the pathology. Therefore, it is possible that besides the cybernetical regulatory mechanisms in living organisms reacting in response to hormones or cytokines and obeying the laws of classical pharmacokinetics, other mechanisms reacting in response to "information" might exist. These regulatory effects could be expressed at another level than those of the classical effector mechanisms of the cells. These examples could be a clue for understanding the homeopathic remedy effect which bring information on the symptoms to the living body in the framework of the similia law while information of endogenous molecules is normally received by the organism according to the genoma as referent.

Key words: High dilutions, Immunomodulation, Experimental models, non molecular information.

1. Introduction

Immunopharmacologists are studying molecules able to modulate the immune system in the context of modern pathologies including immunodepressive syndromes. These substances are intended either to improve the anti-infectious and anti-tumoral defence mechanisms or to prevent or treat autoimmune diseases. Various compounds of chemical or biological origin, termed immunomodulators, have been studied by classical pharmacological methods which are based on the toxicological and pharmacokinetic data of the test compounds. Since the effect of these drugs is a function of their half-life and serum level, they have to be used at particularly high doses to attain high blood levels and tissue concentrations. The case of cytokine α interferon or interleukin 2 exemplifies this point. These substances are used in human therapy at doses equivalent to several million units. As expected, such a treatment is associated with severe side effects. Administration of such high doses also contradicts the fact that these cytokines are secreted in a microenvironment and act according to a paracrine mechanism.

The novel concept of immunomodulation proposed herein does not involve a new molecule or extract but rather a new approach to the use of conventional substances to modulate the immune response. Given the fact that the immune system is subjected to a multiplicity of interwoven regulatory mechanisms characteristic of systemic organization, we suggest that the regulation of biological systems involves the notion of "information" rather than the quantity of molecules it receives. Indeed, the immune response is under the control of the idiotypic network, which is a reservoir of information on antigenic structures. Therefore, it is possible that besides the regulatory mechanisms in living organisms reacting in response to hormones or cytokines and obeying the laws of classical pharmacokinetics, other mechanisms reacting in response to "information" might exist. These regulatory effects could be expressed at another level than those of the classical effector mechanisms of the cells (Bastide & Boudard, 1995).

As in Homeopathy which can be considered as a model of "informative regulation" transmitted by the succussed dilutions, we decided to use serially homeopathic diluted solutions of endogenous molecules active on the immune system.

To transmit this information, we studied the effect of a series of highly diluted test substances. Our results indicate that serial dilutions have immunomodulatory activity. Furthermore, the activity is specific and the higher the dilution, the greater the capacity of the test substance to transmit its information to the target cell or organism. The families of molecules we studied have two different kinds of activity: thymic hormones which induce T lymphocyte maturation, bursin which participates in B lymphocyte maturation and cytokines which take part in cellular interactions.

2. Immunomodulatory products tested

The molecules studied belonged to endogenous molecules. As such, they were genetically "recognized" by the organism whatever their administration, molecular or non molecular: as the immunomodulating agents were prepared according to the homeopathic process, the "high dilutions" may be diluted in such a way that the molarity was less than 1 molecule / liter and the solution employed did not theoretically contain any molecule.

We have tested molecules isolated from the immune system: thymic hormones which induce intra or extra-thymic maturation of the T lymphocytes in humans or mammals, bursin which participates in B lymphocyte maturation in the bursa of Fabricius of Aves (Audhya *et al*, 1986) and cytokines which take part in cellular interactions. Although most of our investigations were carried out with thymulin (Bach & Dardenne, 1973) and natural mouse $\alpha\beta$ interferon which contained $\beta 2$ interferon identified now as interleukin 6, we sometimes tested other thymic hormones (thymosin and thymopoietin), interleukin 2 (IL-2) and bursin, a tripeptide released from probursin (Audhya *et al*, 1986). Investigating the activity of such different kinds of molecules, we were able to verify the specificity of the information they transmitted.

The immunomodulating agents were prepared as follows: the mother solutions (1mg/ml) were prepared in distilled water. Next, successive 100-fold dilutions vortexed 30 s or succussed vertically on a special machine for 2 minutes were carried out using an alcohol-water-glycerine solvent that had been filtered through a 0.45- μ m Sartorius membrane or distilled water; the dilutions used for injections or in "in vitro" tests were prepared in sterile 0.15 M NaCl. The following solutions were prepared: thymulin (Serva, Le Perray en Yvelines, France) at 10^{-x} mg/ml (where $x= 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 23$); thymopoietin II (Serva) at 10^{-x} mg/ml (where $x=9, 15, 19, 23$); thymosin 5 (kindly supplied by Hoffman-LaRoche) at 10^{-x} mg/ml (where $x=9, 15, 19, 23$); bursin at 100 μ g, 100fg, or a pool 15CH to 20 CH; Interleukin 3 (Sigma) associated to bursin and thymulin M at a pool 15CH-20CH. Aliquots of all test solutions were stored at -20°C or 4°C until use and vortexed or succussed again before experimentation. The control mice or cultured macrophages received unsuccussed water and control chicken embryos received the solvent diluted in the same manner as the test substances .

3. Immunomodulation experimentation in mice

Classical immunopharmacological ex vivo models were used to evaluate the effect of the diluted immunomodulators. The specific humoral immune response was studied by the Jerne plaque forming cell technique (PFC) on Swiss (OF1) or New Zealand Black (NZB) mice challenged with sheep red blood cells (SRBC). The specific cellular immune response of C57BL/6 or NZB mice against P 815 mastocytoma cells or EL4 cells, respectively, was evaluated using the ^{51}Cr -release technique after in vivo immunization. The non-specific natural killer response of C57BL/6 mice against YAC-1 cells was also evaluated using the ^{51}Cr -release technique. The in vitro techniques used were the lymphocyte transformation test (LTT) and chemiluminescence evaluation of adherent peritoneal cells from BALB/c mice. In the model of irradiated mice, the mortality rate was evaluated.

3.1. Ex vivo pharmacological studies in healthy mice

Effect of thymulin: Swiss mice pretreated with 10^{-9} , 10^{-15} , 10^{-19} or 10^{-23} mg/ml of thymulin showed a significantly depressed specific humoral immune response to SRBC (Bastide *et al*, 1985; Bastide *et al*, 1987; Bastide, 1995; Doucet-Jaboeuf *et al*, 1982; Doucet-Jaboeuf, 1986) . All control mice received the unsuccussed solvent intraperitoneally under the same conditions as the test mice (four injections 0.2 ml i.p.).

We studied the effect of pretreatment of different groups of C57BL/6 mice treated at days -15, -13, -11 and -8 before sacrifice with 0.2 ml of thymulin solutions ranging from 10^{-5} mg/ml to 10^{-19} mg/ml ; we observed a significantly depressed specific cellular immune response with the highest dilutions as shown in Figure 1 (Bastide *et al*, 1987; Bastide, 1995; Daurat, 1988). The concentration of 10^{-19} mg/ml (or 9 CH) had an effect that was able to be reproduced. In other experiments, thymulin significantly stimulated the NK response ($P < 0.001$)(Bastide & Boudard, 1995; Daurat, 1988).

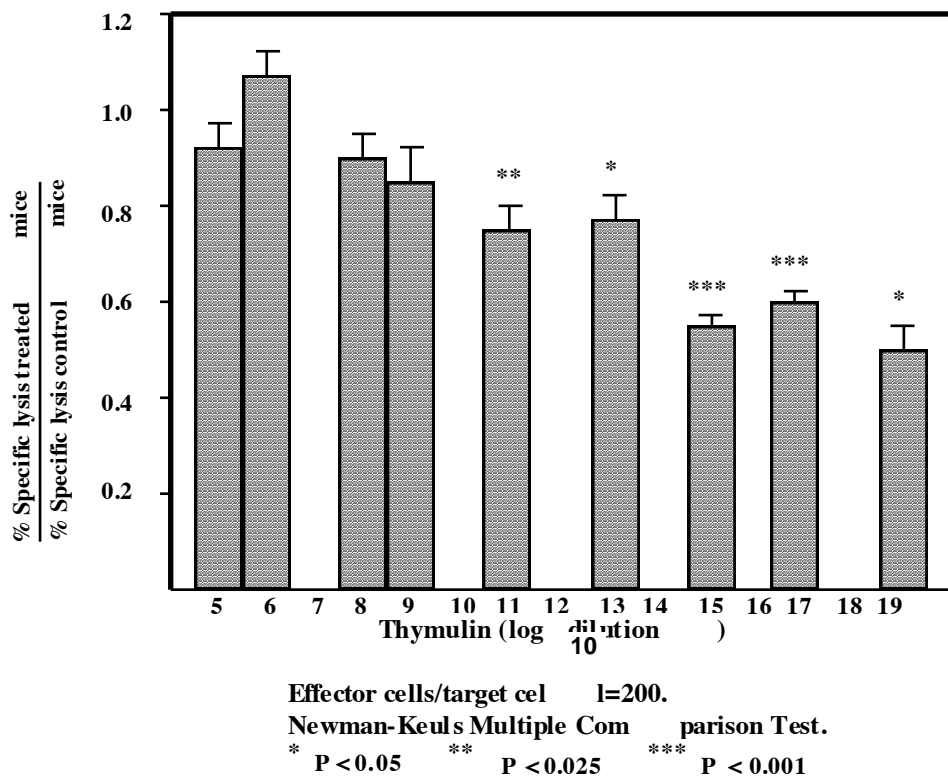


Figure 1: Allospecific cellular immune response of mice treated with different dilutions of thymulin.

Effect of other thymic hormones: the immunopharmacological effects observed in healthy mice treated with thymic hormones show that they did not affect the synchronizers. We studied thymosin 5 at doses of 10^{-9} and 10^{-19} mg/ml for two years and thymopoietin II peptide 29-41 at the doses of 10^{-9} , 10^{-15} , 10^{-19} and 10^{-23} mg/ml for one year. In both cases, we observed a decrease in PFC of treated mice compared with the control mice in June and an increase in PFC during the cold season (November-December).(figure 2 and 3). These seasonal variations were observed over the period of two consecutive years in Swiss mice treated with thymosin 5 and over the period of one year in thymopoietin-II treated mice (Bastide *et al*, 1985; Bastide, 1995; Doucet-Jaboef, 1984).

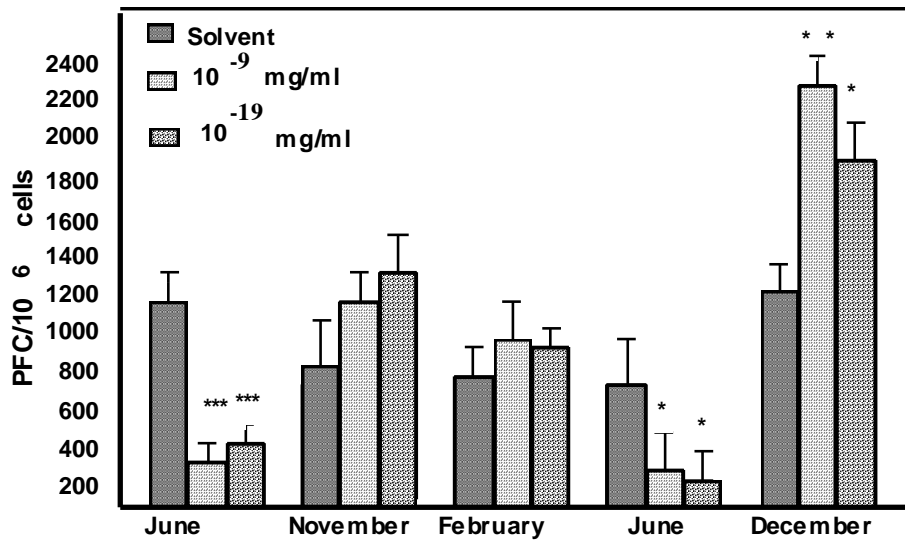


Figure 2: Seasonal variation of the number of PFC from mice treated with very low doses of thymosin 5

* P<0.05 ** P< 0.01 *** P<0.001
(Newman Keuls Multiple Comparison test)

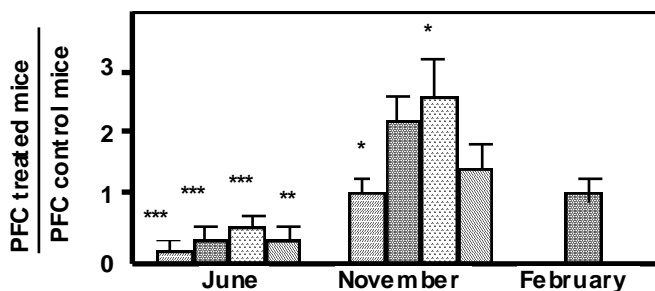


Figure 3. Seasonal variation of the number of PFC from mice treated with very low dose of thymopoietin II 29-4 1 fragment

4x10⁻⁹ mg 4x10⁻¹⁵ mg 4x10⁻¹⁹ mg 4x10⁻²³ mg/ml

* P<0.5 ** P<0.005 *** P<0.001

Newman-Keuls Multiple Comparison Test

3.2. In vitro studies in healthy mice

Mouse peritoneal macrophages from female BALB/c mice aged 4 to 12 weeks were incubated with natural murine interferon at 1.6 IU and 1.6 x 10⁻¹⁰ IU/ml. The production of reactive oxygen intermediates was evaluated by the chemiluminescence test. The treatment was able to modulate the PMA-induced chemiluminescence of macrophages. The two concentrations tested caused a decrease in the chemiluminescence of adherent cells from mice aged 4 to 5 and 8 to 12 weeks and an increase in the chemiluminescence of adherent cells from mice aged 6 weeks (Carrière *et al*, 1990).

3.3. Experimental *ex vivo* studies in immunocompromised mice.

Mutant mice such as New Zealand Black (NZB) whose thymus undergoes degeneration and who show a decrease in the thymulin secretion at the age of four weeks were chosen for the study. Female NZB mice aged 6 weeks were treated with 4CH, 7CH, 9CH and 11CH (10^{-9} , 10^{-15} , 10^{-19} and 10^{-23} mg/ml of thymulin respectively).

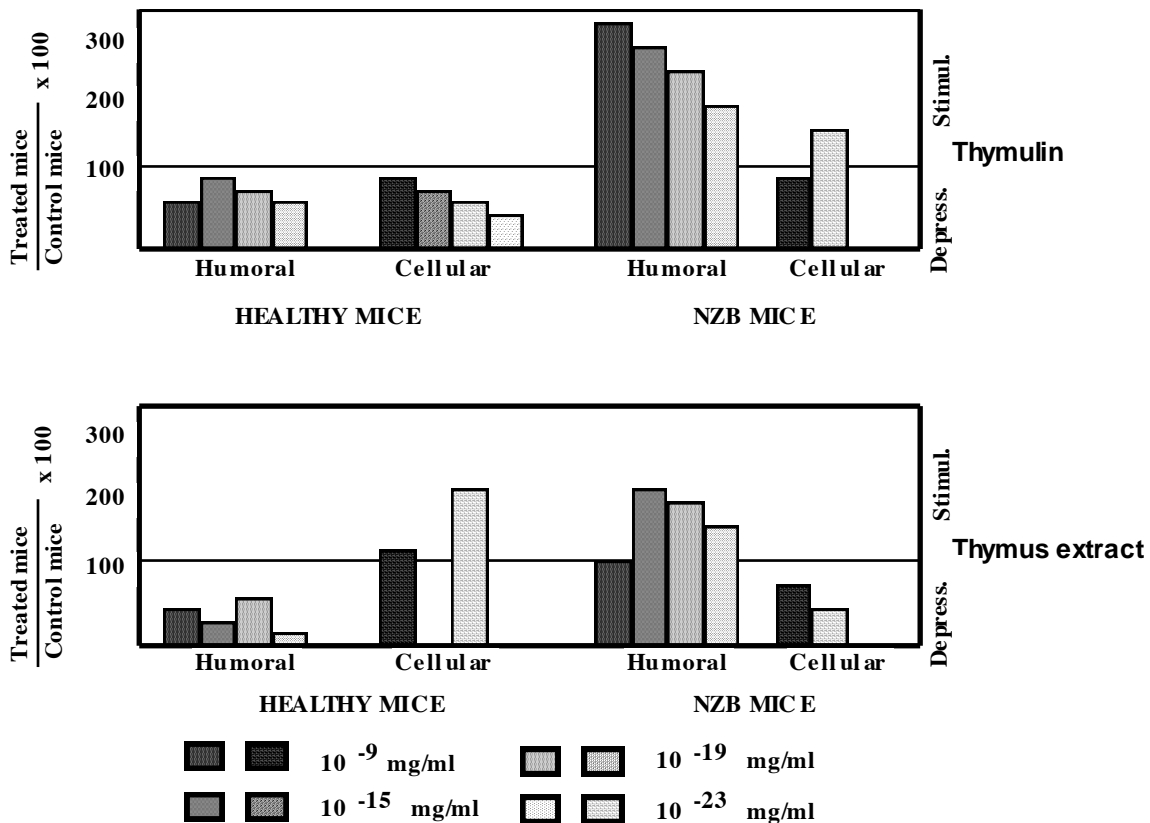


Figure 4: Immunomodulating effects observed in healthy mice compared to immunocompromised mice NZB.

All four dilutions of thymulin significantly stimulated the specific humoral immune responses as shown in figure 4. The cellular immune response was evaluated after treatment with 4CH and 9CH of the hormone; the highest dilution of thymulin significantly stimulated the cellular response against EL4 cells (Bastide *et al*, 1987; Bastide, 1995; Daurat, 1988). We always observed an opposite effect when we compared the results obtained in healthy mice with those obtained in immunocompromised mice. In addition, a crude extract of thymus at 10^{-9} , 10^{-15} , 10^{-19} and 10^{-23} mg/ml also showed opposite effects on the immune response when administered in healthy and NZB mice (Bastide & Boudard, 1995; Daurat, 1988).

We also tested *ex vivo* the mitogenic response to ConA and PHA of lymphocytes from NZB mice treated with thymulin; these mice are high responders to these mitogens as we verified in control mice. The female NZB mice treated with thymulin 7CH showed a significant decrease in lymphocyte stimulation. Taken together, we conclude that treatment with very low doses of thymulin caused an improvement in the immune response of NZB mice. However, these results have to be considered very carefully since

unpublished results of thymulin-treated MRL mice showed an aggravation of their autoimmune pathology.

4. Effect of in ovo administration of high dilutions of bursin in bursectomized chickens.

We also tested the effect of bursin on the humoral immune response of bursectomized chickens[13]. Chick embryos were surgically bursectomized at 80h of incubation and then given saline or bursin in ovo, a tripeptide isolated from the bursa of Fabricius, at days 6 and 9. Four groups of chickens were tested: one untreated sham-operated control group (N); one saline treated bursectomized group (BX+S); one 100 fg bursin treated group (BX+fg); one 10^{-27} g bursin treated group (BX+ 10^{-27}). The 10^{-27} g bursin solution was prepared by 1/100 serial dilutions according to the homeopathic preparations and was a pool of 15 to 20 CH hahnemannian dilutions. The four groups were repeatedly immunized with porcine thyroglobulin (Tg) at days 21, 30, 39 after hatching. Plasma corticosterone levels and serum titers antibodies against thyroglobulin were evaluated on days 20, 29, 38 and 47 after hatching. The immunized N group had high concentrations of corticosterone and ACTH on day 38 but not the bursectomized BX+S group. This level was completely restored in the two treated groups. Specific antibodies to Tg remained at very low background in the BX+S group in spite of repeated stimulations, whereas N group produced a strong specific antibody response. In ovo administration of very low doses of bursin (100 fg and 10^{-27} g) led to high antibody production[13]. These results were repeated in another experiment including a randomized tripeptide control (Trp-Leu-Leu-NH₂) at the concentration of 100 fg. Melatonin was evaluated in addition to the corticosterone, ACTH and antibodies anti-thyroglobulin. The results were able to be repeated and melatonin also showed a peak on day 38 in normal and treated chickens while the controls (bursectomized BX, solvent treated bursectomized BX+S and peptide control treated bursectomized BX+Pf) showed no increase in melatonin secretion (figure 5)(Youbicier-Simo 1993, 1996a, 1996b).

These results were emphasized by a study on the circadian rhythm of these hormones. The animals underwent a 12L-12D light-dark schedule for 12 weeks. Then, we measured the circadian rhythms of plasma ACTH, corticosterone (CORT), melatonin (MLT) and the pineal enzymatic activity of N-acetyl-transferase (NAT) and hydroxy-indole-o-methyl-transferase (HIOMT). The data showed that intact and bursin-supplied bursaless chickens exhibited pronounced diurnal rhythms of plasma ACTH and CORT, with low light-time levels and significantly higher night-time values reaching a sharp peak at midscotophase. The waveform rhythms of both hormones were severed after bursectomy. In all groups and regardless of the treatment, a daily rhythm of MLT with middark crest was recorded and persisted in Bx birds despite 50% reduction in height. This waveform profile was in keeping with the rhythm of NAT, but HIOMT remained arrhythmic. Neither the saline nor the control compound (Trp-Leu-Leu-NH₂) could reverse the effects of bursectomy.

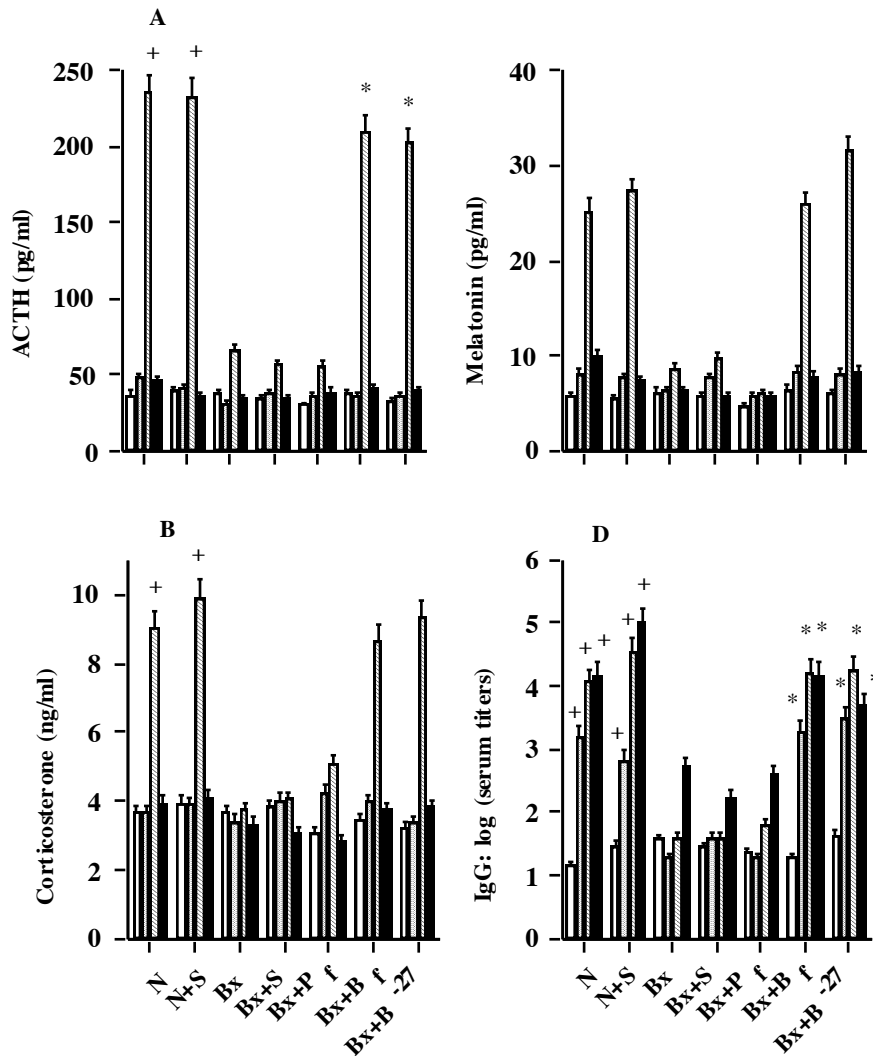


Figure 5: ACTH (A), corticosterone (B), melatonin (C) and anti-Tg IgG (D) responses to immunization against porcine Tg. Seven experimental groups were used (N, N+S, Bx, Bx+S, Bx+Pf, Bx+Bf, Bx+B⁻²⁷). The animals were immunized at the age of 21, 30 and 38 days. Blood samples were collected the day before the first immunization (d20: white columns) and at the age of 29 (dotted columns), 38 (hatched columns) and 47 (dark columns) to check the plasma levels of hormonal (ACTH, corticosterone, melatonin) and specific antibody (IgG) responses. +P < 0.01 vs Bx; *P < 0.01 vs Bx+S.

The corrective effect of bursin has been demonstrated in independent double-blind experiments and involved numerous physiological parameters measured in distinct laboratories. Compellingly, these arguments warrant that infinitesimal doses of bursin specifically induced recovery immune and neuroendocrine performances in our Bx recipients. Nevertheless, possible involvement of porcine thyroglobulin (Tg) in either control or bursin-treated birds is not precluded, since Tg is related to thyrotropic activity. Therefore, due to its precocious, time-limited, dose-dependent, pleiotropic and long-term action, bursin occupies a privileged position in the hierarchical scale of biologically active compounds.

At this point, it is worth noting that highly dilute bursin was as efficient as 100 fg of the same compound in cancelling the multiple effects of bursectomy. Nowadays, a growing set of experiments aimed at substantiating the biological effects of high dilutions are under way, and some reports are compelling. Nevertheless, whether underlying mechanisms fit

into a molecularist theory remains a central question, because highly dilute solutions are theoretically devoid of active material compounds. Several theories are put forward, but a deciding factor in the efficiency of high dilutions seems to lie in the way such solutions are prepared, including sequential centesimal dilution steps with potent vertical stirring between two successive steps. We demonstrated that in serially succussed diluted ^3H -thymidine solutions, radioactivity decayed linearly, without showing any difference between succussed and unsuccussed solutions, which precludes the assumption of a different molecular distribution due to succussion. As a working hypothesis, it can be proposed that non-molecular specific information corresponding to the original molecule (bursin) is conveyed to the recipient organism which deals with this special cue to restore normal immune and neuroendocrine functions. Finally, using a relevant experimental model, we have provided evidence that minute amounts of a compound originating in the bursa of Fabricius can functionally mimic *in vivo* the biological effects of this organ. Further investigations based on the electromagnetic properties of high dilutions may shed more light on the possible means by which the recipient organism receives the message delivered by highly dilute bursin.

However, the route (s) by means of which the bursal information influences neuroendocrine or immune functions and underlying mechanisms have yet to be unraveled.

5. Effect of administration of high dilutions of bursin / interleukin 3 / thymulin in total body irradiated mice.

The immunodepression model was a strong single total body irradiation of inbred BALB/c mice treated before and after irradiation in drinking water by high dilutions of a mixture of thymulin, bursin and IL-3. Our purpose was to evaluate the modifications in mortality rate of high dilution treated mice compared to irradiated untreated control mice. The evaluation of recovery of lymphocyte status was also performed in some cases.

Inbred 5 to 6 weeks female BALB/c mice (Janvier, Le Genest St. Isle, France), weighing 14 to 18 grs were used for the experiments. The animals were randomly distributed upon receipt (10 to 45 mice per group). All the animals were housed in the same non sterile room (temperature $+22^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$) at constant ventilation, submitted to a 12-hour light-dark cycle (lights on 6th a.m- 6th p.m.). Before use, the cages were sterilized in a steamer (115°C) for 20 minutes as were the feeding bottles. Test groups were fed with rodent granules (AO4, UAR, Epinay sur Orge, France). Mice had free access to food and water.

The animals underwent total body irradiation (TBI) by $^{60}\text{Cobalt}$ γ -rays at the Val d'Aurelle Center, Montpellier (CRLC, parc Euromedecine). The dose of irradiation was 5 to 6.5 Gy (0.12 Gy/min); it was measured by PTW Unidos 0.125 cm^3 dosimeter. The beam covered the whole surface of the cage (20 cm x 20 cm) containing the mice.

Mice were treated "per os" by drinking water. Before each experiment, all the solutions were blinded. When used, the solutions were succussed for 2min 30; then 2.5 ml were added to 250 ml of "Contrexeville" water (trade mark of a mineral water for consumers instead of tap water). The final solution was poured into the feeding bottle which was covered with a metallic paper (3 layers) and covered again with adhesive plastic (to avoid mice eating the metal). Mice were treated *ad libitum* starting 48 h before irradiation and throughout the experimentation. The different solutions were renewed every 7 days in the same bottles without any further sterilization.

The following groups have been tested:

Control group: irradiated mice receiving only 2.5 ml of MilliQ pure water in the drinking water (USW).

Succussed solvent group: irradiated mice receiving 2.5 ml of succussed solvent diluted according to the remedies (SW pool 15-20C).

Succused remedies: irradiated mice received the ternary highly diluted solution bursin-IL3-thymulin (BIT) (pool 15-20 C) in the drinking water (11 experiments throughout the year).

The irradiations from 5.9 to 6.3 Gy gave a mean dose-reponse (20% to 80% mortality rate) in 6 experiments in the control group (pure water treated group END). Irradiation lower than 5.9 induced no mortality (2 experiments). The irradiation greater than 6.3 Gy induced 90 to 100% mortality (4 experiments). The mortality curve of the control was similar to classical results. When the mortality rate was expressed according to circannual variations, we observe that whatever the irradiation intensity, the mortality rate was higher in the cold season than in the warm season. For instance, in January 6.1 Gy induced 85% mortality while in March or June, 6.3 Gy caused about 50% mortality. These variations in the sensitivity may be related to the circannual variations of the immune response. It was demonstrated that the cellular immune response was greater in the warm season while the humoral immune response had its acrophase in November-December (Mac Murray *et al*, 1983). The defence against immunodepression caused by irradiation is much more due to the cellular immune response than to the humoral response as in all acquired immune deficit. Taking this in consideration, it is evident that the irradiated mice were more resistant to irradiation in summer than in winter as shown in Fig.6.

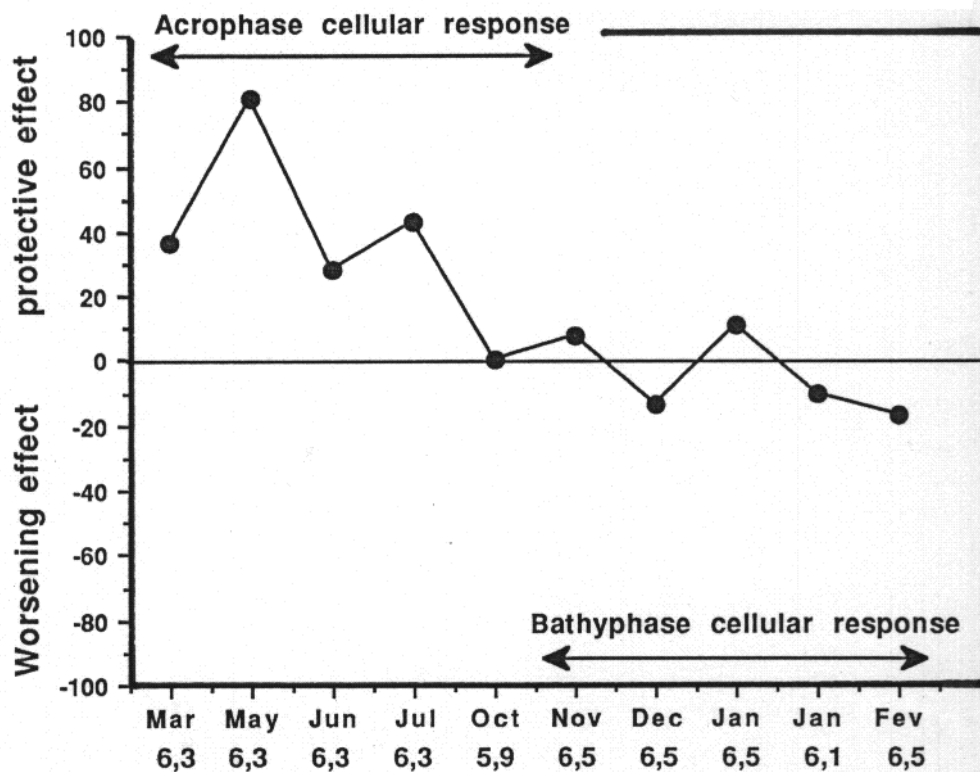


Figure 6: Highly diluted BIT radioprotective index according to the season. (Index= % mortality unsuccused water group - % mortality Bursin/IL 3/THymulin)

The irradiation mean dose-response curve of the BIT treated mice showed a decrease in the mortality rate compared to the control group USW between 5.9 and 6.3 Gy. This protective effect is most visible from May to October (acrophase of the cellular immune response). No protective effect was observed from October to February (Fig.6).

5. Discussion and Conclusion

In previous research, there are several reports describing the effects of high dilutions (pico- and fento-molar concentrations) in *in vitro* models of biological systems. Protein kinase C isolated from fresh rat brain was found to be activated by picomolar concentrations of lead (Markovacs & Goldstein, 1988). Leung-Tack *et al.* (1986) demonstrated an inhibitory effect of a synthetic peptide (postin) at a concentration of 10^{-14} M on phagocyte functions. Since these experiments were carried out *in vitro*, no pharmacokinetic or tissue diffusion data was reported and they can be related to cybernetical regulation.

However, recent data (Masahiro *et al.*, 1993) has shown a better stimulating effect of very low doses of thymulin (1ng/kg) compared to a higher concentration (1 g/kg) in restraint stressed mice.

The experimental results reported here demonstrate the efficiency of highly diluted solutions of hormones, peptides and cytokines in biological systems. They raise the question of the nature of the signal given by thymulin, for example at a concentration lower than 10^{-23} M, or bursin used at the theoretical concentration of 10^{-27} g which was in fact a 15-20 CH pool. This solution contains theoretically no active molecule.

We conclude, therefore, that the succeded preparations obtained by successive 100-fold test dilutions of immunomodulators transmitted "information" specific to the molecules used to prepare the solution, even though no active substance was present in the solution.

Many problems remain to be solved: among them, what is the nature of this information? Physicists are now studying the possibility of a physical electromagnetic carrier of information. We are now in a new paradigm of information, different from the mechanistic one (Bastide & Lagache, 1992; Bastide *et al.*, 1995; Bastide & Lagache, 1996).

References

- Audhya T, D.Kroon, G.Heavner, G.Viamontes, G.Goldstein, " Tripeptide structure of bursin, a selective B-cell differentiation hormone of the Bursa of Fabricius", *Science*, **231**, 997-998, 1986.
- Bach J.F., M.Dardenne, "Studies on thymus products. II: Demonstration and characterization of a circulating thymic hormone? ", *Immunology*, **2**, 353-366, 1973.
- Bastide M and F.Boudard, " A novel concept of immunomodulation", in *Forum sur l'Immunomodulation*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris, 1995, pp303-316.
- Bastide M, A.Lagache, A new paradigm applied to high dilution effects on the living body. in: C Taddei and P Marotta eds:*High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London. *in press*.
- Bastide M, "Immunological examples on ultra high dilution research", pp 27-33, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- Bastide M, M.Doucet-Jaboeuf, V.Daurat, "Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers", *Immunol. Today*, **6**, 234-235, 1985.
- Bastide M, V.Daurat, M.Doucet-Jaboeuf, A.Pelegrin, P.Dorfman. "Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice", *Int.J.Immunotherapy*, **3**, 191-200, 1987.
- Bastide M., A.Lagache, C.Lemaire-Misonne, "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable en Immunologie et en Homéopathie", *Revue Internationale de Systémique*, **9**, 237-249, 1995.
- Bastide M.,A.Lagache, *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers., Paris, 1992.

- Carriere V., M.Bastide, "Influence of mouse age on PMA-induced chemiluminescence of peritoneal cells incubated with . . . interferon at very low and moderate doses". *Intern.J. Immunotherap.*, **6**, 211-214, 1990.
- Daurat V., "Modulation de la réponse immunitaire de la souris par des doses infra-pharmacologiques d'immunomédiateurs", *Thèse Docteur ès Sciences Pharm. & Biol., Université de Montpellier I*, 1988.
- Doucet-Jaboeuf M, "Activité de très faibles doses d'hormones thymiques sur la réponse immunitaire humorale de la souris: incidence sur le rythme circannuel", *Thèse Docteur es Sciences Pharm.& Biol., Université de Montpellier I*, 1986.
- Doucet-Jaboeuf M., A.Pélegrin, M.C.Cot., J.Guillemain, M.Bastide, "Seasonal variations in the humoral immune response in mice following administration of thymic hormones", *Ann.Rev.Chronopharmacol.*, **1**, 231-234, 1984.
- Doucet-Jaboeuf M., J.Guillemain, M.Piechaczyk, Y.Karouby, M.Bastide, "Evaluation de la dose limite d'activité du Facteur Thymique Sérique", *C.R.Acad.Sci.*, **295**, III 1982.
- Leung-Tack J.,J.C.Martinez,J.L.Sansot, Y.Manuel, A.Colle," Inhibition of phagocyte functions by a synthetic peptide lys-pro-pro-arg (postin)", *Protides Biol.Fluids Proc.Colloq.*, **34**, 205-208, 1986.
- MacMurray J, Barker J, Armstrong J, Bozzetti L, Kuhn I. Circannual changes in immune functions. *Life. Sci.* , **32**, 2363-2370,1983.
- Markovac J., G.W.Goldstein," Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C", *Nature*, **334**, 71-73, 1988.
- Masahiro O, M.Masatara, S.Chikako, N.Katsuhiko. "Restorative effect of short term administration of thymulin on thymus-dependent antibody production in restraint-stressed mice." *Int.J.Immunopharmac*, **15**, pp 757-762, 1993.
- Youbicier-Simo B.J., F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. "Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens", *Int.J.Immunotherapy*, **9**, pp 169-180, 1993.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken.*J.Pineal Res.*, 1996, **20**, 35-43.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.* , 1996, **9**, 43-51.

92 - INFORMATION HOMEOPATHIQUE ET ORGANISME RECEVEUR

La recherche sur l'action des hautes dilutions et en particulier les travaux sur l'Homéopathie sont maintenant nombreux et plusieurs d'entre eux sont publiés dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture [1].

Nous allons tenter d'analyser les caractéristiques de cette recherche fondamentale en spécifiant ce qui fait l'originalité de l'Homéopathie.

Les modèles expérimentaux destinés à valider l'homéopathie doivent théoriquement prendre en compte les trois principes qui caractérisent cette thérapeutique : le principe de similitude, le principe de totalité et le principe d'infinitésimalité.

Ces trois principes supposent qu'un traitement homéopathique concerne l'organisme *dans son ensemble* (totalité), par administration *d'un remède fortement dilué et dynamisé* (infinitésimalité), la dynamisation étant obtenue par une forte agitation verticale de chaque tube de dilution au 1/10 ou au 1/100. Ce remède est choisi pour sa propriété de

développer chez un sujet sain des *symptômes semblables* (similitude) à ceux observés chez le malade.

Logiquement, toute expérimentation destinée à prouver l'efficacité de l'homéopathie et à en comprendre le mécanisme devrait intégrer ces trois principes.

La réalité est très différente.

Les particularités de la recherche en homéopathie

L'étude de l'infinitésimal paraît être le seul critère facile techniquement à mettre en oeuvre. En effet, il concerne la préparation des remèdes sous forme de hautes dilutions dynamisées. Il est toujours possible de préparer une solution selon les normes "homéopathiques" c'est à dire en diluant et en dynamisant. Il s'agit ensuite de trouver le modèle capable de mettre en évidence son activité. Une simple transposition d'un modèle moléculaire classique à ce type de modèle est impossible car voué à l'échec.

Le non respect des caractéristiques de l'homéopathie citées plus haut explique cette défaillance. L'homéopathie n'est pas une transposition des modèles moléculaires dans l'infinitésimal où la molécule serait remplacée par une vague "empreinte" dans le solvant qualifiée parfois de mémoire. Nous verrons plus loin que cette étude demande une approche différente.

Le critère de totalité peut être envisagé à partir du moment où l'expérimentateur ne s'acharne pas à trouver des "récepteurs" mais observe la réaction de l'ensemble de l'organisme étudié (cellule isolée, organe isolé en survie, plante, animaux etc..).

On reproche à ces modèles l'incertitude mécanistique de la "boîte noire" en précisant qu'il ne s'agit pas de science mais d'une vague pharmacologie non expliquée par l'interaction d'une drogue avec son récepteur. Les chercheurs qui cherchent à se couler dans le moule de la recherche classique tentent de trouver un effet pharmacologique parfaitement identifiable au plan moléculaire et transposé dans l'infinitésimal. Ceci devient impossible lorsque la haute dilution provoque un véritable "apprentissage" des cellules comme nous le verrons plus loin.

Le critère de similitude ne peut être considéré que dans le cas où la correspondance entre des "symptômes" pathologiques du malade correspondent aux "symptômes" développés par le sujet sain recevant le remède. Très souvent, il y a eu confusion entre la similitude des symptômes et des mécanismes moléculaires de type effet rebond ou inversion d'effet selon la concentration (loi d'Arndt et Schultz ou hormesis).

La "similitude" perd alors sa définition authentique et elle est souvent remplacée par l'utilisation du principe d'identité que nous décrivons plus loin ou par la proposition de divers mécanismes montrant des effets pharmacologiques de sens opposé avec toujours l'idée simplifiée que l'Homéopathie guérit en déclenchant dans l'organisme un effet opposé à celui de la pathologie.

Le chercheur retrouve alors son raisonnement habituel : la molécule est remplacée par une "empreinte" liée à la structure du solvant et opérant de façon équivalente à la molécule ; la similitude est remplacée par une identité qui déclenche en réalité des mécanismes opposés (la fameuse loi d'Arndt-Schultz) en fonction de la concentration. La totalité s'accommode de l'ensemble, le chercheur rêvant de trouver le récepteur sur lequel agit la supposée empreinte.

Malheureusement, les résultats escomptés ne sont pas aussi simples. L'analyse des différentes publications montre les risques encourus par la pratique de ces concepts simplifiés :

- Absence d'effet de hautes de dilutions au delà du nombre d'Avogadro dans certains modèles.
- Absence éventuelle de répétabilité des résultats obtenus.
- Effet pharmacologique du solvant dynamisé (dans certains modèles).

- Effet pathologique déclenché par le traitement se traduisant par une augmentation de la maladie dans certains cas particuliers.

Exemples de modèles "mécanistes"

Ils sont caractérisés par l'utilisation non obligatoire de solutions dynamisées et par le fait qu'ils ne fonctionnent pas avec de hautes dilutions mais seulement lorsque les molécules sont encore présentes (c'est à dire à une dilution inférieure à la 10 CH). Ils démontrent parfois simplement des zones d'activité très sensibles dans des modèles in vitro (2, 3, 4). Les modèles in vivo sont très peu nombreux : ils sont par exemple liés à des activités de type phéromone identifiées jusqu'à la concentration du picogramme soit 10^{-12} [5, 6]. Ces modèles ont été souvent évoqués pour "expliquer" les activités des dilutions de l'ordre de la 4 CH ou 5 CH ou même 7 CH.

D'autres ne sont interprétables que par le modèle de la régulation cybernétique : certaines molécules jouent le rôle d'un "signal" qui met en jeu des systèmes de régulation moléculaire négatifs ou positifs avec une "concentration - signal". Par exemple, une inversion d'effet d'une substance chimiotactique sur des granulocytes neutrophiles pour une concentration 100 fois plus faible a été décrite [7, 8]. Dans certains modèles, des effets de synergie peuvent être observés en particulier sur des effets de cytotoxicité cellulaire [9, 10, 11]. Ces expérimentations sont caractérisées par le fait que les hautes dilutions sont inactives.

D'autre part, ces derniers modèles sont réalisés in vitro, ce qui ne préjuge pas de l'effet de ces très faibles concentrations in vivo. Ces expériences sont cependant couramment citées comme preuves de la thérapeutique homéopathique alors qu'aucun des trois principes cités plus haut n'est respecté ce qui ajoute encore à la confusion dans la compréhension du problème posé par l'Homéopathie.

Un autre argument souvent cité est l'effet rebond : il s'agit d'une réaction de l'organisme qui pourrait ressembler à un mécanisme d'action de l'Homéopathie, explication d'ailleurs souvent proposée. Comme exemple de l'effet rebond, nous citerons simplement la sensation de chaleur très forte en réaction à un froid intense, ou encore expérimentalement un effet stimulant de l'immunité cellulaire après une seule injection de Cisplatine à effet antimitotique [12]. A partir de ces exemples, on pourrait penser que le remède homéopathique déclenche des phénomènes de régulation endogène [13, 14, 15]. L'ambiguïté de l'interprétation commence à apparaître ici : même si le remède homéopathique emprunte des voies de régulation endogène pour fonctionner, ce qui n'est pas démontré en cas de vraie similitude, l'effet rebond est lié à une pression moléculaire ou physique très forte qui au cours du temps, provoquera une série d'oscillations compensatrices de plus en plus faibles (dépression, stimulation, dépression) très différentes de l'action de l'image de la maladie artificielle représentée par la pathogénésie, la notion de "self recovery" proposée par certains auteurs [14, 15] comme explication de la loi de similitude ne peut en aucun cas être validée puisque le médicament homéopathique est au contraire à très faibles doses ou même dépourvu de molécules. Il faut donc proposer une autre approche théorique.

Expérimentations utilisant de hautes dilutions

Nous sélectionnerons exclusivement des modèles réalisés avec de hautes dilutions au-delà du nombre d'Avogadro pour éviter toute ambiguïté.

En effet, les dilutions au 1/100 dynamisées ou centésimales hahnemanniennes (Cil) vont très vite se situer à la limite de la solution moléculaire. A partir d'une solution 1 l CH (soit 10^{-22} g) et au delà, il existe très peu de chances de rencontrer des molécules dans la solution. Certaines prescriptions homéopathiques utilisent des dilutions de 2(X) CH, ce qui est inconcevable dans l'approche scientifique moléculariste. Ce qui irrite le plus les

scientifiques classique est donc cette notion de "dilution" qui conduit à des conclusions ironiques (quel effet peut être observé sans molécule ?..).

Si la dilution ne renferme plus de molécule d'un principe actif, nous dirons qu'elle renferme alors "l'information" de cette molécule puisque les effets observés sont identiques à ceux constatés en présence du principe actif à dose pondérales. Prenons comme exemple le remplacement d'un organe, la bourse de Fabricius qui, chez les oiseaux, sert d'organe d'éducation des lymphocytes B, par la bursine, un tripeptide isolé de la bourse de Fabricius [16, 17, 18].

Un oiseau bursectomisé pendant la vie fœtale, aura une déplétion en anticorps spécifiques après sa naissance. Des oeufs de poulet embryonnés ont été bursectomisés à 80 h d'incubation après la ponte. Ces oeufs ont été traités par une dilution de bursine : soit par la dilution 6 CH correspondant à la concentration de 100 fg (10^{-13} g), soit par un pool de 6 dilutions mélangées (15 CH, 16 CH, 17 CH, 18 CH, 19 CH, 20 CH) correspondant à la concentration théorique de 10^{-27} g, donc dépourvue de molécule.

Ces traitements ont eu lieu aux 6ème et 9ème jours de la vie fœtale. Cinq lots contrôles ont été préparés : deux lots d'animaux non bursectomisés mais ayant eu un simulacre d'opération (sham-operated) n'ont soit rien reçu (N), soit ont reçu l'eau salée diluée sur elle-même et dynamisée comme la 6 CH (N+S) ; les trois autres lots ont été bursectomisés ; Fun n'a rien reçu (BX), le second a reçu l'eau salée diluée et dynamisée (BX+S), le troisième un tripeptide-contrôle randomisé à la dilution 6 CH (soit 100 fg). Tous ces animaux ont été immunisés avec une protéine étrangère (thyroglobuline porcine) à l'âge de 21, 30 et 38 jours. Les échantillons de sang ont été prélevés la veille de chaque immunisation soit à J20, J29, J39 et 8 jours après la dernière immunisation soit J 47.

Les dosages d'anticorps et des différentes hormones de régulation de la réponse immunitaire (ACTH, corticostérone, mélatonine) ont été faits en aveugle sur échantillons codés.

Les résultats ont montré au cours de trois expérimentations indépendantes que les animaux normaux ayant reçu ou non le solvant (N et N+S) synthétisaient des anticorps spécifiques vis-à-vis d'un xéno-antigène, le thyroglobuline porcine ; que ces animaux montraient des variations significatives des trois hormones régulatrices de la fonction immunitaire (ACTH, corticostérone et mélatonine) au 39 ème jour de l'immunisation c'est à dire une semaine après la deuxième immunisation.

Les anticorps n'ont pas été sécrétés par les contrôles bursectomisés ou traités par le peptide contrôle et aucune variation de corticostérone ou de mélatonine n'a été observée. Les animaux traités soit par la 6 CH (BX+Bf), soit par le pool de hautes dilutions (BX+B-²⁷) ont retrouvé un comportement immunologique et hormonal comparable à celui des animaux non bursectomisés [16, 17, 18] ;

D'autres modèles ont été publiés démontrant l'action de hautes dilutions dépourvues de molécules : comme dans notre modèle, certains auteurs ont utilisé des molécules endogènes hautement diluées comme la thyroxine active sur la métamorphose des grenouilles [19, 20, 21, 22].

D'autres modèles ont fait appel à un système simplifié d'apprentissage quand des cellules tubulaires rénales en culture (LLCPK), prétraitées par de hautes dilutions de métaux lourds, ont été capables de montrer une certaine résistance à l'intoxication mortelle par ces mêmes métaux lourds [23, 24] : en effet, les cellules prétraitées par de hautes dilutions de Cadmium (10^{-30} M, 10^{-40} M) sont capables d'organiser leur défense contre ce métal sans pour autant libérer par avance les molécules de résistance (metallothionéine) : ces molécules ne seront augmentées de façon significative qu'au moment de l'intoxication, lorsque la cellule « prévenue » se trouve en situation de danger. Seul un processus informatif d'apprentissage peut expliquer un tel comportement.

Si on envisage l'ensemble des études expérimentales fondamentales destinées à valider l'homéopathie, on se retrouve donc vite dans une série de modèles qui vont graduellement se complexifier et s'échelonner depuis le modèle mécaniste classique jusqu'au plus haut niveau de communication dans le monde du vivant.

La communication signifiante comme mode d'action des hautes dilutions

Quelques travaux permettent de montrer que l'information apportée par les hautes dilutions pourrait être sensible aux champs électromagnétiques [25] et transférée par des ondes de cette nature [21, 22]. Les hautes dilutions semblent effectivement présenter des modifications physiques [26, 27] et être capables de traverser même le verre [21, 28]. Tout se passe comme si, à partir de la solution primitive, les dynamisations-dilutions successives permettaient la formation d'un vecteur de nature électromagnétique (puisque transférable par les appareils adaptés) véhiculant une information lue et traitée par l'organisme receveur.

Cette information n'existe que par le receveur qui change alors son comportement. L'information n'a pas d'existence en soi même si elle est transportée par une onde ; elle n'existe que par le changement de comportement du receveur (l'organisme vivant) pour lequel elle devient alors signifiante. Or, la communication avec le monde extérieur et dans le monde intérieur est une propriété spécifique du vivant.

"La communication est la spécificité du vivant, son originalité ; l'être vivant n'existe pas dans un premier temps ensuite de quoi il communiquerait avec l'environnement: il est dès l'origine et essentiellement une manière originale de communiquer avec le monde. On ne peut pas ne pas communiquer. Cette communication n'est pas de l'ordre des forces de friction ni de l'ordre des échanges osmotiques: elle a un sens, elle est un événement modificateur de l'être lui-même. L'être vivant s'adapte en se changeant lui-même et les êtres vivants dans leur ensemble modifient leur environnement.

Toute communication est réciproque. Ces relations introduisent donc, bien avant que l'on parle d'esprit, la catégorie de la signification: un événement commun entraînant des modifications différentes selon les systèmes. C'est ainsi que le monde animal est largement méconnu de l'idéologie scientifique, coincé entre le monde matériel auquel il ne saurait se réduire et le monde de l'esprit abstrait qui ne lui convient pas mieux ; entre ces deux mondes, déchiré par le combat des deux tyrans, se trouve le monde de la sensibilité signifiante, qui intéresse tout le monde du vivant de la cellule jusqu'aux hommes y compris. La logique analytique fonctionne par niveaux, et doit effectuer le long calcul analytique si elle veut passer d'un niveau à l'autre.

Mais il existe pour la sensibilité vivante un autre moyen, selon la logique analogique. Dans ce cas, la sensibilité repère directement les comportements typiques tels qu'ils se reproduisent de niveau en niveau, entre des objets différents, mais ayant le même sens. La métaphore est alors le moyen de l'exprimer. Ainsi le remède homéopathique peut-il être conçu comme une information spécifique et signifiante pour l'organisme, l'engageant dans un processus de traitement dynamique de cette information" [29].

Cette nouvelle approche est proposée par A. Lagache [29, 30, 31, 32, 33, 34] qui propose une communication par des signifiants corporels ; le vivant et son environnement communiquent à tous les niveaux et les dilutions homéopathiques appartiennent à ce système de communication au titre d'objets signifiants pour l'organisme.

L'organisme vivant peut donc recevoir des informations non symboliques, transmises par un système ondulatoire de nature électromagnétique : ces informations deviennent signifiantes pour l'organisme vivant à condition qu'existe une grille de lecture. Lorsqu'il s'agit de substances endogènes hautement diluées (bursine, thyroxine, etc..), l'information est automatiquement lue grâce au génome; les molécules composant l'organisme ont naturellement un sens pour cet organisme; c'est ainsi que les hautes

dilutions de bursine ont pu "remplacer" la bourse de Fabricius à tel point que les poulets bursectomisés ont pu sécréter et réguler leurs anticorps comme les poulets normaux.

Lorsqu'au contraire il s'agit de molécules exogènes dont l'information n'est pas identifiable naturellement par l'organisme, il faut par exemple un modèle expérimental mettant en évidence que cette information a bien été reçue et traitée par l'organisme : on ne peut mettre en évidence la bonne réception de "l'information Cadmium" par les cellules tubulaires rénales traitées par de hautes dilutions de Cadmium que par la mise en place de leur intoxication par ce métal : il n'existe aucun autre moyen de vérifier un apprentissage (on ne peut vérifier un bon apprentissage de lecture qu'en faisant lire un élève), et c'est seulement à ce moment là que les systèmes de protection prévus par la cellule fonctionnent, aucune molécule de protection n'ayant été libérée avant le stress [24]. Dans ce cas, nous sommes dans une loi d'identité : l'information et le stress sont de même nature et la cellule a pu se prémunir ; le phénomène est strictement spécifique comme cela a été démontré [24].

Enfin, dans le domaine homéopathique stricto sensu, lorsque la loi de similitude est établie par la correspondance entre les symptômes observés dans la pathogénésie d'un remède donné et ceux présentés par le malade, la correction de ces symptômes se fait par lecture mimétique des symptômes apportés par la dilution de ce remède qui réinforme l'organisme sur ses propres symptômes [31, 31, 32, 33, 34]. Le symptôme n'est-il pas le seul moyen de communication à la disposition de l'organisme malade ?

On constate donc que les trois principes de l'homéopathie (similitude, infinitésimalité et totalité) sont interdépendants: les dilutions infinitésimales permettent l'obtention de solutions informantes *dépourvues d'objet* qui vont agir sous forme de signifiants corporels ; elles agissent non sur un récepteur mais sont reçues par l'organisme globalement (totalité) qui "décode" l'information grâce à une grille de lecture (similitude en homéopathie sensu stricto ; par loi d'identité si l'information et la substance toxique administrée après la solution informante sont identiques ; par le génome dans le cas des molécules endogènes) ; l'organisme réagit en fonction des informations reçues : négativation des symptômes (similitude), apprentissage pour organiser une résistance (identité), renforcement des fonctions correspondant à la molécule endogène.

Conclusion

Les hautes dilutions, dépourvues de molécules, peuvent être considérées comme porteuses d'informations pouvant être lues et traitées par l'organisme vivant dans un cadre de lecture bien défini. Il semble que le vecteur de cette information puisse être de nature électromagnétique.

Mais *l'information du vivant ne peut être réduite à l'état de phénomènes de physique ondulatoire* : cette communication par ondes ne peut s'écrire en équation comme certaines hypothèses voudraient le laisser croire ; au contraire les ondes peuvent être le véhicule de l'information, comme un poste émetteur transmet des ondes porteuses d'informations. Des propositions par de soi-disant nouvelles approches mathématiques ne changeront pas le problème ; après avoir tenté de réduire le vivant à des interactions chimiques, donc moléculaires, des tentatives existent actuellement pour réduire la pathologie et sa guérison à des équations et à des modèles physico-mathématiques. C'est nier l'adaptabilité, l'apprentissage, les facultés de mémorisation, tout ce qui permet aux organismes vivants de survivre au milieu des multiples agressions et dangers ; le développement des divers phénomènes de résistance, même chez les procaryotes, est certainement du même ordre. On ne peut pas réduire le vivant à quelques équations. "Le corps vivant est un être de sens dans un monde de sens" (Primo Levi).

Tout le problème de la recherche en homéopathie est là : si une expérimentation ne se fait pas dans le cadre d'un bon concept, les outils expérimentaux ou statistiques ne

permettront pas d'obtenir des résultats répétables ou bien ces résultats seront totalement étrangers à la démonstration de l'homéopathie. Lorsque l'information est parfaitement reçue et traitée par un organisme, le modèle est toujours répétable et les résultats significatifs [16, 17, 18]. Il ne faut pas adapter les outils au concept mais adapter le concept à la validation de l'homéopathie en utilisant absolument les outils méthodologiques et statistiques classiques qui permettent d'éviter l'erreur expérimentale ou l'erreur d'interprétation. Il faut avant tout valider objectivement les résultats obtenus.

Bibliographie

- [1] TISSEYRE H. *Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie ; proposition de critères méthodologiques*. Thèse Doctorat Pharmacie, Université Montpellier 1, Novembre 1996.
- [2] MARKOVAC J., GOLDSTEIN G.V. : "Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C", *Nature*, 1988, 334 : 71-73.
- [3] LEUNG-TACK J., MARTINEZ J., SANSOT J. L., MANUEL Y., COLL A. : "Inhibition of phagocyte functions by a synthetic peptide lys-pro-pro-arg (postin)", *Protides Biol. Fluids Proc. Colloq.*, 1986, 34 : 205-208
- [4] BOUDARD F., BASTIDE M. : « Inhibition of mouse T-cell proliferation by CGRP and VIP : effects of these neuropeptides on IL-2 production and c AMP synthesis ». *J. Neurosc. Res.* 1091, 29 : 29-41.
- [5] PAVEL S., PSATTA D., GOLDSTEIN R. : "Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain", *Brain Res. Bull.*, 1977, 2 : 251-254.
- [6] ANDERSEN O., DOVING K. B. : "Gonadotropin releasing hormone, a novel olfactory stimulant in fish", *Neuroreport*, 1991, 2 : 458-460.
- [7] BELLAVITE P., CHIRUMBOLO S., LIPPI G., ANDRIOLI G., BONAZI L., FERRO L. : "Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils", *Cell. Biochem. Funct.*, 1993, 11 : 231-239.
- [8] BELLAVITE P., CHIRUMBOLO S., SANTONASTASO C., BIASI D., LUSSIGNOLI S., ANDRIOLI G. : "Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides", in *Signal and Images*, M. Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 111-120.
- [9] TSUCHITANI T., ZIGHELBOIM J., BEREK J., BONAVIDA B. : "Potentiation of cytotoxicity against human ovarian cell-lines with combinations of subtoxic concentrations of tumor necrosis factor and adriamycin or cisplatinum", *J. Cell .Pharmacol.*, 1991, 2 : 1-11.
- [10] MORIMOTO H., SAFRIT J. S., BONAVIDA B. : "Synergistic effect of tumor necrosis factor alfa and diphtheria toxin-mediated cytotoxicity in sensitive and resistant human ovarian tumor cell-lines", *J. Immunol*, 1991, 147 : 2609-2616.
- [11] SAFRIT J.T., BONAVIDA B. : "Hierarchy of in vitro sensitivity and resistance of tumor cells to cytotoxic effector cells, cytokines, drugs and toxins", *Cancer Immunol. Immunother.*, Springer-Verlag Publisher, Heidelberg, 1992.
- [12] ARINAGA S., ADASHI M., KARIMINE N., INOUE H., ASOH T., UEO H., AKIYOSHI T. : "Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity following a single dose of cisplatin in cancer patients", *Int. J. Immunopharmac.*, 1994, 16 : 519-524.
- [13] VAN WIJK R., WIEGANT F.A.C. : in *Cultured mammalian cells in homeopathy research- the similia principle in self recovery*, University Utrecht Publisher, 1994.
- [14] VAN WIJK R., OOMS H., WIEGANT F.A.C., SOUREN J.E.M., OVELGONNE J.H., VAN AKEN J.M. BOL A.W.J.M. : "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants ; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homœopathic similia law", *Environ .Manag. Health*, 1994, 5 : 13-25 .

- [15] VAN WIJK R., WELTERS M., SOUREN J.E.M., OVELGONNE J.H., WIEGANT F.A.C. : "Serum-stimulated cell cycle progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite", *J. Cell. Physiology*, 1993, 155 : 265-272.
- [16] YOUBICIER-SIMO B.J., BOUDARD F., MEKAOUCHE M., BASTIDE M., BAYLE J.D. : "Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens", *Int. J. Immunotherapy*, 1993, 9 : 169-180.
- [17] YOUBICIER-SIMO B. J., BOUDARD F., MEKAOUCHE M., J.D. BAYLE, BASTIDE M. : "A note for Bursa Fabricii anti bursin in the ontogeny of the pinéal biosynthetic activity in the chicken.", *J. Pinéal Res.*, 1996, 21 : 35-43.
- [18] YOUBICIER-SIMO B. J., BOUDARD F., MEKAOUCHE M., J.D. BAYLE, BASTIDE M. : "Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin." *Intern. J. Immunopatho. Pharmacol.* , 1996 ; 9 : 43-51.
- [19] ENDLER P C, PONGRATZ W., VAN WIJK R., WIEGANT F.A.C., WALTL K., GEHRER M, HILGERS H. : "A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia", in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994, 39-68.
- [20] ENDLER P C, PONGRATZ W., KASTBERGER G., WIEGANT F.A.C., SCHULTE : "The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs", *J. Vet. Hum. Tox.* 1994, 36 : 56-5
- [21] ENDLER P. C., PONGRATZ W., SMITH C.W., SCHULTE : "Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology". *J. Vet. Hum. Tox.*, 1995, 37 : 259-260.
- [22] ENDLER P. C., PONGRATZ W., SMITH C.W., SCHULTE, SENEKOWITSCH F., CITRO M. : "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M. Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 149-160.
- [23] CAL F., LARDE J.C., GUILLEMAIN J., CAMBAR J. : "Chronobiological approach of protective effects of Mercurius corrosivus against mercury-induced nephrotoxicity", *Ann. Rev. Chronopharmacol.*, 1986, 3 : 102.
- [24] DELBANCUT A. : "*Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales*", Thèse Université Bordeaux II, France, Juillet 1994.
- [25] HADJI L., ARNOUX B., BENVENISTE J. : "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, 1992, n°7040.
- [26] DEMANGEAT J. L., DEMANGEAT C., GRIES P., POITEVIN B., CONSTANTINESCO A. : "Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de silice/lactose", *J. Med. Nucl. Biophys.*, 1992, 16 : 135-145.
- [27] DEMANGEAT J. L., GRIES P., POITEVIN B. : "Modification of 4 MHz N.M.R. water proton relaxation times in very high diluted aqueous solutions", in *Signal and Images*, M. Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 95-110.
- [28] VAN WIJK R, WIEGANT F.A.C. : "Physiological effects of homeopathic medicines in closed phials ; a critical evaluation", in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994, 81-95.
- [29] LAGACHE A. "Unité de la pensée, pluralité des méthodes", Entretiens de Monaco, 6-7 Décembre 1996.
- [30] LAGACHE A., *Échos du sensible*, Alpha Bleue Publisher, Paris, 1988.
- [31] LAGACHE A., "Notes on the conceptual basis of Science", *Signal and Images*, M. Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 265-279.
- [32] LAGACHE A, "What is Information", *Signal and Images*, M. Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 279-293.

[33] BASTIDE M., LAGACHE A., *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.

[34] BASTIDE M., LAGACHE A., C. Lemaire-Misonne, "Le paradigme des signifiants : schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 1995, 9 : 237-249.

98 - IS SIMILIA PRINCIPLE RELATED TO THE ARNDT-SCHULTZ LAW AND HORMESIS?

Since two centuries, Homeopathy is characterized by the similia law : a patient needs to be cured by the remedy which produces in a healthy subject the same morbid phenomena as those observed in this patient. The idea of cancelling the symptoms by using "homeopathic" remedy aroused several hypothesis such as the Arndt-Schultz law. The idea of the curation by a stimulating process induced by a pathogenic substance seemed to be possible and sometimes the similarity was reduced to an identity. We will try to analyze some of these hypothesis.

Arndt stated firstly that *"weak stimuli slightly accelerate the vital activity, middle - strong stimuli raise it, strong ones suppress it and very strong ones halt it"*. Schultz published various examples of yeast growth stimulation by using subtoxic concentrations of various poisons such as iodine, bromine, arsenious acid etc.; the Arndt-Schultz law was expressed as follows: *"Every stimulus on a living cell elicits an activity which is inversely proportional to the intensity of the stimulus"* [Halm, 1993; Oberbaum and Cambar, 1994]. Southam and Erlich (1948) who reported the stimulatory effect of an antifungal when used at low doses, proposed the term of "hormesis" defined as "the stimulatory effect of subinhibitory concentrations of any toxic substance on any organism". Stebbing (1981) developed the concept with many other scientists. Hormesis is considered as a non-specific phenomenon increasing the resistance and growth of the treated organism. It exists for all the living organisms. This "action-reaction" model shows the efficacy of the "vital activity" in fighting the poison in a non-specific way even though specific defence molecules are also synthesized. It has been shown in a very modern and important pathological model that a single dose of an antitumoral immunosuppressive substance (cisplatin) was able to induce increased lymphokine-activated killer activity [Ariyaga, 1994]. It was demonstrated by Wagner *et al.* [1988] that low doses of cytostatic agents stimulate human granulocytes and lymphocytes growth. This phenomenon named Arndt-Schultz law or hormesis is outlined below (Fig.1)

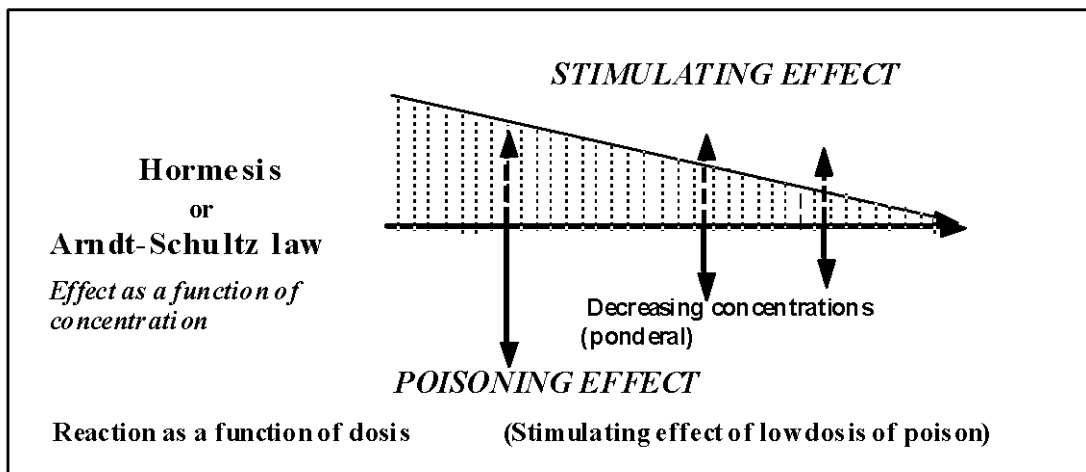


Figure 1. The Arndt-Schultz law or hormesis

Starting from the idea of this "vital activity" and to demonstrate the poisoning resistance of living organisms, it was proposed to use sub-lethal dosis pretreatment of a poison followed by lethal dosis of the same poison (as it was used by Mithridate or by Raspoutine to prevent poisoning lethal aggression). This may be considered as a derived model of hormesis. It was proposed by Weis (1986) who demonstrated a lower sensitivity to cadmium in fishes when cadmium was administered previously at a sub-toxic concentration. This protection by low dose pretreatment has been demonstrated in many models. Furthermore, it was demonstrated a long time ago (Metalnikoff, 1920) that the immunity of insects is due to pretreatment by environmental presence of the same bacteria that induce anti-bacterial peptides (Hoffman *et al.*, 1992). These models need an identity between the pretreating poison and the lethal poison given after. They belong to the "identity law" (Fig. 2). This model has been also used by poisoning the living organism which was treated after by a lower dose of the same poison, increasing the specific defence organisation (i.e heat shock protein synthesis) (Van Wijk and Wiegant, 1994; Van Wijk *et al.*, 1994). Furthermore, a protective effect of homeopathic dilutions of a mineral poison in the same poison injury was also demonstrated according to the identity law (Wurmser, 1954; Cal *et al.* (1986); Delbancut, 1994).

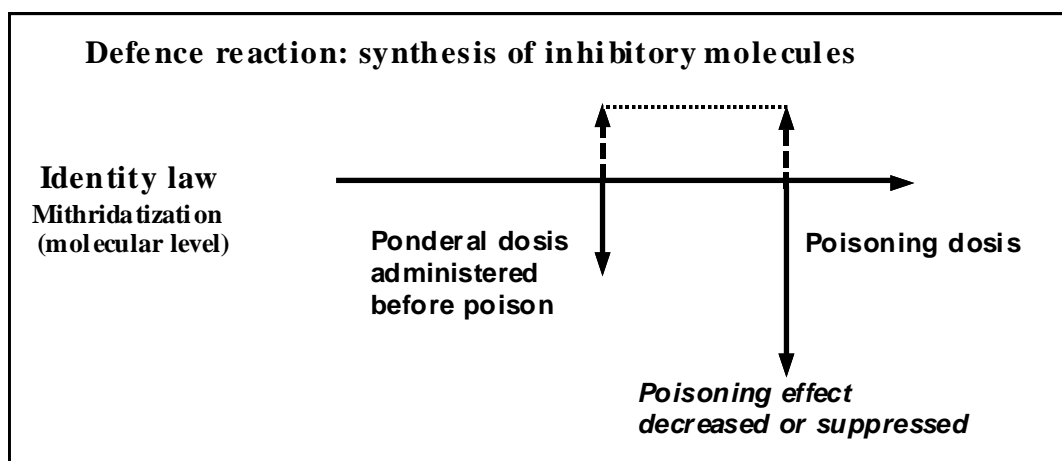


Figure 2. The identity law as a function of time (at the molecular level)

Taken together, these observations have been often evoked to explain theoretically and experimentally the similia principle. These observations presuppose that the organism is able to release some "resisting organization" which stimulates various metabolisms; as such, we are in the general concept of "action-reaction" either as a function of time (self-recovery or identity law) or as a function of concentration (Arndt-Schultz law-hormesis). In this concept, the most sophisticated model using high dilutions is related to the law of identity. The identity law governs the nature of poisoning/stimulating substance.

Fairly different is the similia law in homeopathy : there is no more a matter of identical objects. Whatever, for the moment, would be the remedy as a pharmacological substance in itself, the interest here is focused on the relationship between two symptomatic typical wholes : on one hand pathogenetic symptoms, on the other hand the symptomatic statement of the disease. Disease, in this perspective, can be taken as a global adaptation to pathological circumstances ; this new condition of the organism looms in some crucial signs called symptoms ; hence the physician is able to identify a typical statement of disease by confronting it with the pathogenetic referent. It is not an identity of objects but a similitude between two structures of symptomatic expression.

So the homeopathic dynamism of the remedy can be interpreted as an informative action between two similar structures, according to the logics of analogical communication.

The remedy carries a piece of information which has an acute affinity with the ailed organism ; this organism itself is a capable receiver because it bears the very referent of it. So the remedy informs the organism about its own organization and arouses an answer.

In this model, the dilution can be considered as a semantic object as described by Lagache in the paradigm of signifiers (Lagache, 1988; 1997; Bastide and Lagache, 1992; Bastide *et al.*, 1995) : the semantic object allows the physical information of living structures. It can be proposed that a non-molecular specific information corresponding to the original molecule is conveyed to the recipient organism which deals with. But what is the *similia law* ? it cannot be reduced to a simplified resisting process. *It is a real communication process* with interpretation of information by the organism which receives it. In regard with the medical knowledge, the symptoms become the process of communication about the pathology readable by the physician. The organism is unable to find by itself the mechanisms of regulation necessary to find back the normal state. And what is the pathogenetic effect of a remedy tested in a proving: the symptoms observed in a healthy subject are a referent: they correspond to the specific reading process of the piece of information of the remedy by the sensitive subject. Can we interpret the symptoms provoked by low and high dilutions in a proving ? When the healthy organism receives the pieces of information brought by the semantic object (i.e. the potentized remedy) , it receives it not as a material object but as information about this object. The simplest mode of representation for living structures is a *passive mimesis* and the sensitive subject will develop various symptoms: some of them will mimick the toxic ones, but others will also be developed according to the characteristics of the receiver. Together, all these symptoms will represent the informational capacity of the remedy. When these symptoms are developed by a patient, they are read by the physician ; the remedy able to give the whole symptoms (or a part) in a healthy subject will be chosen (pathogenesy, fig.3). After potentization, this *homeopathic remedy* will act as a semantic object and will transmit an artificial and alleviated information on the symptoms to the body's patient which calls for a processing and active regulation by the whole organism. This receiver will issue the meaning and will now be able to modify its behaviour. This is an operation of *active mimesis*. The body will be able to recognize and treat this information which allows the negation of the symptoms, recognized now as an erroneous adaptation (*similia law*, fig.3). The more similar the symptoms of the patient and the pathogenesy, the more effective the remedy. In order to be treated, this semantic object must fulfill certain conditions : it has to be alleviated, diluted, so as not to worsen the symptoms through too strong a presence to fall again in passive mimesis. It has to be related to the receiver's referent. The medical device has to re-inform the patient making his symptoms move on towards a higher level of integration. In the *similia* principle, the action of homeopathic remedies consists of a dynamic analogy between pieces of information.

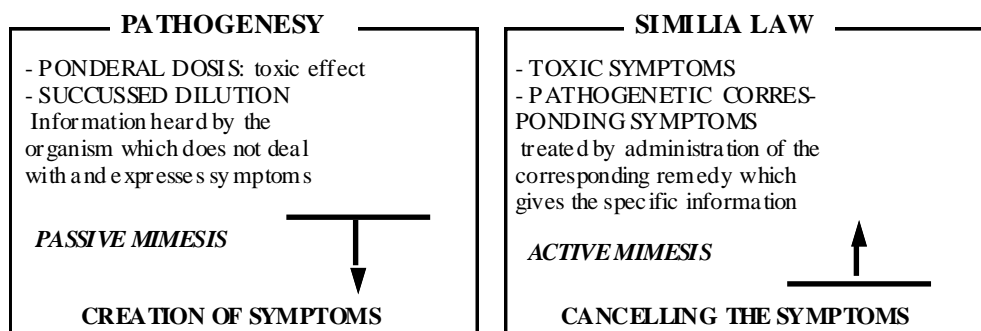


Figure 3: Schematic representation of the pathogenesy and the similia law according to the paradigm of biological signifiers

Whatever the interest of the Arndt-Schultz law and hormesis to demonstrate the adaptative capacity of a living organism or to develop the identity principle, they are not helpful for the interpretation of the similia principle which is the foundation of Homeopathy.

References

- Arinaga S, M.Adashi, N.Karimine, H.Inoue, T.Asoh, H.Ueo, T.Akiyoshi (1994) "Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity following a single dose of cisplatin in cancer patients", *Int.J.Immunopharmac.*, 16 : 519-524.
- Bastide M, A.Lagache (1992) *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers, Paris.
- Bastide M, A.Lagache, C.Lemaire-Misonne (1995) "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 9 : 237-249.
- Bellavite P, S.Chirumbolo, C.Santonastaso, D.Biasi, S.Lussignoli, G.Andrioli (1997). "Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 111-121
- Bellavite P, S.Chirumbolo, G.Lippi, G.Andrioli, L.Bonazzi, L.Ferro (1993) "Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils", *Cell.Biochem.Funct*, 11 : 231-239.
- Cal, F.Larue JC, J.Guillemain, J.Cambar(1986) "Chronobiological approach of protective effects of *Mercurius corrosivus* against mercury-induced nephrotoxicity", *Ann. Rev. Chronopharmacol.*, 3 : 99 102.
- Delbancut A, (1994) "Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales", *Thèse Université Bordeaux II*, France,.
- Halm R.P. (1993), *Actualité et Modernité de la Recherche Expérimentale en Homéopathie*, Thèse Doct.Pharm., Univ.Montpellier, France.
- Hoffman JA, J.L.Dimarc, P.Bulet (1992) ,"Les peptides antibactériens inductibles des insectes", *Med.Sci.*, 8 : 432-439.
- Lagache A (1988) *Echos du sensible*, Alpha Bleue Publisher, Paris.
- Lagache A (1997) "Notes on the conceptual basis of Science", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 265-279.
- Lagache A (1997)"What is Information", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 279-292.
- Metalnikoff S (1920) "Immunité naturelle ou acquise des chenilles de *Galleria mellonella*", *C.R.Soc.Biol.*, 83 : 278-280.
- Oberbaum M., Cambar J. (1994) "Hormesis; dose dependent reverse effects of low and very low doses", in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 5-19.
- Southam CM, J.Erllich (1948) "Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture", *Phytopathology*, 33 : 515-524.
- Stebbing ARD. (1981) "Hormesis- Stimulation of colony growth in *Campanularia flexuosa*, (hydrozoa) by copper, cadmium and other toxicants", *Aquatic Tox.*, 1 : 227-238.
- Van Wijk R, F.A.C. Wiegant (1994) in *Cultured mammalian cells in homeopathy research- the similia principle in self recovery*, University Utrecht Publisher.
- Van Wijk R, H.Ooms, F.A.C. Wiegant, J.E.M.Souren, J.H.Ovelgönne, J.M.van Aken, A.W.J.M.Bol, (1994) "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homeopathic similia law", *Environ.Manag. Health*, 5 : 13-25.

- Wagner H, B.Kreher, K.Jurcic (1988) "In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico- and femtogram quantities of cytostatic agents", *Arzneim.Forsch./Drug Res.*, 38 : 273-275.
- Weis P, J.S.Weis (1986) "Cadmium acclimation and hormesis in *Fundulus heteroclitus* during fin regeneration", *Environ.Res.*, 39 : 356-363.
- Wurmser L. (1954). "Action de doses infinitésimales de Bismuth sur l'élimination de ce métal chez le cobaye", *Hom.Fr.*,45: 427-433.

99 - MOLECULAR PHARMACOLOGY AND INFORMATIONAL PHARMACOLOGY

Various compounds of chemical or biological origin, termed immunomodulators, have been studied by classical pharmacological methods which are based on the toxicological and pharmacokinetic data of the test compounds. Since the effect of these drugs is a function of their half-life and serum level, they have to be used at particularly high doses to attain high blood levels and tissue concentrations. In classical pharmacology, the referent rule is the dose-effect: between limits, the effect is proportional to the tested concentration.

In a different context, we also investigated immunomodulatory effects in mice with high dilutions of a thymic hormone (thymulin); we sometimes tested other thymic hormones or interleukin 2 as immunostimulating agents [1, 2, 4]. We also tested bursin, a tripeptide isolated from Bursa Fabricii, a B lymphocyte educative organ in chicken, in surgically bursa deprived chickens. Finally interleukin 3 which is a colony stimulating factor active on the main hematopoietic stem cells in the bone marrow associated to thymulin and bursin was tested in sub-lethally irradiated mice. We studied the effect of these highly diluted test substances according to the homeopathic procedure. Our results indicate that Hahnemannian dilutions (beyond Avogadro number) have immunomodulatory activity. Furthermore, the activity is specific and the higher the dilution, the greater the capacity of the test substance to have a pharmacological effect as shown in bursectomized chickens (day 3 of embryonic life) receiving highly diluted bursin only during foetal life (day 6th and 9th) [7, 8, 9].

We suggest that these results involve the notion of "information" rather than the quantity of molecules it receives. Information is a non-molecular process which can only be expressed by modification of the receiver. Therefore, it is possible that besides the cybernetical regulatory mechanisms in living organisms reacting in response to hormones or cytokines and obeying the laws of classical pharmacokinetics, other mechanisms reacting in response to "information" might exist. In these models, the highly diluted homeopathic preparation devoided of molecule can be considered as a "semantic object" as described by Lagache in the paradigm of signifiers [3, 5, 6]: this "semantic object" allows the physical information of living structures which are able to modify their behaviour. It can be proposed that a non-molecular specific information which could be transferred by a electromagnetic carrier corresponding to the original molecule is conveyed to the recipient organism which deals with. These regulatory effects could be expressed at another level than those of the classical effector mechanisms of the cells. These examples can be a clue for understanding the homeopathic remedy effect which brings information on the symptoms to the living body in the framework of the similia law while information of endogenous molecules as the experimented hormones or cytokines is normally received and recognized by the organism to which it belongs.

- [1] Bastide M., Doucet-Jaboeuf M., Daurat V, (1985) Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers, *Immunol. Today*, 6: 234-235.

- [2] Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M., Pelegrin A., Dorfman P.,(1987) Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice, *Int.J.Immunotherapy*, 3: 191-200.
- [3] Bastide M. et Lagache A., (1992) *The Paradigme of Signifiers*, Alpha Bleue, Paris.
- [4] Bastide M., Boudard F., (1995) A novel concept of immunomodulation, in *Forum sur l'Immunomodulation*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris, 303-316.
- [5] Bastide M., Lagache A., Lemaire-Misonne C., (1995) Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie, *Revue Intern. Systémique*, 9: 237-249.
- [6] Lagache A.,(1988) *Echos du Sensible*. Alpha Bleue, Paris.
- [7] Youbicier-Simo B.J., Boudard F., Mekaouche M., Bastide M., Baylé J.D. (1993) Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens, *Int.J.Immunotherapy*, 9: 169-180.
- [8] Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M. (1996). Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 9: 43-51.
- [9] Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M.,(1996), A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken.*J.Pineal Res.*, 21: 35-43.

101 - LA RECHERCHE FONDAMENTALE EN HOMEOPATHIE

Introduction

La recherche sur l'action des hautes dilutions et en particulier les travaux sur l'Homéopathie sont maintenant nombreux et plusieurs d'entre eux sont publiés dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture. Une analyse bibliographique récente fait état de 34 publications en recherche fondamentale de cette catégorie validant l'action de remèdes préparés selon la méthode homéopathique [1]. Nous allons tenter d'analyser les caractéristiques de cette recherche fondamentale en spécifiant ce qui fait l'originalité de l'Homéopathie.

Les modèles expérimentaux destinés à valider l'homéopathie doivent théoriquement prendre en compte les trois principes qui caractérisent cette thérapeutique: le principe de similitude, le principe de totalité et le principe d'infinitésimalité. Ces trois principes supposent qu'un traitement homéopathique concerne *l'organisme dans son ensemble* (totalité), par administration d'un remède fortement dilué et dynamisé (infinitésimalité), la dynamisation étant obtenue par une forte agitation verticale de chaque tube de dilution au 1/10 ou au 1/100. Ce remède est choisi pour sa propriété de développer chez un sujet sain des *symptômes semblables* (similitude) à ceux observés chez le malade.

Logiquement, toute expérimentation destinée à prouver l'efficacité de l'homéopathie et à en comprendre le mécanisme devrait intégrer ces trois principes.

La réalité est très différente.

LES PARTICULARITES DE LA RECHERCHE EN HOMEOPATHIE

L'étude de l'infinitésimal paraît être le seul critère facile techniquement à mettre en oeuvre. En effet, il concerne la préparation des remèdes sous forme de hautes dilutions dynamisées. Il est toujours possible de préparer une solution selon les normes "homéopathiques" c'est à dire en diluant et en dynamisant. Il s'agit ensuite de trouver le modèle capable de mettre en évidence son activité. Une simple transposition d'un modèle moléculaire classique à ce type de modèle est impossible car voué à l'échec. Le non respect

des caractéristiques de l'homéopathie citées plus haut explique cette défaillance. L'homéopathie n'est pas une transposition des modèles moléculaires dans l'infinitésimal où la molécule serait remplacée par une vague "empreinte" dans le solvant qualifiée parfois de mémoire. Nous verrons plus loin que cette étude demande une approche différente.

Le critère de totalité peut être envisagé à partir du moment où l'expérimentateur ne s'acharne pas à trouver des "récepteurs" mais observe la réaction de l'ensemble de l'organisme étudié (cellule isolée, organe isolé en survie, plantes, animaux etc..). On reproche à ces modèles l'incertitude mécanistique de la "boîte noire" en précisant qu'il ne s'agit pas de science mais d'une vague pharmacologie non expliquée par l'interaction d'une drogue avec son récepteur. Le rêve des chercheurs tentant de se couler dans le moule de la recherche classique serait de trouver un effet pharmacologique parfaitement identifiable au plan moléculaire et transposé dans l'infinitésimal. Ceci devient impossible lorsque la haute dilution provoque un véritable "apprentissage" des cellules comme nous le verrons plus loin.

Le critère de similitude ne peut être considéré que dans le cas où la correspondance entre des "symptômes" pathologiques du malade correspondent aux "symptômes" développés par le sujet sain recevant le remède. Très souvent, il y a eu confusion entre la similitude des symptômes et des mécanismes moléculaires de type effet rebond ou inversion d'effet selon la concentration (loi d'Arndt et Schultz ou hormesis). La "similitude" perd alors sa définition authentique et elle est souvent remplacée par l'utilisation du principe d'identité que nous décrirons plus loin ou par la proposition de divers mécanismes montrant des effets pharmacologiques de sens opposé avec toujours l'idée simplifiée que l'Homéopathie guérit en déclenchant dans l'organisme un effet opposé à celui de la pathologie. Le chercheur retrouve alors son raisonnement habituel: la molécule est remplacée par une "empreinte" liée à la structure du solvant et opérant de façon équivalente à la molécule; la similitude est remplacée par une identité qui déclenche en réalité des mécanismes opposés en fonction de la concentration. La totalité s'accommode de l'ensemble, le chercheur rêvant de trouver le récepteur sur lequel agit la supposée empreinte.

Malheureusement, les résultats escomptés ne sont pas aussi simples. L'analyse des différentes publications montre les risques encourus par la pratique de ces concepts simplifiés:

- Absence d'effet de hautes dilutions au delà du nombre d'Avogadro dans certains modèles.
- Absence éventuelle de répétabilité des résultats obtenus.
- Effet pharmacologique du solvant dynamisé (dans certains modèles).
- Effet pathologique déclenché par le traitement se traduisant par une augmentation de la maladie dans certains cas particuliers.

LES MODELES "MECANISTES"

Ils sont caractérisés par l'utilisation non obligatoire de solutions dynamisées et par le fait qu'ils ne fonctionnent pas avec de hautes dilutions mais seulement lorsque les molécules sont encore présentes (c'est à dire à une dilution inférieure à la 10 CH). Ils démontrent parfois simplement des zones d'activité très sensibles dans des modèles in vitro [2, 3, 4]. Les modèles in vivo sont très peu nombreux: ils sont par exemple liés à des activités de type phéromone identifiées jusqu'à la concentration du picogramme soit 10^{-12} [5, 6]. Ces modèles ont été souvent évoqués pour "expliquer" les activités des dilutions de l'ordre de la 4CH ou 5 CH ou même 7 CH. D'autres ne sont interprétables que par le modèle de la régulation cybernétique: certaines molécules jouent le rôle d'un "signal" qui met en jeu des systèmes de régulation moléculaire négatifs ou positifs avec une "concentration - signal". Par exemple, une inversion d'effet d'une substance chimiotactique sur des granulocytes neutrophiles pour une concentration 100 fois plus faible a été décrite [7, 8]. Dans certains modèles, des effets de synergie peuvent être observés en particulier sur des effets de cytotoxicité cellulaire [9, 10, 11]. Ces expérimentations sont caractérisées par le fait que les hautes dilutions sont

inactives. D'autre part, ces derniers modèles sont réalisés in vitro, ce qui ne préjuge pas de l'effet de ces très faibles concentrations in vivo. Ces expériences sont cependant couramment citées comme preuves de la thérapeutique homéopathique alors qu'aucun des trois principes cités plus haut n'est respecté ce qui ajoute encore à la confusion dans la compréhension du problème posé par l'Homéopathie.

Un autre argument souvent cité est l'effet rebond: il s'agit d'une réaction de l'organisme qui pourrait ressembler à un mécanisme d'action de l'Homéopathie, explication d'ailleurs souvent proposée. Comme exemple de l'effet rebond, nous citerons simplement la sensation de chaleur très forte en réaction à un froid intense, ou encore expérimentalement un effet stimulant de l'immunité cellulaire après une seule injection de Cis-platine à effet antiméiotique [12]. A partir de ces exemples, on pourrait penser que le remède homéopathique déclenche des phénomènes de régulation endogène [13, 14, 15]. L'ambiguïté de l'interprétation commence à apparaître ici: même si le remède homéopathique emprunte des voies de régulation endogène pour fonctionner, ce qui n'est pas démontré en cas de vraie similitude, l'effet rebond est lié à une pression moléculaire ou physique très forte qui au cours du temps, provoquera une série d'oscillations compensatrices de plus en plus faibles (dépression, stimulation, dépression) très différentes de l'action de l'image de la maladie artificielle représentée par la pathogénésie. la notion de "self recovery" proposée par certains auteurs [14, 15] comme explication de la loi de similitude ne peut en aucun cas être validée puisque le médicament homéopathique est au contraire à très faibles doses ou même dépourvu de molécules. Il faut donc proposer une autre approche théorique.

EXPERIMENTATIONS UTILISANT DE HAUTES DILUTIONS

Pour qu'il n'existe aucune ambiguïté dans l'interprétation de ces expérimentations visant à valider l'homéopathie, nous sélectionnerons exclusivement des modèles réalisés avec de hautes dilutions au-delà du nombre d'Avogadro.

En effet, les dilutions au 1/100 dynamisées ou centésimales hahnemanniennes (CH) vont très vite se situer à la limite de la solution moléculaire. A partir d'une solution 11 CH (soit 10^{-22} g) et au delà, il existe très peu de chances de rencontrer des molécules dans la solution. Certaines prescriptions homéopathiques utilisent des dilutions de 200 CH, ce qui est inconcevable dans l'approche scientifique moléculaire. Ce qui irrite le plus les scientifiques classique est donc cette notion de "dilution" qui conduit à des conclusions ironiques (quel effet peut être observé sans molécule).

Si la dilution ne renferme plus de molécule d'un principe actif, nous dirons qu'elle renferme alors "l'information" de cette molécule puisque les effets observés sont identiques à ceux observés en présence du principe actif à dose pondérales. Prenons comme exemple le remplacement d'un organe, la bourse de Fabricius qui, chez les oiseaux, sert d'organe d'éducation des lymphocytes B, par la bursine, un tripeptide isolé de la bourse de Fabricius [16, 17, 18]. Un oiseau bursectomisé pendant la vie foetale, aura une déplétion en anticorps spécifiques après sa naissance. Des oeufs de poulet embryonnés ont été bursectomisés à 80h d'incubation après la ponte. Ces oeufs ont été traités par une dilution de bursine: soit par la dilution 6 CH correspondant à la concentration de 100 fg (10^{-13} g), soit par un pool de 6 dilutions mélangées (15 CH, 16 CH, 17 CH, 18 CH, 19 CH, 20 CH) correspondant à la concentration théorique de 10^{-27} g, donc dépourvue de molécule. Ces traitements ont eu lieu les jours 6 et 9 de la vie foetale. Cinq lots contrôles ont été préparés: deux lots non bursectomisés mais ayant eu un simulacre d'opération (sham-operated) n'ont soit rien reçu (N), soit ont reçu l'eau salée diluée sur elle-même et dynamisée comme la 6 CH (N+S); les trois autres lots ont été bursectomisés; l'un n'a rien reçu (BX), le second a reçu l'eau salée

diluée et dynamisée (BX+S), le troisième un tripeptide-contrôle randomisé à la dilution 6 CH (soit 100 fg). Tous ces animaux ont été immunisés avec une protéine étrangère (thyroglobuline porcine) à J 21, J30 et J39. Les résultats ont montré au cours de trois expérimentations indépendantes que les animaux normaux ayant reçu ou non le solvant (N et N+S) synthétisaient des anticorps spécifiques vis-à-vis d'un xéno-antigène, le thyroglobuline porcine; que ces animaux montraient des variations significatives de deux hormones régulatrices de la fonction immunitaire (corticostérone et mélatonine) au 39ème jour de l'immunisation c'est à dire une semaine après la deuxième immunisation (figure 1). Les anticorps n'ont pas été sécrétés par les contrôles bursectomisés ou traités par le peptide contrôle et aucune variation de corticostérone ou de mélatonine n'a été observée. Les animaux traités soit par la 6CH (BX+Bf) , soit par le pool de hautes dilutions(BX+B⁻²⁷) ont retrouvé un comportement immunologique et hormonal comparable à celui des animaux non bursectomisés[16, 17, 18].

D'autres modèles ont été publiés démontrant l'action de hautes dilutions dépourvues de molécules: comme dans notre modèle, certains auteurs ont utilisé des molécules endogènes hautement diluées comme la thyroxine active sur la métamorphose des grenouilles[19, 20, 21, 22].

D'autres modèles ont fait appel à un système simplifié d'apprentissage quand des cellules tubulaires rénales en culture (LLCPK), prétraitées par de hautes dilutions de métaux lourds, ont été capable de montrer une certaine résistance à l'intoxication mortelle par ces mêmes métaux lourds [23, 24]: en effet, les cellules prétraitées par de hautes dilutions de Cadmium ($10^{-30}M$, $10^{-40}M$) sont capables d'organiser leur défense contre ce métal sans pour autant libérer par avance les molécules de résistance (metallothionéine); ces molécules ne seront augmentées de façon significatives qu'au moment de l'intoxication, lorsque la cellule "prévenue" se trouve en situation de danger. Seul un processus informatif d'apprentissage peut expliquer un tel comportement.

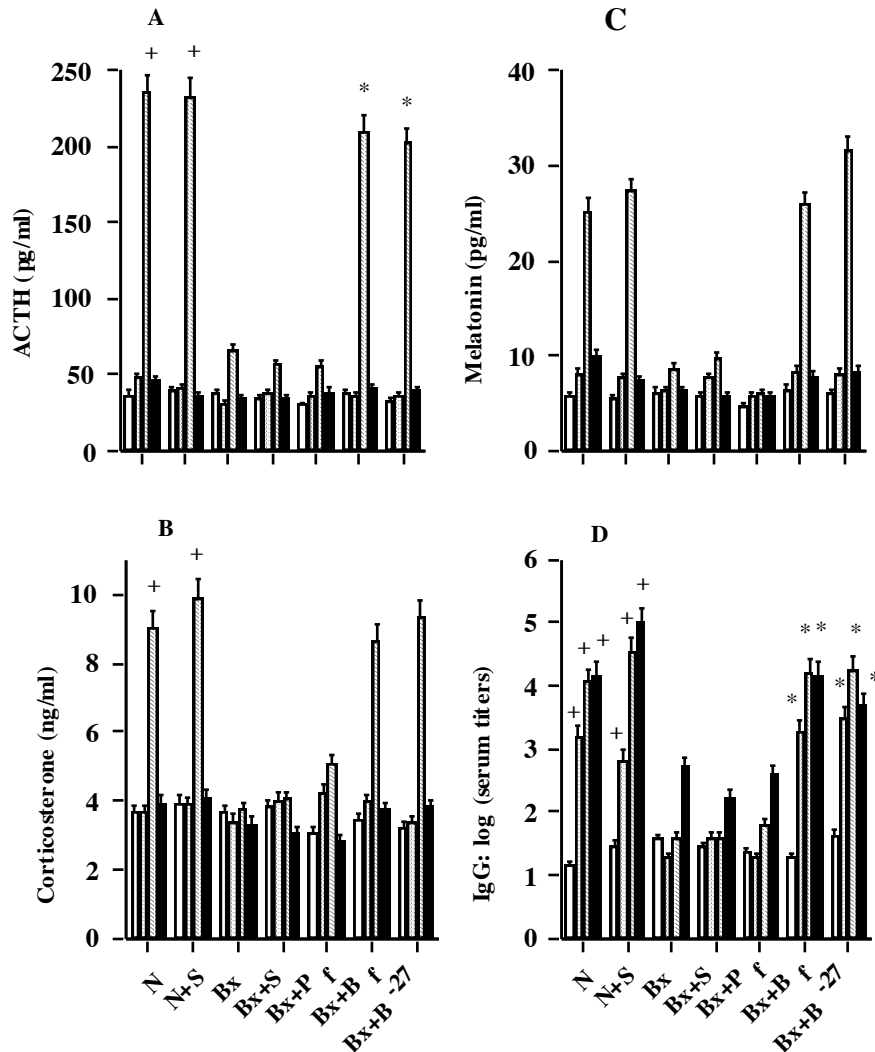


Figure 1: taux d'ACTH (A), corticostérone (B), mélatonine (C) et IgG anti-Tg (D) après immunisation par la thyroglobuline (Tg) porcine. Sept groupes expérimentaux ont été utilisés (N= normaux, N+S= normaux recevant le solvant, Bx= bursectomisés, Bx+S= bursectomisés recevant le solvant, Bx+P= bursectomisés recevant le peptide-contrôle à 100 fg, Bx+B= bursectomisés recevant la bursine à 100 fg, Bx+B⁻²⁷= bursectomisés recevant la bursine à haute dilution) Les animaux ont été immunisés à l'âge de 21 jours, 30 et 38 jours. Les échantillons de sang ont été collectés le jour avant la première immunisation (J20 = colonne blanche), à J29 (colonne avec pointillé) à J 38 (colonne hachurée) et J 47 (colonne noire) pour évaluer les taux plasmatiques des hormones (ACTH, corticostérone, mélatonine) et le taux d'anticorps spécifiques (IgG).

+P<0.01 vs Bx; *P<0.01 vs Bx+S.

Si on envisage l'ensemble des études expérimentales fondamentales destinées à valider l'homéopathie, on se retrouve donc vite dans une série de modèles qui vont graduellement se complexifier et s'échelonner depuis le modèle mécaniste classique jusqu'au plus haut niveau de communication dans le monde du vivant.

LA COMMUNICATION SIGNIFIANTE COMME HYPOTHESE SUR LE MODE D'ACTION DES HAUTES DILUTIONS.

Quelques travaux permettent de montrer que l'information apportée par les hautes dilutions pourrait être sensible aux champs électromagnétiques[25] et transférées par des

ondes de cette nature [21, 22]. Les hautes dilutions semblent effectivement présenter des modifications physiques [26, 27] et être capables de traverser même le verre [21, 28]. Tout se passe comme si, à partir de la solution primitive, les dynamisations-dilutions successives permettaient la formation d'un vecteur de nature électromagnétique (puisque transférable par les appareils adaptés) véhiculant une information lue et traitée par l'organisme receveur. Cette information n'existe que par le receveur qui change alors son comportement. L'information n'a pas d'existence en soi-même si elle est transportée par une onde; elle n'existe que par le changement de comportement du receveur (l'organisme vivant) pour lequel elle devient alors significative. Or, la communication avec le monde extérieur et dans le monde intérieur est une propriété spécifique du vivant.

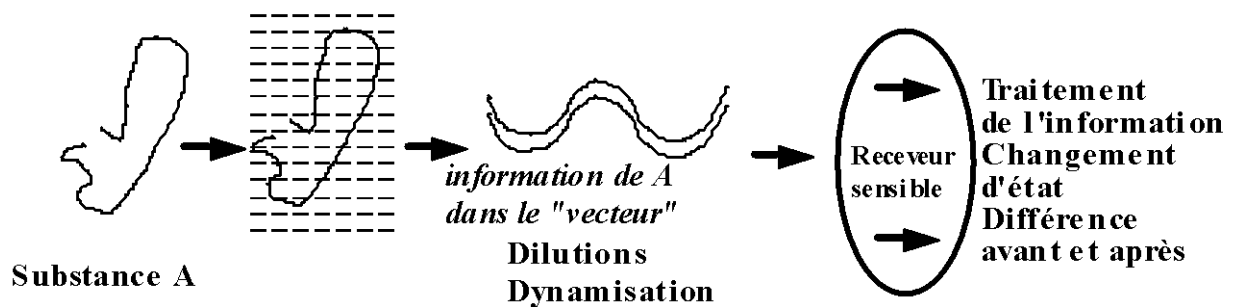


Figure 2: Hypothèse sur le mécanisme d'action des hautes dilutions: la communication signifiante.

"La communication est la spécificité du vivant, son originalité; l'être vivant n'existe pas dans un premier temps ensuite de quoi il communiquerait avec l'environnement : il est dès l'origine et essentiellement une manière originale de communiquer avec le monde. On ne peut pas ne pas communiquer"[29]. Cette communication n'est pas de l'ordre des forces de friction ni de l'ordre des échanges osmotiques : elle a un sens, elle est un événement modificateur de l'être lui-même. L'être vivant s'adapte en se changeant lui-même et les êtres vivants dans leur ensemble modifient leur environnement. Toute communication est réciproque. Ces relations introduisent donc, bien avant que l'on parle d'esprit, la catégorie de la signification : un événement commun entraînant des modifications différentes selon les systèmes. C'est ainsi que le monde animal est largement méconnu de l'idéologie scientifique, coincé entre le monde matériel auquel il ne saurait se réduire et le monde de l'esprit abstrait qui ne lui convient pas mieux; entre ces deux mondes, déchiré par le combat des deux tyrans, se trouve le monde de la sensibilité signifiante, qui intéresse tout le monde du vivant de la cellule jusqu'aux hommes y compris. La logique analytique fonctionne par niveaux, et doit effectuer le long calcul analytique si elle veut passer d'un niveau à l'autre. Mais il existe pour la sensibilité vivante un autre moyen, selon la logique analogique. Dans ce cas, la sensibilité repère directement les comportements typiques tels qu'ils se reproduisent de niveau en niveau, entre des objets différents, mais ayant le même sens. La métaphore est alors le moyen de l'exprimer.

Ainsi le remède homéopathique peut-il être conçu comme une information spécifique et signifiante pour l'organisme, l'engageant dans un processus de traitement dynamique de cette information" [29]. Cette nouvelle approche est proposée par A.Lagache [29, 30, 31, 32, 33, 34] qui propose une communication par des signifiants corporels; le vivant et son environnement communiquent à tous les niveaux et les dilutions homéopathiques

appartiennent à ce système de communication au titre d'objets signifiants pour l'organisme. L'exemple des cellules en culture adaptant leur résistance au Cadmium est exemplaire.

L'organisme vivant peut donc recevoir des informations non symboliques, qui pourraient être transmises par un système ondulatoire de nature électromagnétique: ces informations deviennent signifiantes pour l'organisme vivant à condition qu'existe une grille de lecture. Lorsqu'il s'agit de substances endogènes hautement diluées (bursine, thyroxine, etc.), l'information est automatiquement lue grâce au génôme; les molécules composant l'organisme ont un sens naturellement pour cet organisme; c'est ainsi que les hautes dilutions de bursine ont pu "remplacer" la bourse de Fabricius à tel point que les poulets bursectomisés ont pu sécréter et réguler leurs anticorps comme les poulets normaux.

Lorsqu'au contraire il s'agit de molécules exogènes dont l'information n'est pas identifiable naturellement par l'organisme, il faut par exemple un modèle expérimental mettant en évidence que cette information a bien été reçue: on ne peut mettre en évidence que les cellules tubulaires rénales traitées par de hautes dilutions de Cadmium ont reçu l'information cadmium que par la mise en place de leur intoxication par ce métal: il n'existe aucun autre moyen de vérifier un apprentissage (comme on ne peut vérifier un bon apprentissage de lecture qu'en faisant lire un élève), et c'est seulement à ce moment là que les systèmes de protection prévus par la cellule fonctionnent; aucune molécule de protection n'ayant été libérée avant le stress. Dans ce cas, nous sommes dans une loi d'identité: l'information et le stress sont de même nature et la cellule a pu se prémunir; le phénomène est strictement spécifique comme cela a été démontré [24].

Enfin, dans le domaine homéopathique stricto sensu, lorsque la loi de similitude est établie par la correspondance entre les symptômes observés dans la pathogénésie d'un remède donné et ceux présentés par le malade, la correction de ces symptômes se fait par lecture mimétique des symptômes apportés par la dilution de ce remède qui re-informe l'organisme sur ses propres symptômes. Le symptôme est lu par le médecin qui en renvoie une image par le remède: cette image joue un rôle de réinformation sur la pathologie et l'organisme est alors capable de traiter lui-même ses symptômes par un effet qui pourrait être de type cathartique.

CONCLUSION

Les hautes dilutions, dépourvues de molécules, peuvent être considérées comme porteuses d'informations pouvant être lues et traitées par l'organisme vivant dans un cadre de lecture bien défini. Il semble que le vecteur de cette information puisse être de nature électromagnétique.

Mais l'information du vivant ne peut être réduite à l'état de phénomènes de physique ondulatoire: cette communication par ondes ne peut s'écrire en équation comme certaines hypothèses voudraient le laisser croire ; au contraire les ondes peuvent être le véhicule de l'information, comme un poste émetteur transmet des ondes porteuses d'informations. Des propositions par de nouvelles approches mathématiques ne changeront pas le problème; après avoir tenté de réduire le vivant à des interactions chimiques, donc moléculaires, des tentatives existent actuellement pour réduire la pathologie et sa guérison à des équations et des modèles physico-mathématiques? C'est nier l'adaptabilité, l'apprentissage, les facultés de mémorisation, tout ce qui permet aux organismes vivants de survivre au milieu des multiples agressions et dangers; le développement des divers phénomènes de résistance, même chez les procaryotes, est certainement du même ordre. On ne peut pas réduire le vivant à quelques équations.

Tout le problème de la recherche en homéopathie est là: si une expérimentation ne se fait pas dans le cadre d'un bon concept, les outils expérimentaux ou statistiques ne permettront pas d'obtenir des résultats répétables ou bien ces résultats seront totalement étrangers à la démonstration de l'homéopathie. Lorsque l'information est parfaitement reçue

et traitée par un organisme, le modèle est toujours répétable et les résultats significatifs [16, 17, 18]. Il ne faut pas adapter les outils au concept mais adapter le concept à la validation de l'homéopathie en utilisant absolument les outils méthodologiques et statistiques classiques qui permettent d'éviter l'erreur expérimentale ou l'erreur d'interprétation. Il faut avant tout valider objectivement les résultats obtenus.

Bibliographie

- [1] TISSEYRE H. *Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie: proposition de critères méthodologiques*. Thèse Doctorat Pharmacie, Université Montpellier I, Novembre 1996.
- [2] MARKOVAC J, GOLDSTEIN G.W.: "Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C", *Nature*, 1988, 334: 71-73.
- [3] LEUNG-TACK J, MARTINEZ J., SANSOT J.L., MANUEL Y., COLL A.: "Inhibition of phagocyte functions by a synthetic peptide lys-pro-pro-arg (postin)", *Protides Biol.Fluids Proc.Colloq.*, 1986, 34: 205-208
- [4] BOUDARD F, BASTIDE M.: "Inhibition of mouse T-cell proliferation by CGRP and VIP: effects of these neuropeptides on IL-2 production and cAMP synthesis", *J.Neurosc.Res.*, 1991, 29: 29-41.
- [5] PAVEL S, PSATTA D., GOLDSTEIN R.: "Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain", *Brain Res. Bull.*, 1977, 2: 251-254, 1977.
- [6] ANDERSEN O, DOVING K.B.: "Gonadotropin releasing hormone, a novel olfactory stimulant in fish", *Neuroreport*, 1991, 2: 458-460.
- [7] BELLAVITE P, CHIRUMBOLO S., SANTONASTASO C., BIASI D., LUSSIGNOLI S., ANDRIOLI G.: "Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 111-120.
- [8] BELLAVITE P, CHIRUMBOLO S., LIPPI G., ANDRIOLI G., BONAZZI L., FERRO L.: "Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils", *Cell.Biochem.Funct*, 1993, 11: 231-239.
- [9] TSUCHITANI T, ZIGHELBOIM J., BEREK J., BONAVIDA B.: "Potentiation of cytotoxicity against human ovarian cell-lines with combinations of subtoxic concentrations of tumor necrosis factor and adriamycin or cisplatinum", *J.Cell.Pharmacol.*, 1991, 2: 1-11.
- [10] MORIMOTO H, SAFRIT J.S., BONAVIDA B.: "Synergistic effect of tumor necrosis factor and diphtheria toxin-mediated cytotoxicity in sensitive and resistant human ovarian tumor cell lines", *J.Immunol*, 1991, 147: 2609-2616.
- [11] SAFRIT JT, BONAVIDA B.: "Hierarchy of in vitro sensitivity and resistance of tumor cells to cytotoxic effector cells, cytokines, drugs and toxins", *Cancer Immunol. Immunother.*, Springer-Verlag Publisher, Heidelberg, 1992.
- [12] ARINAGA S, ADASHI M., KARIMINE N., INOUE H., ASOH T., UEO H., AKIYOSHI T.: "Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity following a single dose of cisplatin in cancer patients", *Int.J.Immunopharmac.*, 1994, 16: 519-524.
- [13] VAN WIJK R, WIEGANT F.A.C.: in *Cultured mammalian cells in homeopathy research-the similia principle in self recovery*, University Utrecht Publisher, 1994.
- [14] VAN WIJK R, OOMS H., WIEGANT F.A.C., SOUREN J.E.M., OVELGONNE J.H., VAN AKEN J.M. BOL A.W.J.M.: "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homeopathic similia law", *Environ.Manag. Health*, 1994, 5: 13-25 .
- [15] VAN WIJK R, WELTERS M., SOUREN J.E.M., OVELGONNE J.H., WIEGANT F.A.C.: "Serum-stimulated cell cycle progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite", *J.Cell.Physiology*, 1993, 155: 265-272.

- [16]Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. "Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens", *Int.J.Immunotherapy*, 9, pp 169-180, 1993.
- [17]Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . "A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken." *J.Pineal Res.*, 1996, 21: 35-43.
- [18]Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . "Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin." *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.* , 1996; 9: 43-51.
- [19] Endler P C, W.Pongratz, R.Van Wijk, F.A.C.Wiegant, K.Waltl, M.Gehrer, H.Hilgers, "A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia", pp 39-68, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994.
- [20] Endler P.C, W.Pongratz, G.Kastberger, F.A.C.Wiegant, J.Schulte, "The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs", *J.Vet.Hum.Tox.*, 36, pp 56-59, 1994.
- [21] Endler P.C, W.Pongratz, CW Smith, J.Schulte. "Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology". *J.Vet.Hum.Tox.*, 37, pp 259-260, 1995.
- [22] Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 149-160.
- [23]Cal, F.Larue JC, J.Guillemain, J.Cambar, "Chronobiological approach of protective effects of Mercurius corrosivus against mercury-induced nephrotoxicity", *Ann. Rev. Chronopharmacol.*, 3, pp 99 102, 1986.
- [24] Delbancut A, "Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales", *Thèse Université Bordeaux II, France*, Juillet 1994.
- [25] Hadji L, B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.
- [26] Demangeat JL, C.Demangeat, P.Gries, B.Poitevin, A.Constantinesco, "Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de silice/lactose", *J.Med.Nucl.Biophys*, 16, 2,pp 135-145, 1992.
- [27] Demangeat JL, P.Gries, B.Poitevin, "Modification of 4 MHz N.M.R. water proton relaxation times in very high diluted aqueous solutions", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed,Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 95-110.
- [28] VAN WIJK R, WIEGANT F.A.C.: "Physiological effects of homeopathic medicines in closed phials; a critical evaluation", in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1994, 81-95.
- [29] LAGACHE A. "Unité de la pensée, pluralité des méthodes", *Entretiens de Monaco*, 6-7 Décembre 1996.
- [30] LAGACHE A, *Echos du sensible*, Alpha Bleue Publisher, Paris, 1988.
- [31] LAGACHE A, "Notes on the conceptual basis of Science", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 265-279.
- [32] LAGACHE A, "What is Information", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 279-293.
- [33] BASTIDE M, LAGACHE A, *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.

[34] BASTIDE M, LAGACHE A, C.Lemaire-Misonne, "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 1995, 9: 237-249.

102 - L'HOMÉOPATHIE: METHODE UTILISEE A L'ECHELLE INDIVIDUELLE POUR AIDER LES FUMEURS A ARRETER LEUR CONSOMMATION DE TABAC

Résumé

Après avoir d'abord rappelé brièvement les principes de la thérapeutique homéopathique (similitude, individualisation du malade, utilisation de doses infinitésimales), des preuves d'efficacité de la méthode homéopathique ont été données par des résultats de méta-analyses d'essais cliniques et des validations expérimentales de l'action des hautes dilutions dépourvues de molécules. Quelques explications et hypothèses sur le mécanisme d'action de l'homéopathie ont complété ce panorama sans lesquelles toute application de cette thérapeutique ne serait pas acceptée par la communauté scientifique. Le cas particulier du traitement du tabagisme a été analysé soit traitement par un identique (dilutions de tabac), soit par un véritable traitement homéopathique individualisé qui tient compte de la particularité de chaque sujet. Cette dernière possibilité semble particulièrement adaptée puisque la caractéristique de cette thérapeutique est avant tout une adaptation à chaque sujet qu'elle considère dans sa globalité, prenant en compte aussi bien les symptômes physiques particuliers et généraux que les symptômes psychiques.

Le sevrage du tabac chez les fumeurs s'apparente à l'arrêt d'une drogue ou de l'usage de l'alcool. En effet, même si l'origine du tabagisme et les raisons de l'entretenir sont extrêmement variées, certains fumeurs sont physiquement dépendants du tabac. Le problème du choix de la méthode de sevrage va donc dépendre essentiellement de la personnalité du sujet, des conditions de sa dépendance, de son environnement social et culturel, etc. Pour cette raison, il est préférable que les sujets aient une palette de méthodes proposées suffisamment variée pour qu'ils se sentent concernés préférentiellement par une ou plusieurs d'entre elles ; dans ce domaine, la « recette » n'existe pas mais demande une adaptation de la méthode à l'individu concerné. C'est dans ce contexte d'individualisation que l'homéopathie a une place de choix : en effet, la caractéristique de cette thérapeutique est avant tout une adaptation à chaque sujet qu'elle considère dans sa globalité, prenant en compte aussi bien les symptômes physiques particuliers et généraux que les symptômes psychiques. Nous retrouvons là la particularité de la dépendance qui varie avec chaque individu et même parfois se présente différemment au cours du temps pour un même individu. L'homéopathie soigne le malade au moment présent : elle sait prévoir l'évolution du sujet dans le temps, considérant aussi bien la trace des pathologies passées que le devenir du malade dans le futur. A ce titre, elle va se révéler comme particulièrement adaptée, aidant le sujet à se reconstruire, et à se rendre indépendant de sa drogue comme cela a été démontré pour la dépendance à l'alcool [1]. Le modèle du « substitut » est lié à la démarche allopathique qui établit la thérapeutique d'après un diagnostic (principe de causalité) et qui n'a que peu d'intérêt pour l'organisme qui reçoit le remède sans considérer sa particularité, (le même médicament pour la même pathologie diagnostiquée quel que soit le malade). A l'opposé, le désapprentissage de la dépendance est lié à la démarche homéopathique qui considère d'abord le malade plutôt que sa maladie [2]. Reste alors à valider l'homéopathie elle-même, considérée récemment dans la presse comme « fondée sur une imposture scientifique et commerciale » [3] pour que cette thérapeutique prenne la place qui lui revient dans le problème présenté par l'accoutumance au tabac alors qu'elle n'est pas « recommandée » actuellement [4]. L'opinion citée plus haut [3], sans réel fondement, peut

être cataloguée de « contrainte émotionnelle » définie par le *Homeopathic Medicine Research Group (HMRG) de la Direction Générale XII de la Commission Européenne* [5]. Il faut remarquer que les recommandations de *l'Agency for Health Care Policy and Research Smoking Cessation* ne mentionnent nulle part l'homéopathie comme technique à utiliser, ce qui montre combien l'information est difficile à faire circuler sur ce thème [6].

Notre propos sera donc le suivant: nous allons d'abord rappeler brièvement les principes de la thérapeutique homéopathique, puis apporter des preuves d'efficacité de la méthode homéopathique et donner quelques explications et hypothèses sur le mécanisme d'action de l'homéopathie. Nous appliquerons ensuite notre raisonnement au cas particulier du traitement du tabagisme en développant les méthodes utilisées.

Les principes de la thérapeutique homéopathique

Les trois principes qui caractérisent la thérapeutique homéopathique sont le principe de similitude, le principe de totalité et individualité et le principe d'infinésimalité.

Le principe de similitude

Selon le principe de similitude, le remède administré au malade est choisi pour sa capacité à développer chez un sujet sain à concentration pondérale (signes toxiques) ou sous forme de dilutions hahnemanniennes (pathogénésie) des symptômes semblables (similitude) à ceux observés chez le malade. Il y a parfois confusion entre la similitude des symptômes et des méthodes utilisant des dilutions infinitésimales d'un produit responsable de la pathologie de l'individu (par exemple, *tabacum*, c'est-à-dire le tabac ou la nicotine dans notre modèle). La « similitude » perd alors sa définition authentique et elle est alors remplacée par le principe d'identité que nous allons définir dans le chapitre suivant.

Le principe d'infinésimalité

Ce principe est représenté par l'utilisation de doses infinitésimales du remède, préparées sous forme de dilutions sériées au 1/10 ou décimales hahnemanniennes (DH) ou au 1/100 désignées par centésimales hahnemanniennes (CH). A chaque dilution, la préparation est dynamisée par une forte agitation verticale de chaque tube. La critique majeure de l'homéopathie concerne justement le problème de ces dilutions puisqu'à partir de la 10 CH (soit 10^{-20}) selon la masse moléculaire du produit utilisé et dans tous les cas à partir de la 12 CH (soit 10^{-24}), les solutions préparées ne renferment plus de molécule. Dans notre culture moléculaire, cette notion apparaît comme inacceptable. Mais l'homéopathie ne fonctionne certainement pas selon un mécanisme moléculaire comme nous le présenterons plus loin.

Le principe de totalité

Ce critère peut être envisagé à partir du moment où l'on observe la réaction de l'ensemble de l'organisme étudié, ce qui est logique lorsque l'on s'adresse à un organisme vivant : il est réductionniste de vouloir le décomposer en ses éléments comme un objet, ce que fait pourtant quotidiennement la biologie classique. Un organisme peut se décomposer en cellules et organes car il perd alors son fonctionnement général. Même s'il est commode d'analyser une fonction cellulaire dans un système isolé *in vitro*, le biologiste sait que plusieurs composantes très complexes vont interférer lorsque ce mécanisme sera traité à l'échelle de l'individu dans son ensemble. Dans le vivant, tout interagit [7], le psychique avec le somatique, l'organisme avec son environnement. Le sujet évolue selon son passé : cette dimension du vivant est fondamentalement prise en compte par l'homéopathie, par l'analyse de la réaction de l'individu dans son ensemble aussi bien dans son présent que dans son passé. En effet, grâce aux recueils de pathogénésies (symptômes déclenchés chez un individu sain par un remède) et à la connaissance des maladies chroniques identifiées selon le mode réactionnel du sujet, c'est l'organisme dans sa totalité qui est analysé, pris en compte et traité en prévision de son évolution. On aboutit donc forcément à l'individualisation, chaque sujet étant différent par ses caractéristiques génétiques tissulaires et par son évolution physique et mentale. C'est cette individualisation qui est totalement prise en compte par l'homéopathie.

Justification scientifique de la méthode homéopathique

La recherche sur l'action des hautes dilutions et en particulier les travaux sur l'homéopathie sont maintenant nombreux et plusieurs d'entre eux sont publiés dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture.

Une analyse par l'*Homeopathic Medicine Research Group* (HMRG) de la Direction Générale XII de la Commission Européenne [5] a permis à ce groupe de conclure que « la recherche clinique et fondamentale en homéopathie était possible », ce qui signifie que tous les résultats publiés, passés au crible de ce groupe, prouvaient qu'il ne s'agissait pas là d'une « imposture ». Le HMRG a publié la méta-analyse de 184 essais cliniques contrôlés portant sur la thérapeutique homéopathique qui a donné une réponse positive très significative en faveur de l'homéopathie [5]. Une deuxième méta-analyse a été publiée récemment [8] portant sur 119 travaux sélectionnés selon des critères d'inclusion précis. La conclusion des auteurs est que les résultats de leur méta-analyse n'est pas compatible avec l'hypothèse que les effets cliniques observés sont complètement dus à l'effet placebo. Il est intéressant de noter que les travaux analysés dans les deux méta-analyses ne se recouvrent que partiellement.

Ayant confirmé la validité de l'homéopathie en clinique, nous allons tenter d'analyser les caractéristiques de la recherche fondamentale afin de mieux comprendre ce qui fait l'originalité de la thérapeutique homéopathique. Une analyse bibliographique récente fait état de 34 publications en recherche fondamentale publiées dans des journaux scientifiques à comité de lecture et validant l'action de remèdes préparés selon la méthode homéopathique [9]. On ne peut donc pas affirmer que de hautes dilutions sont inactives, même si elles sont dépourvues de molécules.

Pour qu'il n'existe aucune ambiguïté dans l'interprétation de ces expérimentations visant à valider l'homéopathie, nous sélectionnerons exclusivement des modèles réalisés avec de hautes dilutions au-delà du nombre d'Avogadro et dynamisées. En effet, à partir d'une solution 11 CH (soit 10^{-22} g) et au-delà, il existe très peu de chances de rencontrer des molécules dans la solution. Certaines prescriptions homéopathiques utilisent des dilutions de 200CH ou plus, ce qui est inconcevable dans l'approche scientifique moléculaire. Ce qui irrite le plus les scientifiques classiques est donc cette notion de « dilution ».

Prenons comme exemple le remplacement d'un organe, la bourse de Fabricius qui, chez les oiseaux, sert d'organe d'éducation des lymphocytes B, par la bursine, un tripeptide isolé de la bourse de Fabricius [10, 11, 12]. Un oiseau bursectomisé pendant la vie foetale aura une déplétion en anticorps spécifiques après sa naissance. Des oeufs de poulet embryonnés ont été bursectomisés à 80 h d'incubation après la ponte. Ces oeufs ont été traités par une dilution de bursine : soit par la dilution 6CH correspondant à la concentration de 100 fg (10^{-13} g), soit par un pool de 6 dilutions mélangées (15 CH, 16 CH, 17 CH, 18 CH, 19 CH, 20 CH) correspondant à la concentration théorique de 10^{-27} g, donc dépourvue de molécules. Ces traitements ont eu lieu les jours 6 et 9 de la vie foetale. Cinq lots témoins ont été préparés : deux lots non bursectomisés mais ayant eu un simulacre d'opération (*sham-operated*) n'ont soit rien reçu, soit ont reçu l'eau salée diluée sur elle-même et dynamisée comme la 6CH; les trois autres lots ont été bursectomisés : l'un n'a rien reçu, le second a reçu l'eau salée diluée et dynamisée, le troisième un tripeptide quelconque témoin à la dilution 6CH (soit 100 fg). Tous ces animaux ont été immunisés avec une protéine étrangère (thyroglobuline porcine). Les résultats ont montré au cours de trois expérimentations indépendantes que les animaux normaux ayant reçu ou non le solvant synthétisaient des anticorps spécifiques vis-à-vis du xéno-antigène, la thyroglobuline porcine; que ces animaux montraient des variations significatives de deux hormones régulatrices de la fonction immunitaire (corticostérone et mélatonine) au 39ème jour, c'est-à-dire une semaine après la deuxième immunisation. Les anticorps n'ont pas été sécrétés par les témoins bursectomisés ou traités par le peptide témoin et aucune variation de corticostérone ou de mélatonine n'a été observée dans ces lots. Les animaux traités soit par la 6CH, soit par le pool de hautes dilutions (10^{-27}) ont

retrouvé un comportement immunologique et hormonal comparable à celui des animaux normaux non bursectomisés [10, 11, 12].

D'autres modèles ont été publiés démontrant l'action de hautes dilutions dépourvues de molécules. Certains auteurs ont utilisé des molécules endogènes hautement diluées comme la thyroxine active sur la métamorphose des grenouilles [13, 14]. Ces travaux ont tous fait appel à de hautes dilutions de molécules que nous désignons par « endogènes » puisqu'appartenant à l'organisme receveur. Cette précision est utile à la compréhension des mécanismes explicatifs proposés pour interpréter le mode d'action des hautes dilutions.

D'autres modèles ont fait appel à un système appartenant à la « loi d'identité » quand des cellules tubulaires rénales en culture (LLCPK), prétraitées par de hautes dilutions de métaux lourds, ont été capables de montrer une certaine résistance à l'intoxication mortelle par ces mêmes métaux lourds [15, 16] : en effet, les cellules prétraitées par de hautes dilutions de cadmium (10^{-30} M, 10^{-40} M) sont capables d'organiser leur défense contre ce métal sans pour autant libérer par avance les molécules de résistance (métallothionéine) ; la sécrétion de cette molécule n'est augmentée de façon significative qu'au moment de l'intoxication, lorsque la cellule « prévenue » se trouve en situation de danger.

Enfin, des modèles expérimentaux construits d'après le principe de similitude *stricto sensu* existent. Pour des raisons pratiques concernant les lots d'animaux et en raison de la règle d'individualité, ils sont généralement fondés sur la similitude de symptômes locaux. Par exemple, le symptôme local de cicatrisation correspondant à la pathogénésie de *Silicea* mis en évidence chez la souris [17] est facilement objectivable. Les modèles qui reproduisent expérimentalement la thérapeutique homéopathique correspondent vraiment à l'homéopathie vétérinaire, très utilisée pour les animaux de compagnie et pour les animaux de rente. A ce titre, tous les essais de thérapeutique vétérinaire sont à considérer. Ces modèles fondés sur la loi de similitude rentrent directement dans le cadre des trois principes décrits plus haut et nous retrouvons là tous les paramètres qui font de l'homéopathie une thérapeutique individuelle.

Hypothèses sur le mécanisme d'action de l'homéopathie

Il est très difficile de concevoir un mécanisme d'action moléculaire classique puisque des effets biologiques répétables ont été observés par action de hautes dilutions dépourvues de molécules. Nous sommes donc dans l'obligation de formuler des hypothèses. Celle qui est la plus novatrice est l'hypothèse informationnelle [18]. Si la dilution ne renferme plus de molécule d'un principe actif, nous proposons qu'elle renferme alors « l'information » de cette molécule puisque les effets observés sont identiques à ceux provoqués par le principe actif à dose pondérale. Cette information est spécifique et prendra alors le statut d'un véritable « objet sémantique » capable d'informer le corps comme l'information symbolique informe la psyché [17, 19, 20, 21].

Il a été montré que l'information apportée par les hautes dilutions pouvait être sensible aux champs électromagnétiques [22] et transférée par des ondes de cette nature [23, 24]. Les hautes dilutions semblent effectivement présenter des modifications physiques et être capables de traverser même le verre [23, 24]. Tout se passe comme si, à partir de la solution pondérale primitive, les dilutions-dynamisations successives permettaient la formation d'un vecteur de nature électromagnétique (puisque transférable par les appareils adaptés) véhiculant une information lue et traitée par l'organisme receveur. Cette information n'existe que par le receveur qui change alors son comportement. L'information n'a pas d'existence en soi même si elle est transportée par une onde; elle n'existe que par le changement de comportement du receveur (l'organisme vivant) pour lequel elle devient alors signifiante. Or, la communication avec le monde extérieur et dans le monde intérieur est une propriété spécifique du vivant [17, 21].

L'organisme vivant peut donc recevoir des informations non symboliques, qui pourraient être transmises par un système ondulatoire de nature électromagnétique ; ces informations

deviennent signifiantes pour l'organisme vivant à condition qu'existe une grille de lecture accessible à cet organisme. Lorsqu'il s'agit de substances endogènes hautement diluées (bursine, thyroxine. etc.), l'information est automatiquement lue puisque l'organisme connaît ses propres constituents : les molécules composant l'organisme ont naturellement un sens pour cet organisme. C'est ainsi que les hautes dilutions de bursine ont pu « remplacer » la bourse de Fabricius à tel point que les poulets bursectomisés ont pu sécréter et réguler leurs anticorps comme les poulets normaux [10, 11, 12].

Lorsqu'au contraire il s'agit de molécules exogènes dont l'information n'est pas identifiable naturellement par l'organisme, il faut utiliser un modèle expérimental mettant en évidence la bonne lecture de cette information. Les cellules tubulaires rénales traitées par de hautes dilutions de cadmium [15, 16] ont reçu l'« information » cadmium, ce qui se vérifie par leur résistance à l'intoxication par ce même métal. Dans ce cas, nous sommes dans une loi d'identité : l'information et le stress toxique sont de même nature et la cellule a pu se prémunir. Le phénomène est strictement spécifique comme cela a été démontré [16]. Nous retrouverons ce modèle dans la prévention contre le tabagisme lorsque des dilutions homéopathiques de tabac sont administrées.

Enfin, dans le domaine homéopathique *stricto sensu*, la loi de similitude repose sur une analogie de symptômes, ceux provoqués par des doses toxiques, pondérales ou infinitésimales d'un remède chez un sujet sain (pathogénésie), et ceux observés chez le malade. Toute la thérapeutique homéopathique est fondée sur l'analyse de ces différents symptômes se manifestant dans ces deux situations différentes et sur les circonstances de leur apparition. Or, le symptôme n'a rien à voir avec la perturbation biologique quantifiable. Les travaux de Charles Nicolle sur la naissance, la vie et la mort des maladies qui lui ont valu le prix Nobel en 1929, lui ont aussi permis découvrir l'existence des maladies inapparentes. Celles-ci sont une preuve de l'indépendance du symptôme et de la modification biologique : une maladie inapparente (rubéole, toxoplasmose par exemple) ne devient "visible" que chez l'immunodéprimé incapable de traiter l'affection de façon inapparente ; lui seul manifeste sa pathologie par des symptômes ; mais la « cicatrice sérologique » constituée par les anticorps spécifiques est constante chez tous les sujets atteints de façon inapparente ou visible. Si la modification biologique est la preuve de l'agression pathogène, le symptôme traduit la "représentation" de la pathologie par le malade qui a des difficultés à la surmonter. Les circonstances pathologiques font que le symptôme devient une expression qui n'aboutit pas à une résolution, une expression inachevée, bloquée. Ces deux manifestations de la maladie se situent à deux niveaux différents, l'un moléculaire et « mécanique » dans une dynamique d'« action-réaction » commune à tous les sujets et liée spécifiquement à la pathologie, l'autre dans une dynamique d'« impression-expression » particulière du sujet, selon des modalités qui lui sont propres et qui traduisent son mode d'expression singulier.

On comprend alors l'importance de l'étude de tous les symptômes, ceux présentés par le malade comme ceux développés par le sujet sain dans la pathogénésie d'un remède. Le symptôme devient pour le médecin une représentation corporelle de la maladie personnelle du sujet qui résulte de la conjonction de circonstances externes et internes : il est une création signifiante de l'individu dans son ensemble, dans sa globalité . On retrouve la notion freudienne du symptôme comme tentative de guérison : le malade subit ses symptômes comme "imposés", ils sont une tentative improductive de solution . La puissance de la thérapeutique homéopathique s'explique alors : par observation de l'expression de la maladie lue dans sa globalité, le thérapeute peut renvoyer à cet organisme malade *une image semblable* de cette expression grâce au remède dilué et dynamisé. Cette image joue un rôle de ré-information sur la pathologie et l'organisme est alors capable de traiter lui-même ses symptômes par un effet qui pourrait être de type cathartique. L'homéopathie ne se charge pas de traiter la causalité matérielle de la maladie : elle semble intervenir en médiatisant et en inversant le processus naturel pathologique, soit pour accélérer la guérison (maladie aiguë), soit tout simplement pour assurer le rétablissement de la santé par une

atteinte directe du symptôme ; son action est totalement provoquée et artificielle. Ainsi le symptôme apparaît-il comme une sorte d'expression inachevée et quelque peu fourvoyée et la thérapie homéopathique, par la similitude, remet en train la capacité de changement, donc l'équilibre de santé [19, 20, 21].

Cette hypothèse prend en compte la similitude, l'utilisation de solutions hautement diluées et dynamisées et enfin l'individualisation dans la globalité. Il ne s'agit plus du corps réduit à l'état d'objet de la science mécaniste mais bien des propriétés du vivant, de son originalité et de son évolution au cours du temps.

Utilisation de l'homéopathie dans la lutte contre le tabagisme

On comprend alors pourquoi l'utilisation de l'homéopathie dans la lutte contre le tabagisme est différente des applications de *patch* de nicotine ou autre palliatif. Dans cette approche, on peut séparer deux niveaux très différents d'intervention par des remèdes à caractère homéopathique.

Utilisation de dilutions de Tabaccum

Il s'agit dans ce cas d'une application directe de ce que nous avons désigné par loi d'identité. La préparation homéopathique est obtenue à partir du tabac (souche *Tabaccum*) ou même parfois à partir des cigarettes utilisées par le patient. Ces dilutions hahnemanniennes sont administrées au patient qui subit ce que l'on pourrait appeler une désensibilisation, c'est-à-dire un désapprentissage de l'organisme vis-à-vis du tabac. C'est une application comparable à celle utilisée par les expérimentateurs pour diminuer l'intoxication de cellules en culture par de hautes dilutions de métaux lourds, une sorte de mithridatisation à doses infinitésimales. Ce procédé est souvent utilisé avec des succès variables car cette information par l'identique est assez primitive pour l'organisme. Elle est néanmoins souvent recommandée [25]. Dans un modèle de dermatite familiale due à la nicotine, une expérience en double aveugle *versus* placebo utilisant de hautes dilutions de tabac ont permis d'éliminer la pathologie dans un procédé comparable à une désensibilisation [26]. Cette approche facile et simplifiée par l'identique (action de dilutions de tabac dans le tabagisme) est la pratique la plus couramment proposée car la plus facile puisqu'elle rentre dans la prescription « automatique » non personnalisée, non individualisée.

Utilisation d'une prescription homéopathique stricto sensu

La prescription simplifiée de *Tabaccum* peut être complétée par la prescription de divers médicaments dans une similitude assez large sans une individualisation très poussée [27, 28, 29] tels que *Argentum nitricum* 5 CH dans les cas de nervosité et agitation, *Nux vomica* 5CH dans les cas de dyspepsie ou polyphagie, *Phosphorus* 5CH si une perte de mémoire se manifeste ou *Coffea* 5CH en cas d'insomnie. Il s'agit encore de « recettes » qui ne tiennent pas suffisamment compte de l'individu et de sa particularité. Il ne s'agit pas du vrai traitement de l'individu en profondeur. Pour cela, il faudra réaliser une véritable consultation homéopathique qui mettra en évidence les symptômes particuliers développés par le patient, avant le sevrage et pendant le sevrage. On va analyser toutes ses modalités réactionnelles, les signes physiques généraux, locaux les signes psychiques; les modalités d'apparition des symptômes ainsi que l'origine dans le temps de ces symptômes. Le suivi doit être très étroit, comme dans le cas de sevrage alcoolique [1] ou de toxicomanie, afin de s'adapter continuellement aux symptômes qui vont apparaître. C'est dans ces conditions que l'efficacité de la méthode homéopathique sera la plus grande : elle ne traitera pas l'accoutumance au tabac mais le sujet lui-même dans sa personnalité physique et psychique. L'homéopathie, véritable thérapie du vivant, semble donc particulièrement bien adaptée pour aider le sujet à arrêter la consommation de tabac.

Références

1. Rogers J. Homeopathy and the treatment of alcohol-related problems. *Complement Ther Nurs Midwifery*, 1997; 3: 21-8.
2. Fisher P. Un concept plutôt qu'une technique : l'homéopathie ne traite pas les maladies, elle traite les malades. *La Recherche* 1998; 318: 59-62.
3. Le lobby est dans les têtes (éditorial). *La Recherche* 1998 ; 318 : .5,
4. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 (suppl 101: 1-31.
5. Homeopathic Medicine Research Group. Direction Générale XII. Commission Européenne Rapport final. *Editions de la Commission Européenne*, 1996 : 229 p
6. The Smoking Cessation. Clinical Practice Guideline Panel and Stair. *The Agency for Health Care Policy and Research Smoking Cessation. Clinical Practice Guideline*. JAMA 1996; 275 : 1270-80.
7. Lagache A. Échos du sensible. Paris , *Alpha Bleue Publishers*. 1988.
8. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects ? *Lancet* 1997 ; 350: 834-43.
9. Tisseyre H. Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en homéopathie; proposition de critères méthodologiques. *Thèse Doctorat Pharmacie, Université Montpellier 1*, novembre 1996.
10. Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, Baylé J.D. Effects of embryonic bursectomy and in *ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens. *Int J Immunother* 1993; 9: 169-80.
11. Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Baylé JD, Bastide M. The role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken, *J Pineal Res* 1996 ; 21: 35-43.
12. Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Baylé JD, Bastide M. Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1996 ; 9: 43-51.
13. Endler PC, Pongratz W, Van Wijk R, Wiegant FAC, Walti K, Gehrler SI, Hilgers H. A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia. In : Endler PC, Schulte J, eds. *Ultra high dilution, physiology and physics*. Dordrecht . Kluwer Academic Publisher. 1994 , 39-68.
14. Endler PC, Pongratz W, Kastberger G, Wiegant FAC, Schulte J. The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs, *J Vet hum Tox* 1994, 36 : 56-9.
15. Cal F, Larue JC, Guillemain J, Cambar J. Chronobiological approach of protective effects of *Mercurius corrosivus* against mercury-induced nephrotoxicity. *Ann Rev Chronopharmacol* 1986; 3: 99-102.
16. Delbancut A. Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales, *Thèse Université Bordeaux II*. France. juillet 1994.
17. Oberbaum M, Markovits R, Weisman Z, Kalinkevits A, Bentwich Z. Wound healing by homeopathy silica dilutions in mice. *Harefuah* 1992; 123: 79-82.
18. Fisher P The information medicine hypothesis. In Endler PC, Schulte J, eds. *Fundamental research in ultra high dilution and homeopathy*. Dordrecht Kluwer Academic Publisher, 1998 : xi-xvi
19. Bastide M, Lagache A. The paradigme of signifiers Paris : *Alpha Bleue Publishers*. 1992.

20. Bastide M, Lagache A, Lemaire-Misonne C. Le paradigme des signifiants : schème d'information applicable à l'immunologie et à l'homéopathie. *Rev Intern System* 1995 ; 9 : 237-49
21. Lagache A. What is information. In Bastide M. ed. *Signal and images*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher. 1997 : 279-93.
22. Hadji L., Arnoux B, Benveniste J. Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart inhibition by a magnetic field. *FASEB J* 1992 : n° 7040.
23. Endler PC, Pongratz W. Smith CW, Schulte J. Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to « homeopathic toxicology. *J Vet Hum Tox* 1995 ; 37 : 259-60.
24. Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 149-160.
25. Gainza L. Tabac, quand tu nous tiens. *Le Pharmacien de France*, 1998; 11: 40-41.
26. Sudan BJL. Abrogation of nicotin facial seborrheic dermatitis with homeopathic high dilutions of tobacco. *Med. Hypothesis*, 1993; 41: 440-444.
27. Torcy M, Billion A, Rochemaure J. Le sevrage tabagique, *Revue de Médecine Fonctionnelle*, 1986; 19: 103-121.
28. Gele JF. Les médicaments utilisés dans la désintoxication du tabagisme? Thèse Sciences Pharmaceutiques, Université Paris Sud, 1981.
29. Foussard-Blanpin O, Desplace JP, Bretaudeau J. Procédés de désintoxication tabagique. *Lyon Pharmaceutique*, 1987; 38: 21-28.

103 - WHAT ABOUT "MEMORY OF WATER"...TEN YEARS LATER?

The so-called "memory of water" was proposed after the Benveniste's paper in *Nature* as a clue to understand homeopathic high dilution effectiveness. However, the Benveniste's results on basophil degranulation were so difficult to reproduce in other laboratories that this extraordinary event was in fact a trap into which homeopathy was partly destroyed according to classical science concepts. This model was surely not the best to verify the activity of high dilutions because it is an in vitro model and the experimental parameter standardization was very difficult to perform. Moreover, the reproducibility of an experiment depends on the degree of isolation of the studied phenomenon from its environment. Indeed, reproducibility is not an intrinsic property of a phenomenon but it depends on the incidence of environmental parameters which are more important in the biological models than in the physico-chemical models.. In fact, ten years ago, no underlying theory allowed a critical analysis of the Benveniste's results and the controversy was indeed very easy. However, we are now able to understand the difference between the mecanistic models used in classical science and the informational process related to the high dilution experiments. According to a new hypothesis proposed by Lagache, we consider that high dilutions devoided from any molecule are transmitting specific pieces of information (corresponding to the original product) to the body which receives them as a biological signifier. To assess this hypothesis, we have tested succussed high dilution effects in biological models which will be described. The transmission of these pieces of information may be due to electromagnetic fields (very low frequency, very weak intensity) which can be produced and stabilized by the succussion process. We could test the influence of the succussion process in biological models submitted to pathogenic electromagnetic fields such

as those emitted by video display units (VDU) and cellular telephones: in these two models, an antenna made of a licenced solution treated by a magnetic field and then *succussed* protected chicks embryos from the VDU and cellular telephone pathogenic effects. *Succussion was an obligatory process to keep the activity of the magnetized solution* . This means that eventhough water has not a specific memory by itself, it can be considered as a transmitter of information from the homeopathic remedy. The difference between a magnetic print of a molecule in water as described by Citro and high dilution effects will also be discussed.

110 - HOMEOPATHY AS AN INFORMATIONAL PHARMACOLOGY: EXPERIMENTAL STUDIES

Introduction

The concept of experimental method was introduced by Galileo Galilei at the end of the XVIth century and was perfectly presented by Descartes in the first half of the XVIIth century. Subsequent methodological criteria are universal and none could imagine that a modern scientific demonstration could actually deny this proposition. In the context of classical science, the following criteria are required: the evaluation must be within an experimental design and the observed effect must be measurable and reproducible.

These three qualities of basic research have to be analyzed from a critical point of view.

An *experimental design* construction is related to the underlying theory : this may concern a very narrow concept : for instance, is this molecule interacting with this secondary messenger in this type of cell ? or this may concern more general concepts. The experimental design is built to verify an hypothesis itself built according to empirical observations to reach the deductive demonstration as proposed in experimental methodology. It is necessary to create the model according to the theory which will be validated or invalidated.

Measurement depends on the existence of technics; it is not an intrinsic property of the studied object. For instance, before the existence of Geiger-Müller counter, nobody was able to measure the radioactive effect : this did not mean that this radiation did not exist since earth formation. When the measurement is possible, statistics validate it as a confirmation of the quality of the measurement. The appropriate test has to be chosen.

Reproducibility depends on the degree of isolation of the studied phenomenon from its environment. The more the phenomenon depends on environmental parameters, the greater is the variability and the more difficult the reproducibility. Of course, physico-chemical models seem to be very independent and they are easily reproducible; but biological effects observed in living organisms interfere with many parameters: temporal parameters are the best known. To avoid such difficulties, biologists classically study basic mechanisms by using *in vitro* models in order to control the main part of environmental conditions.

EXPERIMENTAL DESIGN IN HIGH DILUTION RESEARCH: INFORMATIONAL PHARMACOLOGY

An experiment has a meaning in a conceptual framework. Starting from phenomena observations, an hypothesis has to be formulated and the experimental design will be organized according to the theory. For example, when a virologist tries to find the pathogenic agent of a new infectious disease, he uses the pastorian concept and organizes his

experiments according to the biological properties of the viruses. He will avoid to isolate the virus on mineral support because he knows virus growth requires living cells ; on the contrary, a bacteria may grow on adapted synthetic medium. However, the theory may be more general and may concern the conceptual framework of reasoning.

In several experiments, we could demonstrate the effectiveness of high dilutions prepared according to the homeopathic process. Our experiments were performed by using serially diluted homeopathic solutions of endogenous molecules active on the immune system. The results indicated that homeopathic high dilutions of endogenous compounds containing theoretically no molecule (beyond Avogadro number) induced immunomodulatory and endocrine activities (Doucet-Jaboeuf *et al.*, 1982; Bastide *et al.*, 1985, 1987, 1995; Youbicier-Simo *et al.*, 1993, 1996a, 1996b, 1997). These activities were specific and the higher the dilution, the greater the effectiveness of the test substances.

Provided active dilutions are molecule-free and taking in account our experimental observations, a working hypothesis concerning mechanisms underlying the effects of highly diluted endogenous compounds was necessary: A.Lagache and myself proposed that a *non-molecular specific information corresponding to the original molecule* is conveyed to the recipient organism which deals with this special cue to restore normal immune and endocrine functions (Lagache 1988, 1997; Bastide and Lagache 1992, 1995, 1997). Lagache proposes that this system functions as a relationship communication between the "informative minimum system" including the active molecule which will be the matrix of information, the sensitive receiver able to read and treat this information and the mediation of information which is represented by succussed homeopathic dilutions (figure 1).

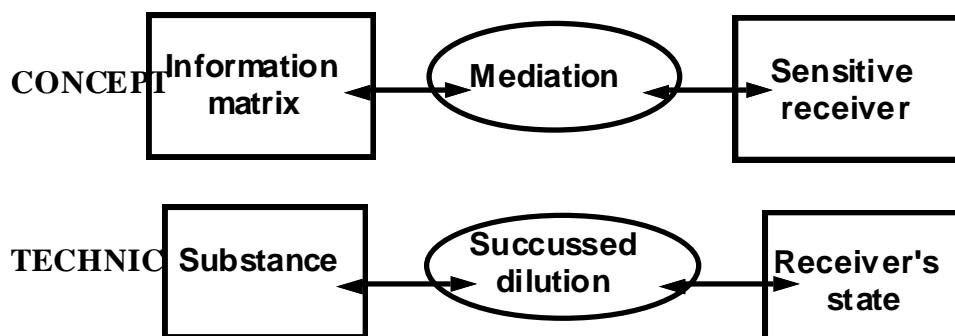


Figure 1: The Informative Minimal System is a reciprocal relationship system. (according to A.Lagache)

We assume that this information is likely transferred through electromagnetic waves which serves as information carrier. High dilution information is inhibited by strong electromagnetic fields and is transferable using electronic device (Hadji *et al.*, 1992, Endler *et al.*, 1994a, 1994b, 1997). Furthermore, this information is completely dependent on the receiver's state.

In the endogenous molecule models, the organism recognizes self information automatically. These models are independent of identity law or similia law which concern exogenous molecules and are helpful for the recognition of information by the organism. Later on, this hypothesis will be extended to the similia principle which is the basis of homeopathy.

As such, a new paradigm is necessary to attempt understanding the physical information of living organisms: just as the mechanistic paradigm seizes the material interactions between objects and the symbolic paradigm assumes linguistic facts, we

introduce the paradigm of signifiers discovered by A. Lagache (Lagache 1988, 1997; Bastide & Lagache 1992, 1995, 1997).

Based on this hypothesis, it was possible to build experimental models and to verify experimental facts by measuring biological modifications.

RESULTS OBTAINED IN INFORMATIONAL PHARMACOLOGY MODELS

The measurement parameters have to be fairly defined considering the particularity of the informative system. The choice of the molecule becoming the information matrix, the choice of the receiver, the evaluation of the receiver's capacity of reading and treating information and the preparation of the potentized dilutions are crucial for the measurement of the expected effects (figure 1).

Of course, several technical parameters have to be defined considering this hypothesis; the most important is the choice of the controls. Controls are the basis of the evaluation of an effect. In classical research based on molecule action, the control is the solvent used to prepare the product. Informative models require several controls. The basic one is the unsuccessed solvent. Researchers reported activity of the succused solvent when the model was adapted to the evaluation of the endogenous molecule high dilutions. For example, in an immunodepression model using a strong single total body irradiation of inbred BALB/c mice treated by drinking water containing high dilutions of a mixture of thymulin, bursin and IL-3 before and after irradiation (Guennoun *et al*, 1996, 1997), we could observe significant differences between the mitogenic effect of concanavalline A (ConA is a stimulating agent of T lymphocytes) or lipopolysaccharide (LPS is a stimulating agent of mouse B lymphocytes) when the treated mice drink unsuccessed water (USW) and potentized water (SW) (table 1).

Table 1: Lymphocyte mitogenic stimulation difference in unsuccessed water treated mice and potentized 15C water treated mice 30 days after irradiation (Guennoun *et al*, 1996, 1997).

| ConA concentration | 2.5 µg/ml | 5 µg/ml | 10 µg/ml |
|---------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|
| USW | 41.1^a | 24 | 7.7 |
| SW | 151.3 | 63.8 | 9.8 |

| LPS concentration | 10 µg/ml | 20 µg/ml | 40 µg/ml |
|--------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| USW | 3.8^a | 5.1 | 4.2 |
| SW | 13.1 | 19.1 | 20.6 |

^a ratio / control = cpm splenocytes mitogenic response / cpm splenocytes thymidine uptake

USW: unsuccessed water treated mice

SW: succused water treated mice

These observations led us to systematically introduce in this kind of model an untreated control group, an unsuccessed solvent control group, a potentized solvent group, and when it is possible, a non-relevant potentized solution group. The results must be calculated by comparison to unsuccessed solvent group. The other controls are done for a better understanding of the phenomena. The unsuccessed active solution must be avoided as it is fairly difficult not to succuss this solution and it introduces bias in the model. Of course, very

pure water must be employed to prepare the homeopathic solutions; it must be prepared under laminar flow, without light, and each dilution has to be isolated and stored independently if possible to avoid electromagnetic interferences. The temporal parameters must be defined to avoid circadian and circannual variations.

When we first tested the effectiveness of high dilutions in mice, classical immunopharmacological *ex vivo* models were used to evaluate the effect of diluted immunomodulators. Healthy mice pretreated with thymulin (a thymic hormone) 4C, 7C, 9C or 11C respectively or with cytokines like interleukin 2 or mouse leucocyte interferon (2IU prepared as 4C or 10^{-10} IU taken as 9C) showed a significantly depressed specific humoral and cellular immune response with the highest dilutions (see figure 1, the results obtained with interleukin 2 treatment of healthy mice).

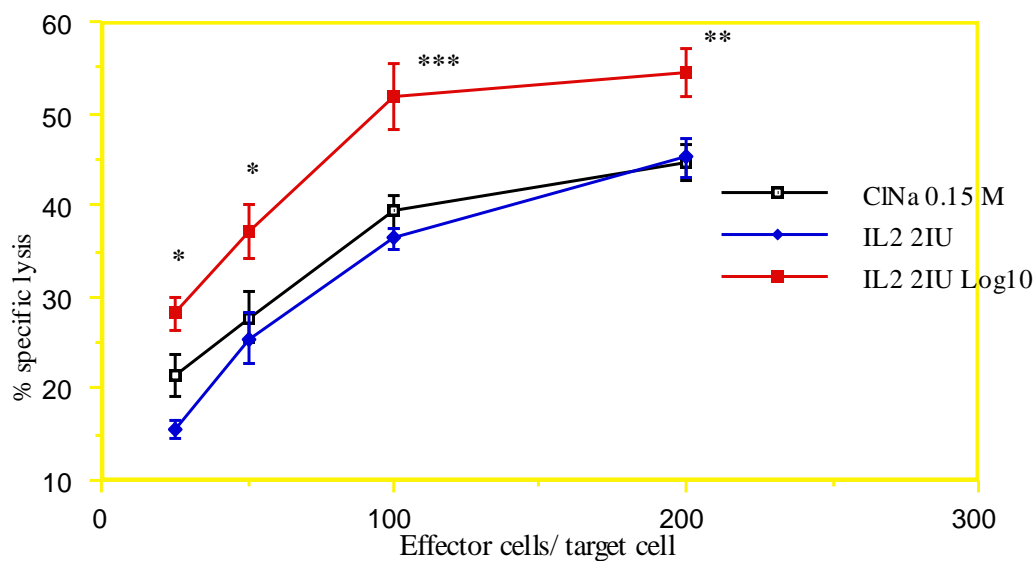


Figure 2: Cytotoxic effect of T lymphocyte Interleukin 2 treated mice (2IU or 4C and 10^{-10} IU or 9C).

The effect on immunocompromized mice was a significantly stimulation of specific humoral and cellular immune responses (Doucet-Jaboeuf *et al.*, 1982; Bastide 1985, 1987, 1995). We always observed (figure 3) an opposite effect when we compared the results obtained in healthy mice with those obtained in immunocompromized mice (Bastide, 1994).

We also tested the effect of bursin on the humoral immune response of bursectomized chickens (Youbicier-Simo *et al.*, 1993, 1996a, 1996b, 1997). Chicken embryos were surgically deprived of the Bursa of Fabricius at 80h of incubation and then treated *in ovo* with saline or bursin, (a tripeptide isolated from the bursa of Fabricius : Lys-His-Gly-NH₂), on days 6 and 9 of embryonic life. Four groups of chickens were tested : one untreated sham-operated control group ; one saline-treated bursectomized group ; one 7C bursin-treated group ; one 15C-20C (a pool of 15C to 20C dilutions) bursin-treated group. The four groups were repeatedly immunized with porcin thyroglobulin (Tg). Plasma corticosterone levels and serum titers of antibodies against thyroglobulin were evaluated.

Immunized normal control animals exhibited high concentrations of corticosterone and ACTH on day 38 while their bursectomized counterparts remained at baseline values. Normal hormonal levels were restored in the two high dilution-treated groups. Specific antibodies to Tg remained at background levels in the bursectomized group in spite of repeated stimulations, whereas the normal control group produced a strong and specific antibody response. *In ovo* administration of high dilutions of bursin induced high antibody production similar to that observed in normal chickens. Moreover, we observed a dilution dependent effect: the higher the succused dilution, the stronger the effect. These results were replicated successfully in other experiments including a randomized control tripeptide (Trp-Leu-Leu-NH₂) at the concentration of 100 fg. The latter tripeptide yielded no noticeable effect, therefore warranting the specificity of highly diluted bursin (figure 4) .

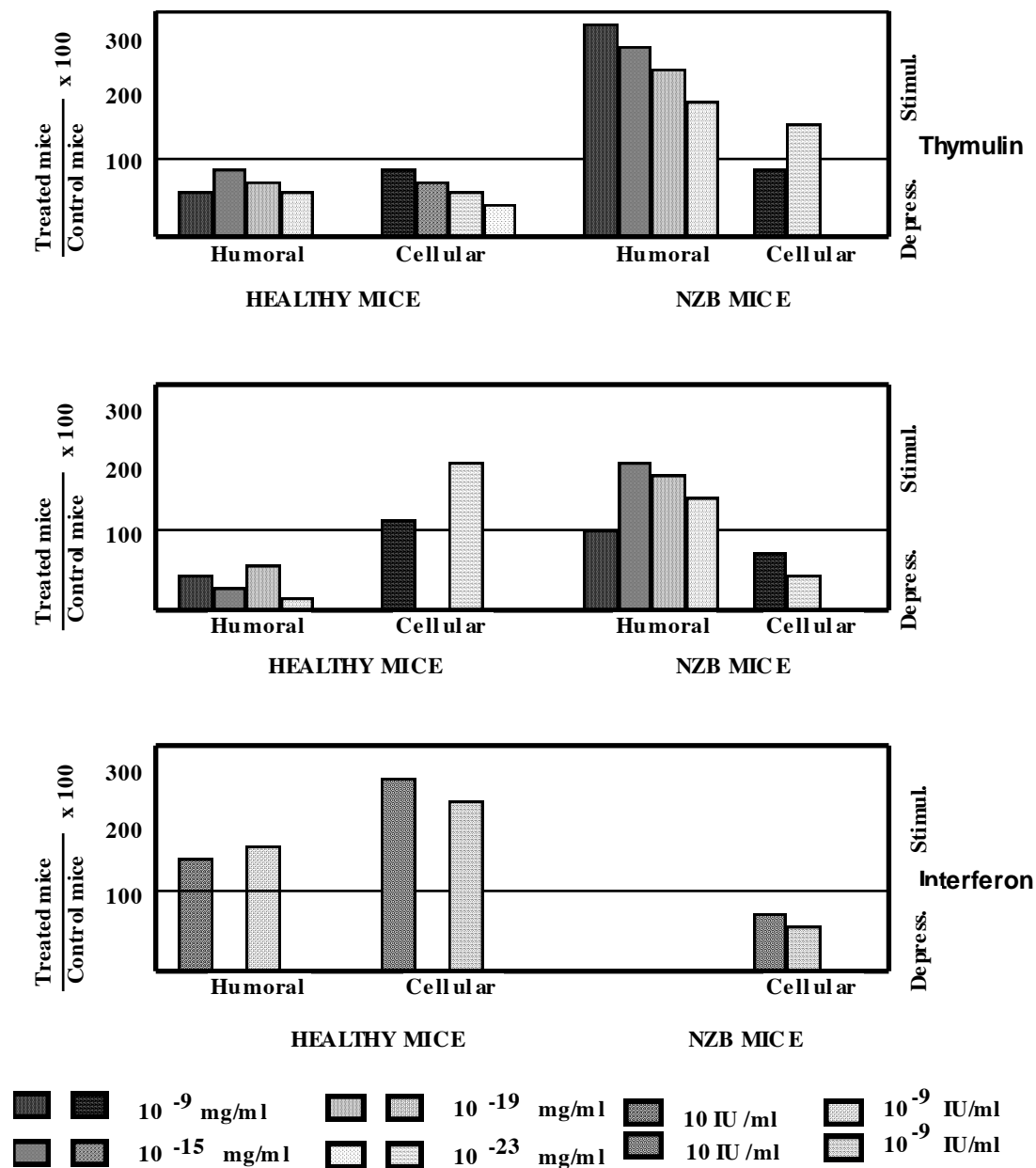


Figure 3: Comparison of the effect of thymulin, a thymus extract and leucocytaery interferon on the immune response of healthy and immunocompromised mice.

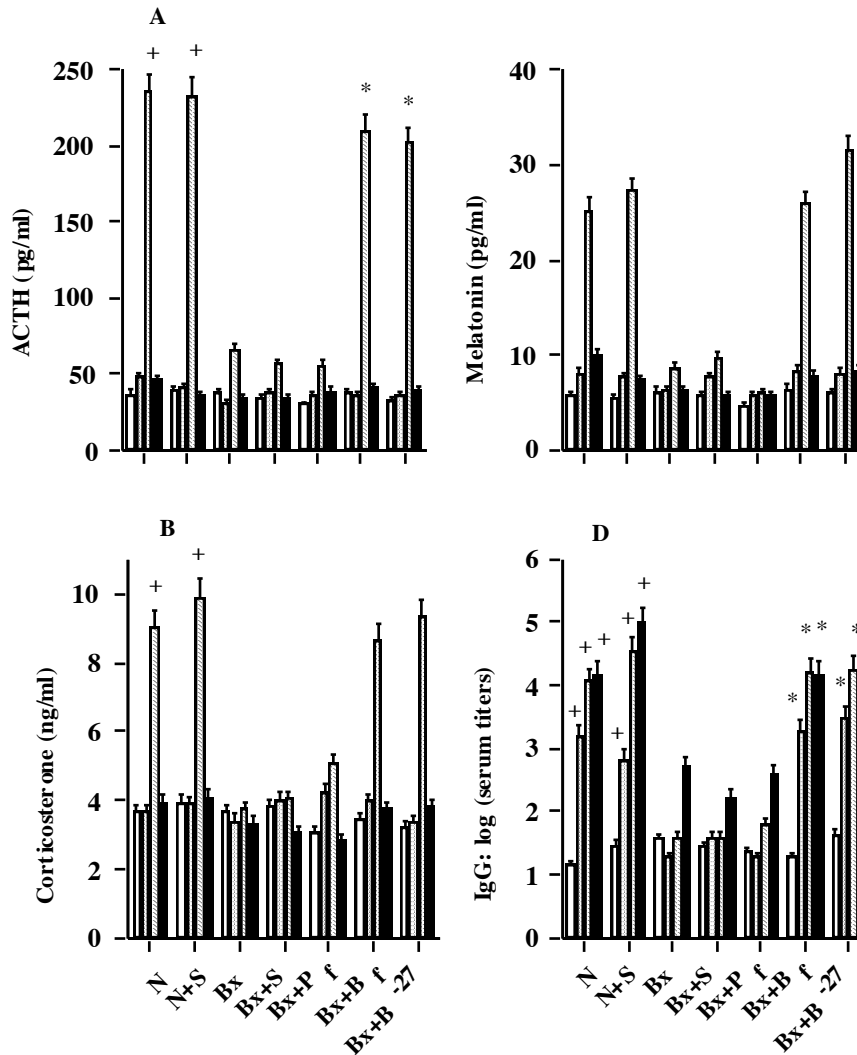


Figure 4: ACTH (A), corticosterone (B), melatonin (C) and anti-Tg IgG (D) responses to immunization against porcine Tg. Seven experimental groups were used (N, N+S, Bx, Bx+S, Bx+P, Bx+B, Bx+B-27). The animals were immunized at the age of 21, 30 and 38 days. Blood samples were collected the day before the first immunization (d20: white columns) and at the age of 29 (dotted columns), 38 (hatched columns) and 47 (dark columns) to check the plasma levels of hormonal (ACTH, corticosterone, melatonin) and specific antibody (IgG) responses.

+P < 0.01 vs Bx; *P < 0.01 vs Bx+S.

In these models, the measurements were statistically significant and the results were validated. However, only the global pharmacological effect could be verified. The assumption of information transfer through a magnetic carrier has yet to be ascertained.

However, an indirect evaluation has been done by other scientists: Hadji *et al.*, (1992) inhibited by strong electromagnetic fields the high dilution message of histamine to a guinea pig isolated heart ; moreover, in the model of treating tadpoles by high dilutions of thyroxine in order to modify their metamorphosis, the digitization of this information transferred by an electronic device was used by Endler and co-workers ; the modification of metamorphosis

was also effective by information transfer through a glass sealed vial (Endler *et al.*, 1994a, 1994b, 1997).

ARE INFORMATIONAL PHARMACOLOGY MODELS REPRODUCIBLE ?

This criteria is given as the absolute argument of the validation of the experimental method. Of course, it is a clue for the demonstration of the validation of the working hypothesis. When an experimentation gives some results, the first question of the scientific community is: is it reproducible ? It is presented as an absolute quality of the observed phenomenon related to the experimental design. But the reproducibility is not a quality of the reality; it is related to the properties of the model and the possibility of isolating it thanks to independent parameters. For instance, the meteorological variations are completely related to many environmental parameters and even though there are storms, rain, wind or cyclones at the same period of the year in a country, nothing is reproducible because these events are totally dependent on many external parameters: for this reason, this model was the best for deterministic chaos.

In chemical models, all the parameters are easily isolated and the reproducibility is easy. In physics, the demonstration of the existence of some particles is so difficult that only one evidence is enough to accept this knowledge.

In biological models, the reproducibility is related to the capacity of isolating the model from its environmental parameters. An *in vitro* model is very independent and when the effect is very strong, the reproducibility will occur more easily. *In vitro* cellular models are delightful for biologists and the more the cell is deaf to information (like tumoral cells), the better the reproducibility. Reductionism and reproducibility are twins.

Things become more difficult when the parameters are complexifying such as in experimental models using living complex organisms, non-homogeneous groups, subjects sensitive to temporal variations etc.. But the problem becomes really hard to solve when the treated organisms receive pieces of information. The experimental conditions have to be very precise and all possible variations have to be studied. In our bursin treated chicken model, we observed in each experiment the same all or nothing effect as shown in figure 4. This model was perfectly reproducible even though it was difficult to monitor because the informative bursin embryonic treatment of surgically deprived embryos was perfectly received and treated. Moreover, we could demonstrate that information may give positive or negative effects according to the model. Another study performed on irradiated mice helped us in defining the reproducibility conditions : this model demonstrated the effect of administration of high dilutions of bursin / interleukin 3 / thymulin in total body irradiated mice (Guennoun *et al.*, 1996, 1997). This immunodepression model was a strong single total body irradiation of inbred BALB/c mice treated by drinking water containing high dilutions of a mixture of thymulin, bursin and IL-3 before and after irradiation. Our purpose was to evaluate the modifications in mortality rate of high dilution treated mice compared with irradiated untreated control mice. The evaluation of the recovery of lymphocyte status was also performed in some cases. The animals underwent total body irradiation (TBI) by ⁶⁰Cobalt g-rays. The dose of irradiation was 6.3 ± 0.2 Gy (0.12 Gy/min); it was measured by PTW Unidos 0.125 cm³ dosimeter. The beam covered the whole surface of the cage (20 cm x 20 cm) containing the mice. Mice were treated "per os" by drinking water. Before each experiment, all the solutions were blinded. When used, the solutions were succussed again for 2min 30; then 2.5 ml were added to 250 ml of "Contrexville" water (trade mark of a mineral water instead of tap water).The final solution was poured into the feeding bottle which was covered with a metallic paper (3 layers) and covered again with adhesive plastic (to avoid mice eating the metal). Mice were treated *ad libitum* starting 48h before irradiation and throughout the experiment. The different solutions were renewed every 7 days in the same bottles without further sterilization. The following groups have been tested:

Control group: irradiated mice receiving only 2.5 ml of MilliQ pure water in the drinking water (USW).

Succused solvent group: irradiated mice receiving 2.5 ml of succused solvent diluted according to the remedies (SW pool 15-20C).(see table 1)

Succused remedies: irradiated mice receiving the ternary highly diluted solution bursin-IL3-thymulin (BIT) (pool 15-20 C) in the drinking water (11 experiments throughout the year). When the mortality rate was expressed according to circannual variations, we observed that the radioprotective index ((Index = % mortality unsuccused water group - % mortality Bursin/IL 3/THymulin) was higher in the cold than in the warm season. These variations in sensitivity might be related to the circannual variations of the immune response. It was demonstrated that the cellular immune response was greater in the warm season while the humoral immune response had its acrophase in November-December (Mac Murray *et al.*, 1983). The defence against immunodepression caused by irradiation is much more due to the cellular immune response than to the humoral response as in all acquired immune deficit. Taking this into account, it is evident that the irradiated mice were better protected in summer by high dilutions. On the other hand, they were not protected at all or died more than the untreated controls in winter as shown in figure 5.

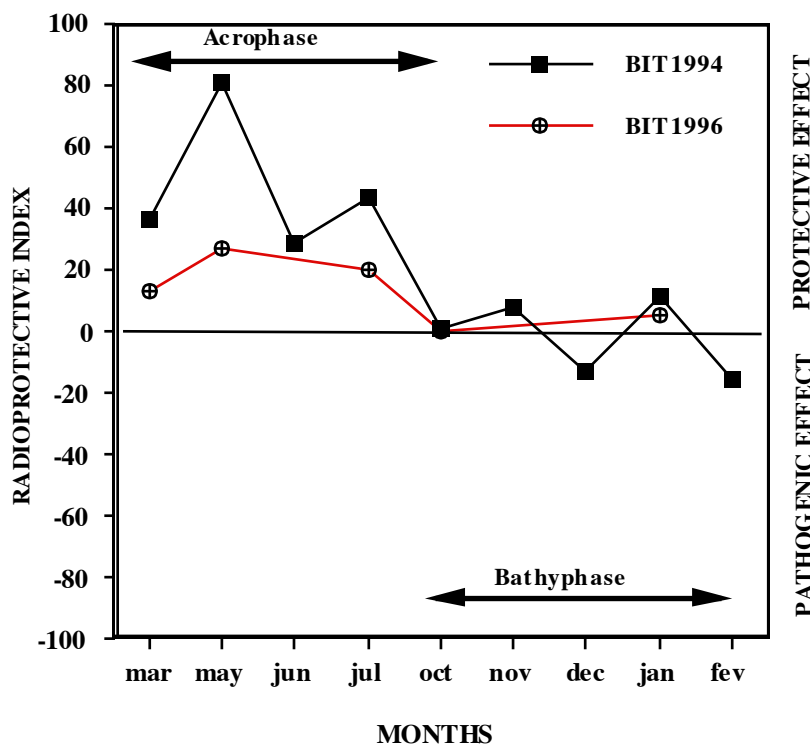


Figure 5: Highly diluted BIT radioprotective index according to the season (Guennoun *et al.*, 1996, 1997).

(Index= % mortality unsuccused water group - % mortality Bursin/IL 3/THymulin)

We could conclude that an endogenous molecule information received and treated by a living organism is either corrective as a physiological response or pathogenic when it goes beyond the receiver's capability. The same observation has been done by Endler *et al.* (1997a, 1997b) when studying the metamorphosis of the frogs modified by high dilutions of thyroxine. As the frogs are normal and not deficient, the thyroxine information will be understood in different ways according to the capacity of the normal frog to treat this

information. When the normal frog receives strong material dosis (i.e. $10^{-9}M$), the authors observe acceleration of the metamorphosis of normal frogs. When a 1 to 100 dilution occurs, the metamorphosis is slowed down. When low potencies are used, the authors observe a slowing down effect ; the treatment with high potencies shows a slowing down effect or an acceleration of the metamorphosis according to initial or experimental conditions: as we could demonstrate with the irradiated mice model, it is very easy to change the direction of the effect by using endogenous molecules.

If we come back to our working hypothesis, it is necessary to interpret these results. In fact, the living organism cannot be considered as an object: it functions as a whole and cannot be separated into its different elements; it is different before and after the events that it comes across; it is continuously modified as a function of time; it has a psychological memory and a physical one ; it is in a continual and irreversible learning process. The living organism (body and mind) is a complex structure able to exchange information with the external world; information also circulates in the internal world allowing exchanges at every level : *the living organism is an informed-informing structure. Living beings communicate with their world in a non verbal way, whether on a somatic or psychological level.* The paradigm of signifiers will take place within the framework of the logic of analogy. The communication will be mediated by "*semantic objects*" as physical signifiers. Each piece of information is not an object even if it has a *carrier* : the information of the molecule or the remedy is carried by the potentized dilution. This information will be received and treated by the organism if it has a sense for it. This sense is non-local; it concerns the whole organism designated as the receiver. This receiver then creates the meaning and is able to modify its behaviour. The simplest mode of representation for living structures is *a mimetic representation*. When the living organism receives this information brought by the semantic object (i.e. the potentized endogenous molecule) , it receives it not as a material object but as information about this object which calls for a processing and active regulation by the whole organism: this is an operation of *active mimesis* and the effect is compared to a physiological function. The bursectomized chickens treated by high dilutions of bursin is the best model: no residual information exist and a strong questioning of the embryos allows a good reception and treatment of the information which acts in a physiological manner. However, when the mimetic representation is received but either too strong, or in such a way that the organism cannot react positively, the opposite effect is observed and designated as a *passive mimesis*: a pathological effect appears or increases. The model of the irradiated mice is helpful for understanding. It is a break-point model in which the slightest variation of the mice health state can induce either an active mimesis which gives a protective effect (acrophase of the cellular immune response during the warm season) or a passive mimesis which increases the pathogenic effect (lowest level of the cellular immune response in winter). In the Endler model, the information received is an addition to the normal thyroxine information just at the period of metamorphosis: this supplement of information can be misunderstood and the opposite effect is observed. According to the receiver's state, the high dilution treatment will produce the physiological effect (active mimesis) or the opposite effect (passive mimesis).

The analysis of the theory leads us to another interpretation of the reproducibility because it is necessary to consider this parameter. In molecular mechanistic paradigm, a molecule has always the same effect in an isolated system. In the informational paradigm i.e.the paradigm of physical signifiers of Lagache (Lagache, 1988, 1997a, 1997b), the parameters are different: they are dependent on receiver's state, information power and molecule choice (see figure 1). According to the receiver's capacity of treating pieces of information, they may induce a physiological effect or a pathogenic effect. These opposite effects can be read as efficacy of the information which is treated (physiological effect) or

untreated (pathogenic effect). All together, these results can be taken as a reproducible effect even though in opposite direction: they valid the informative effect.

All these examples of the informative effect of high dilutions of endogenous substances are helpful to approach the functioning of information in living organisms. However, Homeopathy is related to this informational pharmacology. The interpretation of the latter can be done in the same paradigm. When high dilutions of a remedy are administered to a patient, the framework of information which has to be used is the *similia law*. In a patient, the pathological symptoms will be considered by the physician to identify the remedy by its capacity to give the whole symptoms in a healthy subject (pathogenesy or proving): the homeopathic remedy will act according to the similia principle as a semantic object and will transmit an artificial and alleviated information on the whole symptoms . Then, the body is able to recognize and treat this information which allows the negation of the symptoms as a cathartic phenomenon. The more similar the symptoms of the patient and the remedy, the more effective the remedy. The medical device has to re-inform the patient and makes his symptoms move on towards a higher level of integration. The action of the homeopathic remedies consists of a dynamic analogy between pieces of information as proposed by A. Lagache in the paradigm of signifiers. According to our working hypothesis, the basic research will be very close to the clinical research because only pathological models with symptoms will be treated by the succussed remedy. The experimental design becomes more and more difficult to build considering that the symptoms of the pathology are very individual. As the homeopath is reading symptoms of the whole organism, the comparison of homogenous control and treated groups is difficult. Moreover, we are far enough from an isolated system as the sickness is variable according to many parameters related directly to environment : each patient has his own sickness which depends on genetics, family, psychism, life style, etc.... As reproducibility is directly related to these factors, the difficulty will be to find the best model.

INFORMATIONAL PHARMACOLOGY COMPARED TO MOLECULAR PHARMACOLOGY

All these examples of the informative effect of high dilutions of endogenous substances are helpful to approach the functioning of information in living organisms.

The characteristics of classical molecular pharmacology cannot be applied to informational pharmacology. If we take each step by step, we are able to differentiate each one.

The molecular pharmacology is based upon the rule of the molecule-receptor interaction which is applied in all the biological systems. The informational pharmacology concerns the whole organism, the biological self which *is* the result of all the informational exchanges. No situs, no receptor can be proposed. We will propose always the word of receiver (of the biological information).

The molecular effect is validated by a dose-effect: the higher the dose, the stronger the effect. It is a rule to demonstrate a real activity of a molecule in a biological system. On the contrary, we could observe a dilution dependent effect when high dilutions were used in endogenous molecule models. This was also observed by Oberbaum in a silicea-treatment model of mice (1992).

The molecular pharmacology is always depending on the half-life of the substance. No memory of the organism : conversely sometimes a loss of the pharmacological activity in long-lasting treatments. On the contrary, a biological memory has been observed in informational pharmacology as in Homeopathy.

The molecular pharmacology is built according to the evaluation of tissue concentration termed pharmacokinetics. Informational pharmacology does not need any molecule, only information carried by maybe a physical electromagnetic carrier.

The effect of the molecular remedy is independent from the organism's state while the biological information depends on it: opposite effects have been observed according to the receiver's state.

The molecular activity tested in an isolated system (the best is a tumor cell-line expressing a lot of receptors) is always reproducible. Information is totally dependent of the environment and as such reproducibility is obtained only sometimes.

Conclusion

In conclusion, experimental methodology has its rules which are valid for all kind of research. But these defined rules are not representative of intrinsic properties of the phenomena : they represent only the framework in which an evaluation according to these rules is feasible; they will never determine the quality or the existence of these phenomena. According to the models, one must examine the possible use of this methodology and define its limits accordingly.

Références

- Descartes René, *Discours de la Méthode pour bien conduire sa raison et chercher la vérité dans les sciences* (1637), Garnier Frères Publisher, Paris, 1942.
- Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M., Pelegrin A., Dorfman P., Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice, *Int.J.Immunotherapy*, 3: 191-200, 1987.
- Bastide M. et Lagache A., *The Paradigme of Signifiers*, Alpha Bleue, Paris, 1992.
- Bastide M., Immunological Examples on Ultra High dilution Research, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 27-33, 1994a.
- Bastide M., Boudard F., A novel concept of immunomodulation, in *Forum sur l'Immunomodulation*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris, 303-316, 1995.
- Bastide M., Doucet-Jaboeuf M., Daurat V, Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers, *Immunol. Today*, 6: 234-235, 1985.
- Bastide M., Lagache A. A new paradigm applied to high dilution effects on the living body. in: C Taddei and P Marotta eds: *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, 1997.
- Bastide M., Lagache A., Lemaire-Misonne C., Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie, *Revue Intern. Systémique*, 9: 237-249, 1995.
- Doucet-Jaboeuf M, J.Guillemain, M.Piechaczyk, Y.Karouby., M.Bastide, "Evaluation de la dose limite d'activité du Facteur Thymique Sérique", *C.R.Acad.Sci.*, 295, III 1982.
- Endler P C, W.Pongratz, R.Van Wijk, F.A.C.Wiegant, K.Waltl, M.Gehrer, H.Hilgers, "A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia", in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 39-68, 1994a.
- Endler P.C, W.Pongratz, G.Kastberger, F.A.C.Wiegant, J.Schulte, "The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs", *J.Vet.Hum.Tox.*, 36, pp 56-59, 1994b.
- Endler P.C, W.Pongratz, CW Smith, J.Schulte. "Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology".*J.Vet.Hum.Tox.*, 37, pp 259-260, 1995.
- Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 149-161, 1997a.

- Endler PC, W. Pongratz, "Potentised thyroxine and Amphibian metamorphosis: does laboratory research reflect the natural laws which also form the basis of homeopathy ? R&D Newsletter, HomInt, 1997b.
- Guennoun M, F Boudard, C Cabaner, Y Robbe, JB Dubois, M Bastide. "Radioprotection and immune system regeneration of irradiated mice by using high dilution treatment." *Alternative Therapies*, pp 64, January 1996, San Diego, USA
- Guennoun M, F Boudard, C Cabaner, Y Robbe, JB Dubois, M Bastide. "Radioprotection and immune system regeneration of irradiated mice by using high dilution treatment." *Chronobiology, International* 14: 60 (Sup 1), 1997.
- Hadji L., B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.
- Lagache A., *Echos du Sensible*. Alpha Bleue, Paris, 1988.
- Lagache A,"Notes on the conceptual basis of Science", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, pp265-279, 1997a.
- Lagache A,"What is Information", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 279-292, 1997b.
- MacMurray J, Barker J, Armstrong J, Bozzetti L, Kuhn I. Circannual changes in immune functions. *Life. Sci.*, 32:2363-2370, 1983.
- Oberbaum M, R.Markovits, Z.Weisman, A.Kalinkevits, Z.Bentwich, Wound healing by Homeopathic Silica Dilutions in Mice. *Harefuah*, ; 123: 79-82, 1992.
- Youbicier-Simo B.J., Boudard F., Mekaouche M., Bastide M., Baylé J.D. Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens, *Int.J.Immunotherapy*, 9: 169-180 (1993) .
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M., A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken.*J.Pineal Res.*, 21: 35-43 (1996a).
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M. . Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 9: 43-51 (1996b).
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Guellati M, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M., The role of the Bursa of Fabricius and highly dilute bursin in immunoendocrine interactions in the chickens. in *Signals and Images*, M.Bastide Ed., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 111-121(1997).

111 - LA GLOBALITE ET LE PHENOMENE IMMUNOLOGIQUE

Introduction

Le système immunitaire intrigue toujours par sa complexité et son originalité; en effet, sa répartition dans tout l'organisme par le réseau lymphatique et les ganglions, sa présence matérialisée par divers organes aux fonctions apparemment différentes (moelle, thymus, rate, foie, etc...), et surtout son rôle lié avant tout aux phénomènes de communication cellulaire en font un candidat rêvé pour illustrer le concept de globalité. Ce système a été dénommé "le cerveau mobile", ce qui sous-entend une fonction qui dépasse largement la conception mécaniste classique et suggère déjà un rôle de qualité "informationnelle". Il est certain que, par exemple, les interactions du système immunitaire avec le système nerveux central (Straub & coll., 1998) ouvrent une brèche dans la spécialisation des systèmes et font apercevoir des relations entre les neuropeptides et neuromédiateurs et le système immunitaire. De la même façon, des substances neuropharmacologiques capables de modifier le traitement de l'information symbolique, par exemple les processus mnésiques (Bédart & coll., 1995), suggèrent une

intrication étroite entre le domaine de la chimie et la pensée. Par ces interactions moléculaires, peut-on parler de globalité?

Le terme de "globalité" ne peut être traduit par une somme d'interactions. Sa définition ne fait pas intervenir une réalité anatomique ni de localisation. La globalité est une propriété dynamique intrinsèque du vivant et ne peut être réduite à ses composants biologiques. Elle se situe au-dessus d'une interdépendance de tous les systèmes conduisant à une modification ou à une adaptation de l'ensemble du corps. L'organisme fait appel à tout mécanisme de régulation utilisable et mélange aussi bien le phénomène physique que la modification psychique. La globalité suppose une gestion générale des problèmes qui vont ensuite faire l'objet de réglemens adaptés à chaque agression. Elle traduit les interactions dans le monde intérieur et avec le monde extérieur qui sont les caractéristiques du vivant (Lagache, 1988, 1997a, 1997b). Il est certain que système immunitaire est un des outils qui va permettre à l'organisme de résister à certaines attaques. Il est certainement un composant physiologique très perfectionné qui a assuré la pérennité des espèces au milieu des situations hostiles et des agressions de toutes sortes, la plus importante étant constituée par le parasitisme microbien, c'est à dire l'invasion par tous les organismes viraux, monocellulaires ou pluricellulaires se développant aux dépens d'un organisme vivant. Cette notion de globalité est d'autant plus importante à analyser qu'elle représente un des principes de base de l'homéopathie qui soigne le malade dans son ensemble, dans sa totalité, sans s'attacher à la correction de tel ou tel mécanisme isolé comme le fait la "biomédecine" contemporaine qui introduit le paradigme mécaniste comme modèle souverain dans la médecine (Picard, 1996).

Tout le débat se situe actuellement entre les héritiers du positivisme qui assimilent le vivant à une juxtaposition de systèmes mécaniques basée sur le dogme du tout moléculaire et les défenseurs d'autres approches intégrant les particularités du vivant, sa capacité créatrice, son adaptabilité, sa faculté de s'intégrer à l'environnement et sa temporalité: *"on retrouve la pensée traditionnelle de nombreuses ethnies, de tant de cultures pour lesquelles il y avait des concordances entre tous les vivants, qui se communiquaient en quelque sorte des informations"* Pelt, 1994.

Les différents paradigmes (Figure 1)

Paradigme mécaniste: la science biologique contemporaine est analysée comme une science physico-chimique à la suite de Claude Bernard. C'est l'étude de l'objet et de ses interactions physiques et chimiques, sur le principe général de l'interaction molécule-récepteur. Ce modèle est utile et rentable lorsque il s'agit de mettre en évidence des effets isolés et les avancées extraordinaires de la biologie moderne sont là pour en témoigner. Ce paradigme, désigné aussi par le terme de paradigme mécaniste, est utilisé dans le cadre de la logique d'Aristote (Bastide & Lagache, 1992).

Paradigme symbolique: à côté du paradigme mécaniste du monde des objets existe le paradigme symbolique du monde de la pensée, du langage discursif, qui présuppose la capacité d'abstraction. On y retrouve l'information symbolique, la connaissance et la communication consciente par le langage et les mots.

Paradigme des signifiants biologiques: nous devons à A.Lagache la proposition d'un nouveau paradigme mettant en jeu la communication analogique, permettant des communications non symboliques au niveau corporel: *"le corps et l'esprit ne sont pas des objets, ni non plus des "boîtes" closes sur leur substance, mais des réseaux d'information vivants, organisés selon des lois régulières et intelligibles"*. L'information va utiliser la présentation mimétique pour désigner son objet. Tout se passe sous la forme d'une communication purement sensible dont le support n'est pas encore connu: le seul exemple de

support que l'on puisse donner est celui apporté par les dilutions homéopathiques dont on sait qu'elles sont sensibles à des radiations électromagnétiques (Hadji & coll., 1992) ou que leur effet est transféré par des appareils adaptés (Endler & coll., 1995, 1997). Pourquoi ne pas proposer comme hypothèse que ces informations corporelles soient transmises par des radiations électromagnétiques de très faible intensité et de très basse fréquence émises de façon stable par les solvants aqueux dynamisés. L'eau qui représente 90% de notre corps est continuellement dynamisée à environ 90 pulsations par minute.

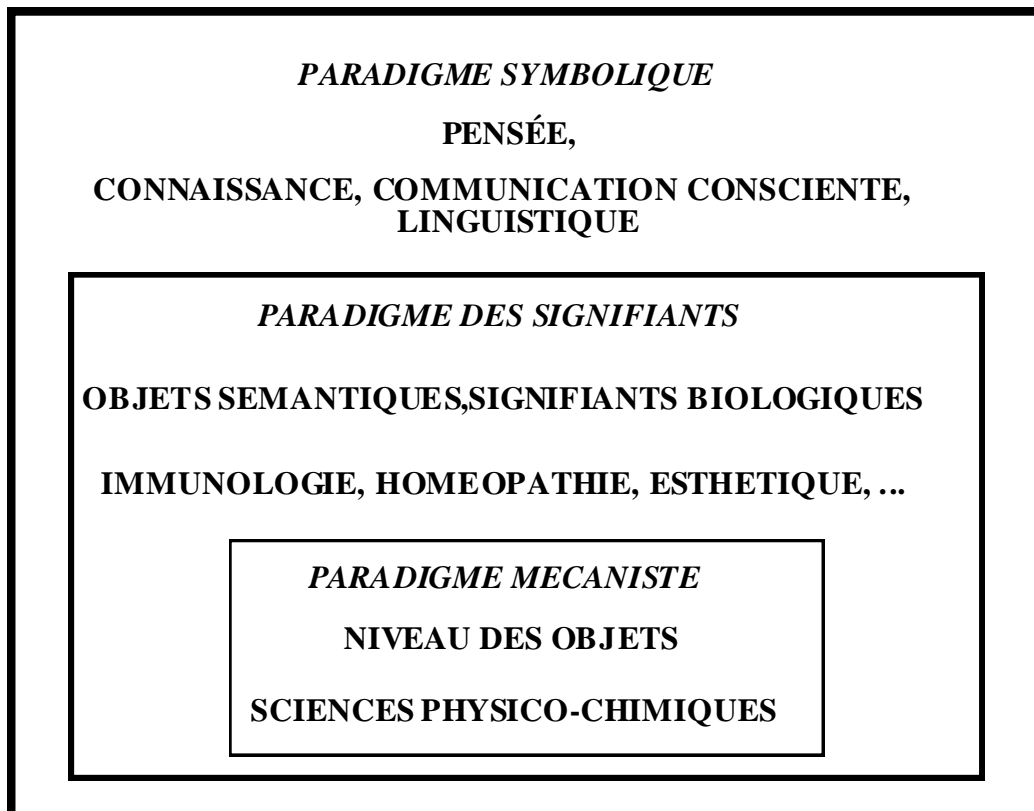


Figure 1

Il a été reconnu que, de façon non traditionnelle, elle joue un rôle de ligand des macromolécules ce qui lui confère une fonction de médiation de contacts moléculaires (Douzou, 1994); cette fonction de médiation peut aussi bien se situer au niveau informationnel par émission électromagnétique endogène qui véhiculerait ainsi les informations des substances appartenant à l'organisme. Ce pourrait être le cas de certaines cytokines tels les "Colony Stimulating Factors" (CSFs, par exemple l'interleukine 3) libérés à des concentrations très basses dans le microenvironnement des cellules immunocompétentes au cours des interactions cellulaires lors de la réponse immunitaire. Ces CSF sont capables d'effet à distance sur les souches hématopoïétiques de la moelle (effet endocrine). Ce phénomène n'est pas explicable par un taux sérique comparable à celui des hormones étant donnée la très faible concentration initiale après libération locale et l'effet de dilution du sang circulant. Une hypothèse serait la communication aux souches hématopoïétiques de la moelle par la structure "informante" de ces cytokines par suite de la dynamisation sanguine. Les informations reçues par le corps jouent alors le rôle de "signifiants biologiques", capables de provoquer des modifications physiologiques après traitement de l'information par l'organisme. Cette

communication suit des règles très précises différentes des échanges d'objets. Les exemples les plus simples sont ceux analysant expérimentalement l'action de substances endogènes (appartenant à l'organisme lui-même). Lorsqu'il s'agit de substances endogènes hautement diluées et dynamisées, donc sous forme informationnelle, l'information apportée est automatiquement lue par l'organisme qui "connait" ses propres constituants; les molécules composant l'organisme ont naturellement un sens pour cet organisme; c'est ainsi que de hautes dilutions dynamisées de bursine (tripeptide isolé de la bourse de Fabricius du poulet) ont pu "remplacer" la bourse de Fabricius chez des poulets bursectomisés à tel point que ceux-ci ont pu sécréter et réguler leurs anticorps comme les poulets normaux (Youbicier-Simo & coll., 1993, 1996a, 1996b). De la même façon, de hautes dilutions dynamisées de thyroxine ont pu, soit directement dans l'eau de l'aquarium, soit indirectement par transfert magnétique, modifier significativement la métamorphose des têtards (Endler & coll., 1994a, 1994b, 1995, 1997).

Lorsqu'au contraire il s'agit de molécules exogènes dont l'information n'est pas identifiable naturellement par l'organisme, un "cadre de lecture" est nécessaire pour que l'organisme puisse traiter ces informations. Cette clé peut être fournie soit par la loi d'identité, soit par la loi de la similitude proposée par l'homéopathie. Prenons l'exemple de *la loi d'identité* (il y a identité d'objet entre ce qui cause la pathologie et l'origine des dilutions dynamisées) : des cellules tubulaires rénales traitées par de hautes dilutions de cadmium ont reçu l'"information" cadmium (solution dynamisée à $10^{-40}M$) qui va provoquer leur résistance à l'intoxication par ce même métal (Cal & coll., 1986; Delbancut, 1994). Dans ce cas, nous sommes dans une *loi d'identité*: l'information et le stress toxique sont de même nature et la cellule a pu se prémunir; le phénomène est strictement spécifique comme cela a été démontré (Delbancut, 1994). Nous demeurons dans un modèle d'action-réaction très proche des régulations cybernétiques : l'organisme va produire les substances capables de "neutraliser" le toxique à la différence près que les produits réactionnels ne seront sécrétés qu'au moment du stress toxique et non préalablement comme lors de l'application de faibles doses (mithridatisation).

Lorsque nous considérons *la loi de similitude* dans le domaine homéopathique *stricto sensu*, nous constatons que la correspondance entre les symptômes observés dans la pathogénésie d'un remède donné à un sujet sain et ceux présentés par le malade permet la correction des symptômes du malade. Mais qu'est-ce qu'un symptôme? il correspond, chez le malade, à une *expression* de sa maladie; une expression n'est rien d'autre que la réalisation de soi dans une forme donnée, sous le double auspice de la finalité et de la totalité, en fonction des données et de l'histoire. Cependant les circonstances pathologiques font que le symptôme est une expression qui n'aboutit pas à une résolution, une expression inachevée, bloquée. Le symptôme devient alors une représentation corporelle de cette expression qui résulte de la conjonction de circonstances externes et internes: il devient une création signifiante de l'individu dans son ensemble, dans sa globalité, qui correspond à l'expression que le sujet donne à sa maladie. On retrouve la notion freudienne du symptôme comme tentative de guérison: le malade subit ses symptômes comme "imposés" , mais ils sont toujours une tentative active de solution. On comprend alors pourquoi la thérapeutique homéopathique possède une telle puissance: par observation de la représentation de la maladie lue dans sa globalité, le thérapeute peut renvoyer à cet organisme malade *une image semblable* de cette représentation apportée par le remède dilué et dynamisé. Cette image semblable reproduit les symptômes observés chez un sujet sain ayant reçu ce remède sous forme informationnelle. Cette image joue un rôle de réinformation sur la pathologie et l'organisme est alors capable de traiter lui-même ses symptômes par un effet qui pourrait être de type cathartique (Lagache, 1988, 1997a, 1997b; Bastide & coll., 1992, 1995). Lors de la

maladie aiguë, la thérapeutique allopathique permet d'alléger la charge pathologique (par exemple l'antibiothérapie) en attendant que le système naturel de défense non spécifique et spécifique fonctionne pour éliminer l'objet causal. Dans la maladie chronique, le problème est autre puisque la causalité initiale est soit inconnue (maladies auto-immunes, cancers, etc..) soit non traitable. L'homéopathie ne se charge pas de traiter cette causalité: elle semble intervenir en médiatisant le processus naturel pathologique soit pour accélérer la guérison (maladie aiguë), soit tout simplement pour assurer le rétablissement de la santé par une atteinte directe du symptôme selon une action totalement provoquée et artificielle (et non par une efficacité de l'autoguérison qui est en fait la caractéristique de l'allopathie). Ainsi le symptôme apparaît-il comme une sorte d'expression inachevée et quelque peu fourvoyée que la thérapeutique homéopathique, par la similitude, remet en train en direction de la capacité de changement, donc de l'équilibre de santé.

Ce paradigme des signifiants biologiques prend donc en compte la similitude, l'utilisation de solutions hautement diluées et dynamisées et enfin l'individualisation dans la *globalité*. Il ne s'agit plus du corps réduit à l'état d'objet de la science mécaniste mais bien des propriétés du vivant, de son originalité et de son évolution au cours du temps.

Le phénomène immunologique dans le concept de la globalité

Nous venons d'exposer que la *globalité*, caractéristique de la thérapeutique homéopathique, trouve sa place logique dans le paradigme des signifiants biologiques: l'expression biologique engage globalement le sujet. Le phénomène immunologique se rattache au moins en partie à ce paradigme, et nous allons retrouver dans son analyse divers niveaux de traitement de l'information. Cependant, ce serait un contre-sens de dire que l'homéopathie fonctionne par ce système. Si des analogies existent entre homéopathie et immunologie, ceci vient du fait qu'elles se rattachent à la même structure de pensée. Cependant, le phénomène immunologique combine plusieurs niveaux comme nous allons le voir alors que la communication signifiante par la loi de similitude n'utilise qu'un seul modèle, la communication analogique.

1- Globalité et communication

La globalité repose sur la notion de "soi", cette entité "globale" qui définit une structure vivante, avec une complexité qui va croître avec sa place dans l'échelle de l'évolution. Nous nous intéressons bien sûr à l'organisme humain, le plus abouti dans l'évolution, donc le plus complexe, avec ses trois niveaux correspondants aux paradigmes indiqués précédemment: le niveau moléculaire avec sa complexité et ses systèmes de rétrocontrôles de type cybernétique; le niveau des informations biologiques, avec un transporteur que l'on peut suggérer de type électromagnétique, et le niveau psychique dans son ensemble. L'organisme communique sur le plan intérieur continuellement, échangeant à tous les niveaux, de la psyché au moléculaire (somatisation, allergie, etc...), construisant ses représentations corporelles en réponse aux informations biologiques (symptômes, etc...). Mais l'organisme communique également avec le milieu extérieur, de façon permanente: tout est alors une question de niveau. L'organisme qui reçoit une information ou un stimulus sur un niveau donné et qui peut y répondre sur le même niveau s'adapte sans risque de pathologie. Mais quand la réponse est partielle ou décalée vers un niveau inférieur, l'organisme se trouve dans une situation d'hyper-réponse de compensation : il est obligé de traiter à un niveau inférieur un événement qui requerrait une régulation plus générale. Le symptôme va apparaître comme étant une expression inadéquate qui a une tendance à la fixation, empêchant l'organisme de dialoguer avec le monde (Figure 2) .

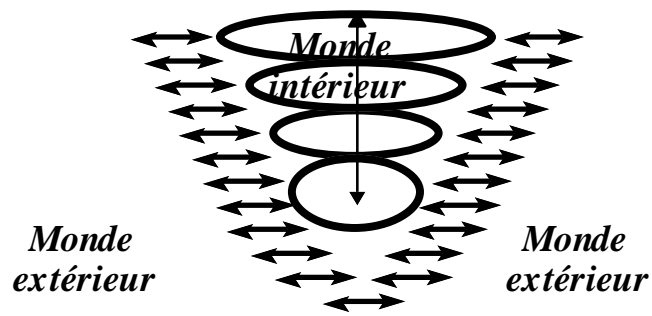


Figure 2 : le soi est une structure complexe de différents niveaux d'information. Il est la possibilité synthétique de se mouvoir entre les différents niveaux. Il est capable de fonctions d'échange avec le monde extérieur, et ceci à tous les niveaux.

2- Les niveaux de communication dans le vivant

Il existe diverses possibilités de communications dans le vivant. Une organisation hiérarchique est nécessaire. Ceci nous permettra à chaque étape d'analyser les phénomènes immunologiques correspondants.

Nous avons pu individualiser 8 niveaux différents (Figure 3). Il est évident qu'il existe en réalité une sorte de continuité et que chaque niveau enveloppe le niveau qui lui est inférieur. Comme toute classification, celle-ci n'est qu'une commodité de compréhension.

Le niveau 1 est celui, immense, des interactions molécules-récepteurs. Toute la science biologique moderne est construite sur ce principe qui a permis de proposer une sorte d'unité conceptuelle des mécanismes moléculaires. Encore faut-il préciser que les modalités du contact molécule-récepteur ne sont pas connues: l'eau y joue certainement un rôle de médiateur (Douzou, 1994). Les conséquences de l'interaction sont, elles, très documentées et font l'objet de très nombreux travaux. Nous pouvons dire qu'il n'existe pas actuellement une quelconque recherche sur un effet biologique sans que les molécules et leurs récepteurs ne fassent l'objet d'études approfondies. L'immunologie n'échappe pas à cette analyse et en particulier toutes les interactions cellulaires au cours de la réponse immunitaire sont décortiquées. Nous reviendrons plus loin sur certaines de ces molécules et sur certains récepteurs qui semblent occuper un position de médiation entre les niveaux. Cependant, les marqueurs des lymphocytes, les molécules d'adhésion, les diverses cytokines et leurs divers récepteurs font l'objet d'un nombre incalculable et toujours grandissant de publications. Nous sommes strictement dans l'échange d'objets, donc simplement dans une vision mécaniste.

La communication consciente, le langage, la métaphore, etc..

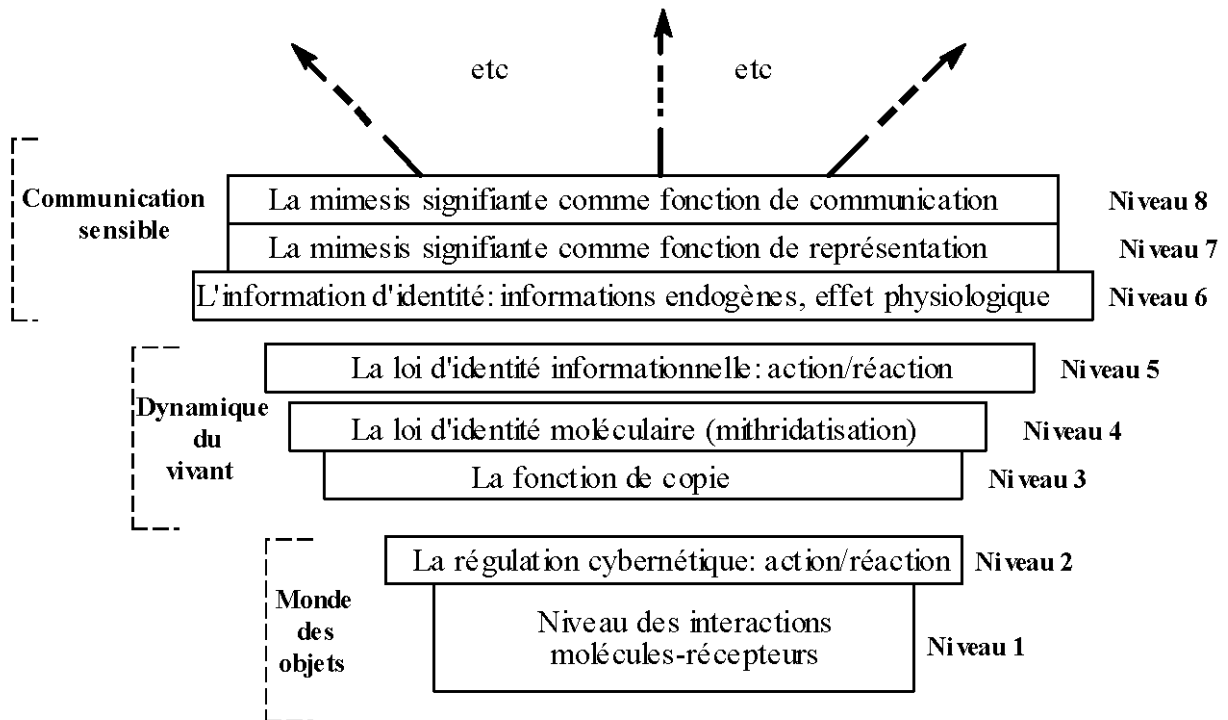


Figure 3: la hiérarchie des modes de communication chez le vivant

Le niveau 2 est déjà plus intéressant et correspond à la régulation cybernétique. A ce niveau apparaît déjà une fonction d'échange un peu plus évoluée, par l'apparition du "signal" non médiatisé qui déclenche des comportements différents. On a presque l'impression qu'il s'agit d'une globalité alors que pourtant, la cause est toujours mécanique ainsi que le fonctionnement. C'est par exemple l'inhibition de contact observé dans les cultures de cellules normales qui fait que le contact entre deux membranes de cellules voisines provoque l'arrêt de la multiplication donc de la division cellulaire. Le système est modifié par un événement extérieur qui sert de signal. On retrouve là tous les systèmes de régulation biologique, les signaux provoquent des transconformations de récepteurs qui donnent des effets inverses. Les caractéristiques des systèmes cybernétiques sont, à côté de la fonction signal, une contrainte mutuelle des parties qui fait fonctionner l'ensemble comme une totalité (par exemple, la croissance de la cellule) et la présence d'une causalité rétroactive aboutissant à un effet action-réaction.

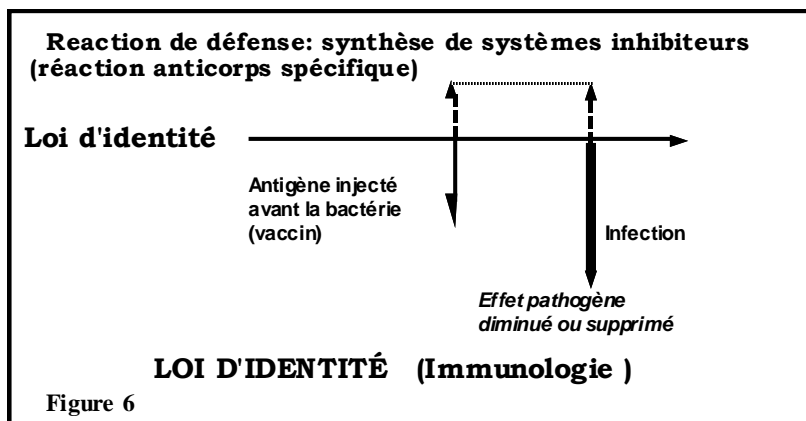
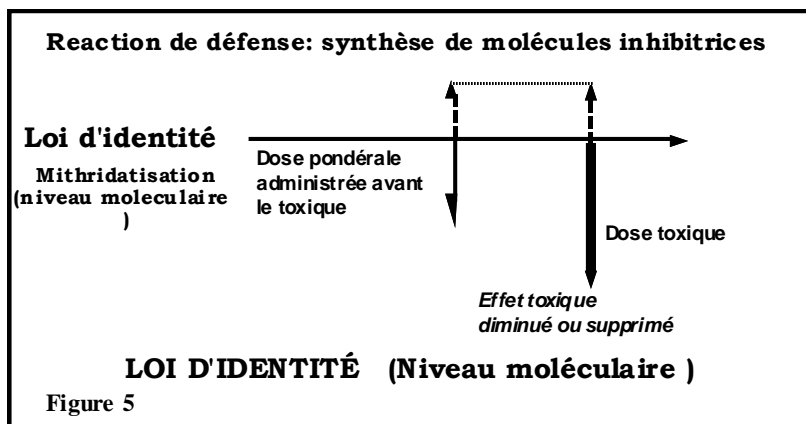
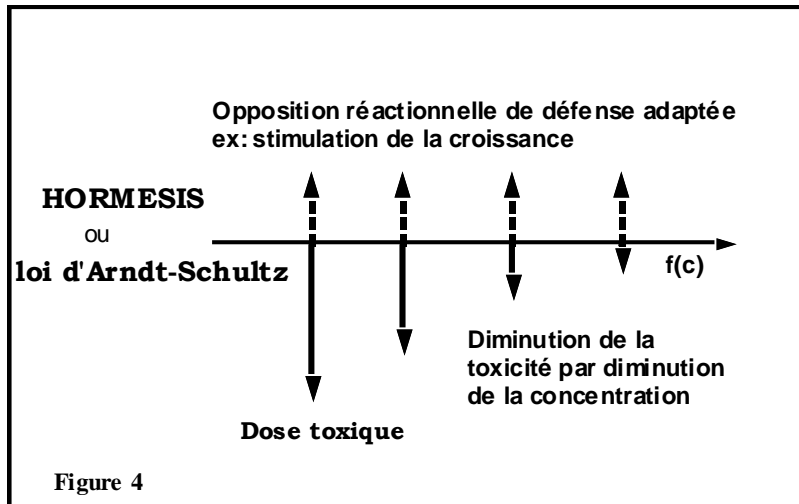
On peut rattacher à ce niveau les interactions entre neuropeptides et lymphocytes, ou entre les interleukines agissant sur le système nerveux central comme IL1 et IL6 qui provoquent la fièvre et le sommeil . La fièvre par la vasodilatation va faciliter la diapédèse des leucocytes appelés aux lieux de contamination et le sommeil est là pour éviter toutes les dépenses d'énergie non indispensables à la survie de l'organisme au moyen des phénomènes immunologiques. La majeure partie des régulations immunologiques (sécrétion des cytokines, production d'un clone de lymphocyte, synthèse des anticorps etc..) sont dans ce cadre. Ces sous-systèmes sont les éléments fonctionnels que l'ingénierie des niveaux supérieurs va utiliser et coordonner.

Le niveau 3 fait déjà appel à une sorte de globalité puisque la "dynamique du vivant" permet la survie et la conservation des espèces, quelle que soit leur place dans l'évolution. Il existe d'abord une "adaptabilité" organisée: plutôt qu'une vraie mimésis, il s'agit d'une capacité de copie de l'environnement permettant de ruser avec lui.

Le darwinisme, par sa proposition des mutations faites au hasard et ensuite sélectionnées par la pression de l'environnement ne peut expliquer ces copies de l'environnement faites avec une telle exactitude. Combien de tentatives seraient nécessaires pour une telle perfection ? Il est beaucoup plus logique de penser que le principe de mutation/sélection ne se produit qu'au moment de "l'ajustage" et n'est que figuration de l'évolution. Ceci peut être comparé à l'augmentation de l'affinité des anticorps qui, une fois synthétisés par le lymphocyte B sélectionné par son adéquation à reconnaître l'antigène, va subir des hyper-mutations au niveau du site anticorps; ceci se produit dans les structures périphériques des ganglions et non dans la zone de maturation des cellules souches. C'est le même principe d'ajustage.

L'évolution est plus subtile et il est logique de penser que cette dynamique du vivant va permettre des raccourcis dans l'adaptation aux meilleures méthodes de survie. Prenons les virus, structures les plus frustes à la limite de l'objet, parasites obligatoires puisque n'ayant aucun appareil de reproduction sinon l'ingénierie cellulaire qu'ils détournent à leur profit. Leur "ruse" leur permet de fabriquer des copies des molécules du système immunitaire pour échapper aux mécanismes immunologiques seuls capables de les détruire ((Ahuja & coll., 1993; Alcami & coll., 1991). Parmi les microorganismes les plus adaptés à ce mécanisme de "copie" se trouvent les parasites: *"la relation hôte-parasite, paradigme essentiel de la dépendance parasitaire, repose sur le dialogue permanent et raffiné au cours duquel s'expriment les stratégies de survie parasitaires et les mécanismes de défense de l'hôte"*. (Capron, 1995). Dans ces parties de cache-cache, les gagnants sont bien souvent les parasites qui se sont appropriés de nombreux signaux et messages de la communication cellulaire: cytokines, facteurs de croissance, neuropeptides, interfèrent directement avec les réseaux de la réponse immunitaire.

Le niveau 4 nous fait basculer totalement dans la dynamique du vivant. La corrélation avec le phénomène immunologique est totale. En effet, nous retrouvons là le concept de l'hormésis ou loi d'Arndt-Schultz qui montre l'effet stimulant sur la croissance de l'organisme de doses plus faibles d'un toxique (Figure 4) et son corollaire la loi d'identité moléculaire (Figure 5) qui s'applique exactement à l'immunologie (Figure 6). Le vivant (le soi biologique) est capable globalement de s'organiser pour résister dès qu'il se trouve en présence d'un agresseur (chimique, viral, bactérien, parasitaire). Sa défense la moins spécifique est une stimulation de sa croissance (hormésis). Le principe de l'hormésis est très simple puisque le vivant va choisir dans sa panoplie de défense le système qui s'opposera à l'effet pathologique induit. Le phénomène existe chez tous les organismes quelle que soit leur place dans l'évolution (bactéries, plantes, champignons, insectes, parasites mono ou pluricellulaires, organismes différenciés etc...).



Lorsqu'il s'agit de stress chimique ou physique, la défense s'organise au moyen de molécules de protection du type Heat Shock Proteins (HSP) ou protéines de stress, qui sont présentes dans tous les organismes depuis la bactérie jusqu'à l'homme (Jarquier-Sarlin & coll., 1994; van Wijk, 1993). Si l'agression est de type infectieux, on trouve chez tous les organismes inférieurs une gamme d'armes peptidiques synthétisées lors des agressions (Pattus, 1992). Les organismes unicellulaires, procaryotes (bactéries) ou encaryotes (levures, protozoaires etc..) possèdent donc déjà un équipement de défense naturelle. Les plantes les rejoignent puisque elles possèdent également "des gènes de résistance" (Meller, 1994; Pernollet & coll., 1994; Dron & coll., 1995). Les insectes qui au plan de l'évolution constituent un monde à part ont à leur disposition un arsenal de défense phagocytaire. L'aspect humoral de leur défense est représenté par la présence de peptides à propriétés antibactériennes dont la libération augmente en présence des agresseurs (Therre, 1990; Lehrer & coll., 1999). Nous sommes toujours dans le même modèle agression-défense

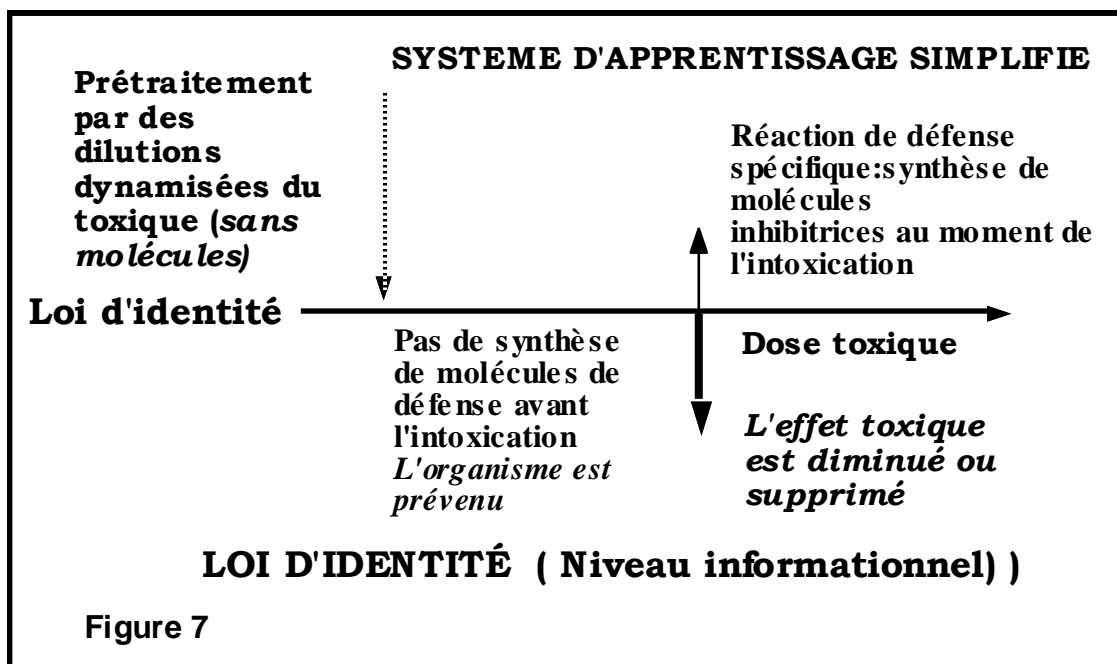
adaptée. Ces molécules inductibles, non spécifiques de la bactérie en cause, sont sécrétées lors de l'agression microbienne. Nous sommes dans un cas typique d'hormésis: ceci va nous conduire directement à la loi d'identité qui est un corollaire de l'hormésis (Figure 5). En effet, il suffit de prétraiter un organisme avec une dose non létale d'un toxique donné et ensuite d'intoxiquer cet organisme avec le même toxique pour observer une protection vis à vis de ce toxique. L'hormésis nous apprend que l'agresseur déclenche toujours la réponse de défense adaptée. Lors de la deuxième introduction du toxique, celui-ci verra sa toxicité diminuée de façon proportionnelle à la quantité de molécules de défense synthétisées. Ce procédé a souvent été appliqué avec une idée d'immunité (et ensuite de "vaccination"), les plus célèbres utilisateurs étant Mithridate et Raspoutine.....Mais ce processus étant lié à la libération de molécules de défense de type HSP n'est que momentané: il n'y a pas de "mémoire" sinon de courte durée correspondant à la mécanique de sécrétion. Métalnikoff (1920) avait déjà observé que les chenilles de *Galleria mellonella* résistaient aux infections bactériennes lorsque elles étaient mises en contact au préalable avec de faibles quantités de bactéries. En effet, les défensines des insectes (Hoffman, 1992) n'étant pas spécifiques de l'agresseur, l'action croisée peut être observée. La loi d'identité moléculaire ne comporte ni mémoire, ni étroite spécificité. On comprend pourquoi les modèles de récupération du stress par effet rebond ou "self recovery" démontré avec des doses pondérales (Van Wijk & coll, 1994a, 1994b) entretiennent l'ambiguïté d'une démonstration d'effet de dilutions homéopathiques et de loi de similitude alors qu'il ne s'agit que du phénomène correspondant à la loi d'identité moléculaire. Ce phénomène est d'ailleurs responsable de toutes les formes dites de "résistance" (aux pesticides, aux insecticides, aux antibiotiques, aux antiparasitaires etc...) dans lesquelles l'organisme visé fait appel à toutes les ressources de son génome pour trouver une parade, soit en amplifiant une synthèse d'une substance préexistante, soit en "réveillant" un gène non transcrit (Vanden Bosche, 1994). Les vraies mutations sont très rares et représentent l'adaptation complète. Il est vrai qu'ensuite, la pression de sélection va favoriser toutes les souches ayant trouvé la parade de résistance.

On comprend alors que le "soi biologique" qui est la possibilité synthétique de se mouvoir entre les différents niveaux d'information de l'organisme puisse accéder à des systèmes de plus en plus sophistiqués avec les organismes supérieurs. Il est vrai qu'il existe des structures très conservées comme la famille des récepteurs Toll (Kopp & coll., 1999) qui sont présents chez les insectes jusqu'aux mammifères. Ces récepteurs de la lignée germinale peuvent représenter le système le plus ancien de défense puisqu'ils communiquent avec les facteurs de transcription qui interviennent au cours de la réponse immunitaire. Le système immunitaire des mammifères, le plus sophistiqué, a fait un bond extraordinaire depuis les chordés primitifs. Il devient un système totalement adapté à la défense du soi biologique: on propose même le terme de "soi immunologique". On pressent que les organismes ont fait évoluer ce système qui devient plus efficace, plus adapté à la reconnaissance, qui sait garder et mémoriser ses outils de défense: en un mot, nous montons dans le niveau de l'information pour assister à la formation du système immunitaire qui devient donc un système hybride, mi-mécanique, mi-informationnel, qui crée des molécules à double face, servant de médiation entre la mécanique et l'information. Nous décrivons ces molécules dans le prochain niveau, puisqu'elles ont déjà une fonction de présentation et aident à la représentation du monde extérieur au sein de l'organisme. La réponse immunitaire n'est qu'une application très sophistiquée de la loi d'identité moléculaire. Nous verrons cependant que des niveaux supérieurs peuvent être atteints.

Le niveau 5 nous fait accéder directement à la médiation informationnelle puisqu'il ne fait plus appel à une sollicitation moléculaire mais à une "information" représentée par une dilution diluée et dynamisée, dépourvue de molécule. Ce concept pré-suppose la

reconnaissance de la valeur des expérimentations menées selon ce modèle. Il s'agit donc toujours de la loi d'identité mais le prétraitement n'est qu'un "avertissement" du danger par une information dont l'origine est rigoureusement identique au danger lui-même (figure 7). Ce modèle a été abondamment étudié dans la littérature homéopathique (Tisseyre, 1996). Le modèle a particulièrement été analysé par le groupe de Cambar (Cal, 1986; Delbancut, 1994). Il a été montré que, contrairement à l'identité moléculaire, cette protection est très spécifique et que des protections croisées ne sont pas observées (Delbancut, 1994). Les molécules de défense ne sont libérées qu'au moment de l'agression et non antérieurement, ce qui explique justement cette absence de réaction croisée.

Deux applications existent qui concernent les phénomènes immunitaires: *la première* est celle que l'on désigne à tort comme "vaccination" homéopathique par utilisation de vaccins ou d'antigènes bactériens ou parasitaires dilués et dynamisés. Si nous reprenons le principe de cette loi d'identité informationnelle, toujours dans le principe action-réaction, on voit que la première étape d'action est incomplète: seule l'information est donnée; l'action et la réaction seront simultanées au moment de la réelle intoxication-objet, phénomène classique d'un apprentissage que l'on ne peut mettre en évidence qu'en situation réelle. La recherche d'anticorps après traitement informationnel d'un vaccin est donc impossible, ce qui a fait conclure à l'absence d'efficacité dans des essais thérapeutiques. Par contre, les symptômes de la pathologie correspondante peuvent apparaître comme dans l'utilisation d'*Influenzinum*. Cette loi d'identité informationnelle est très spécifique ce qui explique les insuccès de traitement préventif d'une pathologie si l'information ne correspond pas *très exactement* à l'agent pathogène.



La deuxième application immunologique concerne l'allergologie. Les désensibilisations classiques prétextent toujours l'apparition d'"anticorps bloquants" qui n'ont été mis en évidence que dans le cas du venin d'hyménoptères. Que la désensibilisation allergique soit réalisée de façon allopathique (doses de plus en plus fortes) ou homéopathiques (dilutions de plus en plus grandes, Taylor-Reilly, 1986), le mécanisme semble le même: nous pouvons cette fois considérer qu'il s'agit d'un désapprentissage chargé d'informer l'organisme que

l'antigène considéré *n'est pas un danger* pour lui. Nous sommes toujours dans la même logique de raisonnement.

Le niveau 6 nous fait quitter le mécanisme action-réaction envisagé au niveau précédent. Nous entrons maintenant dans le vrai monde de l'information qui a un "sens" pour l'organisme: il va l'interpréter, la traiter, la représenter; nous sommes vraiment dans *la communication sensible*.

Notre expérience nous a montré que des molécules endogènes appartenant à l'organisme, utilisées sous la forme informationnelle, c'est à dire diluées et dynamisées, étaient comprises, traitées par cet organisme qui les reconnaît; elles sont alors capables de provoquer des réponses physiologiques puissantes. Nous prendrons naturellement nos exemples dans des substances appartenant au système immunitaire. Nous avons montré un effet immunomodulateur de hautes dilutions dynamisées de thymuline (hormone thymique), d'interféron leucocytaire etc..(Bastide & coll., 1985, 1994, 1995b) avec un effet d'immunostimulation des souris immunodéprimées et un effet opposé chez les souris saines (Figure 7). Nous sommes également arrivés à la conclusion que l'information thymuline-interleukine 3, par exemple, pouvait avoir des effets contraires selon l'état des souris fortement irradiées et traitées: si les sujets sont trop faibles donc si l'information est trop puissante, celle-ci ne peut être traitée et peut immunodéprimer fortement les souris qui meurent contrairement à l'effet physiologique d'immunostimulation qui lui est observé chez des souris moins immunodéprimées (Guennoun et coll., 1997). Nous entrons déjà dans ce que nous allons appeler la communication mimétique, encore très simple puisque il ne s'agit que d'informations physiologiquement naturelles. Le résultat le plus spectaculaire (et répétable) a été obtenu par le remplacement d'un organe d'éducation des lymphocytes B chez le poulet, la Bourse de Fabricius, par de hautes dilutions dynamisées de bursine (sous forme informationnelle): les poulets bursectomisés pendant la vie foetale (3eme jour) et dont l'embryon avait été traité (6e et 9e jour de la vie embryonnaire) ont eu une réponse anticorps spécifique normale alors que les contrôles n'ayant reçu que de l'eau salée n'avaient pas d'anticorps (Youbicier-Simo & coll., 1993, 1996a, 1996b).

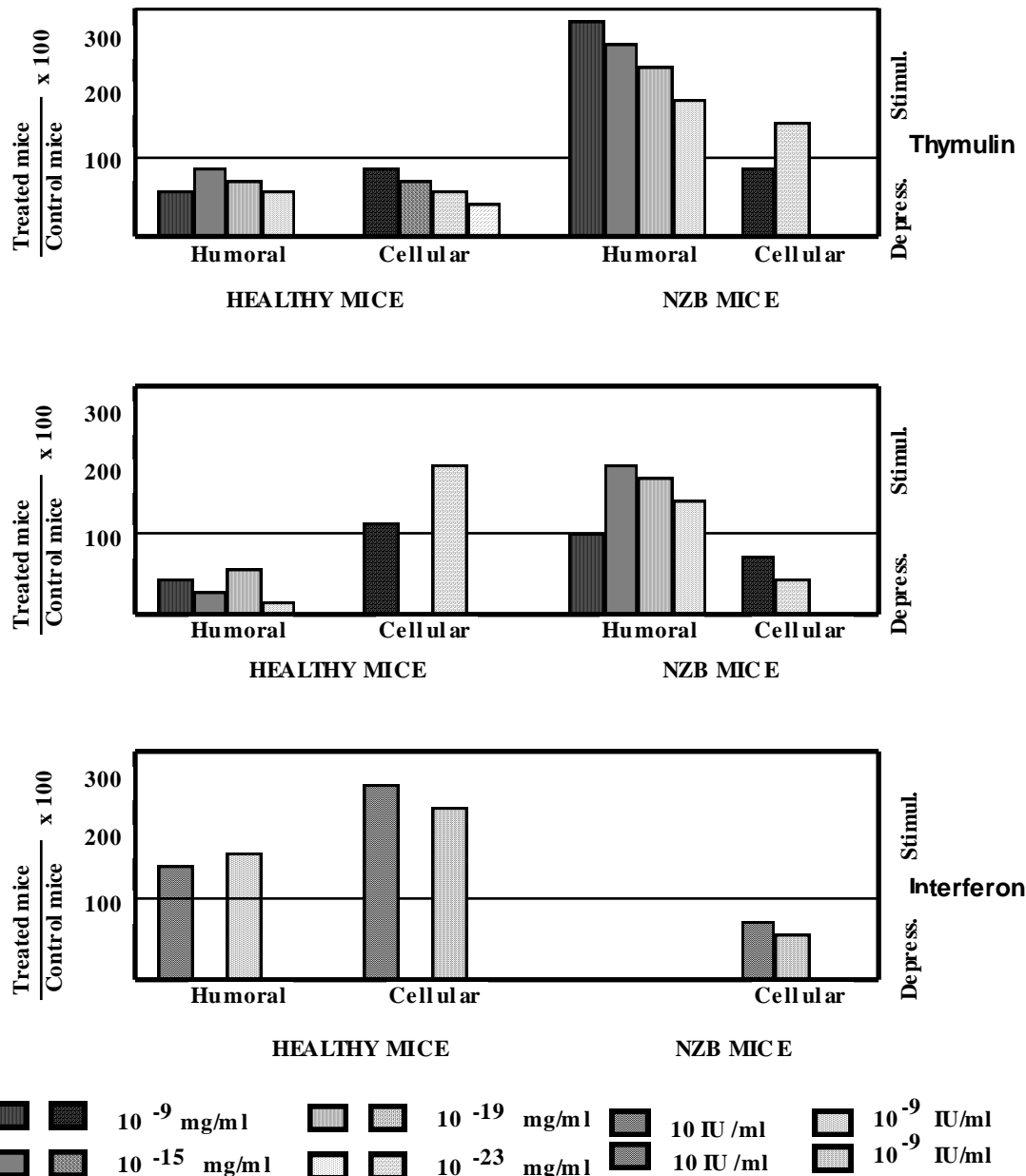


Figure 8 : Comparaison de l'effet de la thymuline, d'un extrait de thymus et d'interferon leucocytaire sur la réponse immunitaire spécifique de souris saines ou immunodéprimées.

Nous sommes là réellement dans l'action purement physiologique. Ceci nous permet d'émettre l'hypothèse que pendant la vie embryonnaire ou même après la naissance, les molécules du système immunitaire peuvent agir selon le mode informationnel, argument particulièrement important quand on songe au réseau des cytokines.

Les deux derniers niveaux 7 et 8 nous amènent au cœur de la communication sensible. Nous sommes dans le paradigme des signifiants corporels. Comme nous l'avons précédemment exposé, le niveau 7 correspond à la représentation du symptôme alors que le 8ème niveau ajoute une étape supplémentaire qui est la correction du symptôme par traitement de l'information par communication analogique (Lagache 1988, 1997a, 1997b, Bastide & Lagache 1997, 1998, Bastide & coll., 1995a, 1998). Nous ne reviendrons pas sur cette communication sensible par analogie des symptômes exprimés par le sujet sain (pathogénésie ou proving) et le sujet malade.

De tels niveaux existent-ils ailleurs ? quelle place occupent-ils dans le système immunitaire, cet outil si perfectionné comparé à un "cerveau mobile" ? En effet, nous avons suffisamment démontré la puissance des échanges d'objets dans ce système, qui en font un des sujets de recherche de prédilection tant sa complexité fascine. Nous n'aurons évidemment pas le même modèle de mimesis que dans l'homéopathie, c'est à dire l'image de symptômes. Mais nous allons pouvoir montrer que la communication sensible peut exister dans le système immunitaire.

Il faut d'abord souligner son extraordinaire plasticité, son adaptation à la défense de l'organisme qui au cours de l'évolution, le fait passer de la fonction hormétique simple, non spécifique, à une extraordinaire capacité de reconnaissance, à l'établissement d'une mémoire, qualité qui, nous l'avons vu, sont des caractéristiques de l'information.

Sa première invention est l'outil de reconnaissance, fabriqué à partir d'une simple boucle de 110 acides aminés, pour en arriver aux récepteurs des lymphocytes T et B, capables de reconnaître des antigènes non encore inventés. Cette diversité, très mécaniste par la combinaison au hasard dans le thymus (T) et dans la moelle (B) de trois parties variables VDJ ou VJ de la zone de reconnaissance des récepteurs de l'antigène, se voit encore perfectionnée et précisée par des hypermutations périphériques au niveau des ganglions (Kelsoe, 1999). Il s'agit bien là du "figolage" darwinien.

Mais cet outil si bien adapté à la diversité ne peut fonctionner seul. Il existe des molécules particulières, désignées par molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), plus connues chez l'homme sous le nom de système HLA (Human Leucocyte Antigen), qui sont en quelque sorte spécifiques d'un individu par le jeu combinatoire de l'extrême variabilité des allèles aux différents locus. Ces "marqueurs" du soi ont d'abord été identifiés comme une entrave aux greffes, la différence de composition du CMH de deux individus provoquant un rejet de la greffe. Puis, ce CMH est devenu molécule primordiale du système immunitaire lorsqu'on s'est aperçu qu'elle "présentait" les peptides antigéniques au récepteurs des lymphocytes T. Cependant, une énigme demeure: qu'est ce qui fait la différence entre un peptide du soi et un peptide étranger, c'est à dire différent du soi ? En effet, un peptide "étranger" différent du soi doit déclencher les événements immunologiques conduisant à son élimination. Un peptide du soi doit être accepté ou sinon, on se trouve dans le problème de l'auto-immunité. Les mécanistes s'acharnent à trouver les motifs dans la composition des peptides (7 à 11 acides aminés!) permettant la différenciation du soi, sans succès.

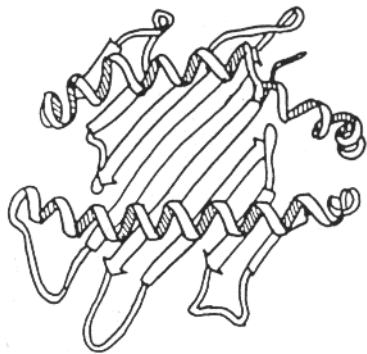


Figure 9: partie supérieure en forme de berceau des molécules du CMH classe I et II. Le peptide antigénique vient s'insérer dans le sillon délimité par les deux chaînes en hélice a pour être présenté aux récepteurs des lymphocytes T.

Une autre approche est cependant possible qui rejoint notre problème de globalité: l'organisme est-il capable de discerner la situation dans laquelle il doit rejeter le peptide de celle dans laquelle il doit l'accepter ? c'est "l'origine" du peptide présenté qui peut permettre ce choix. En effet, (figure 9), les molécules du CMH ou molécules de "présentation" présentent sur un plateau rigide et coincé entre deux chaînes hélicoïdales un sillon toujours occupé (figure 11 A b), ou bien par un *peptide provenant du soi*, ou par un *peptide différent de soi* et provenant d'un antigène qui a pénétré dans l'organisme. Dans le premier cas, les lymphocytes T d'un sujet dont le système immunitaire fonctionne normalement ne s'activeront pas (donc pas de réponse immunitaire), dans l'autre cas, on aura un rejet de l'antigène correspondant. Il ne s'agira plus de considérer la structure de la molécule mais bien son origine (figure 10): l'explication de la réponse ou de l'absence de réponse est liée à la création de sens due à une différence "vue" ou "sentie" par le lymphocyte T avec son récepteur qui analyse à la fois le CMH et le peptide. En effet, une information nécessite la juxtaposition de deux éléments différents. Par exemple, deux mots identiques n'ont pas de sens (pluie-pluie) alors que le sens apparait lorsque le deuxième mot est différent (pluie froide). Dans ces conditions, le soi peptide inclus dans le sillon du soi CMH n'a aucun sens pour le lymphocyte qui va initier la réponse immunitaire, alors que le peptide étranger lui devient signifiant quand il est présenté dans la molécule soi-CMH (figure 10).

Les molécules du CMH nous font aborder des protéines particulières, qui semblent servir de médiation entre les deux systèmes de réponse, mécaniste et informationnel. Nous les désignerons par "*protéines médiatrices d'information*". Car il existe d'autres molécules de présentation avec une *structure en berceau* constituée d'une partie rigide de la molécule en plissé surmontée de deux hélices assez souples permettant d'enchâsser un composant d'une autre origine destiné à "être présenté". Le support général du berceau est constitué par les parties conservées des molécules-supports. On retrouve dans cette catégorie les molécules du CMH classe II (présentant aux T CD4, initiateurs de la réponse immunitaire), les molécules de classe I (présentant aux T CD8 effecteurs ce qui doit être détruit par cytotoxicité), les molécules CD1, premiers marqueurs de lymphocytes T à apparaître lors de la maturation thymique et reconnus actuellement comme structure de présentation des structures lipidiques ou glyco lipidiques aux lymphocytes T (Beckman & coll., 1995; Porcelli & coll., 1998). La vision mécaniste des interactions entre peptides et récepteurs des T est rendue très problématique par la capacité de ces mêmes récepteurs à reconnaître des structures lipidiques. A l'opposé, l'hypothèse informationnelle ne souffre pas de cet élargissement de la reconnaissance.

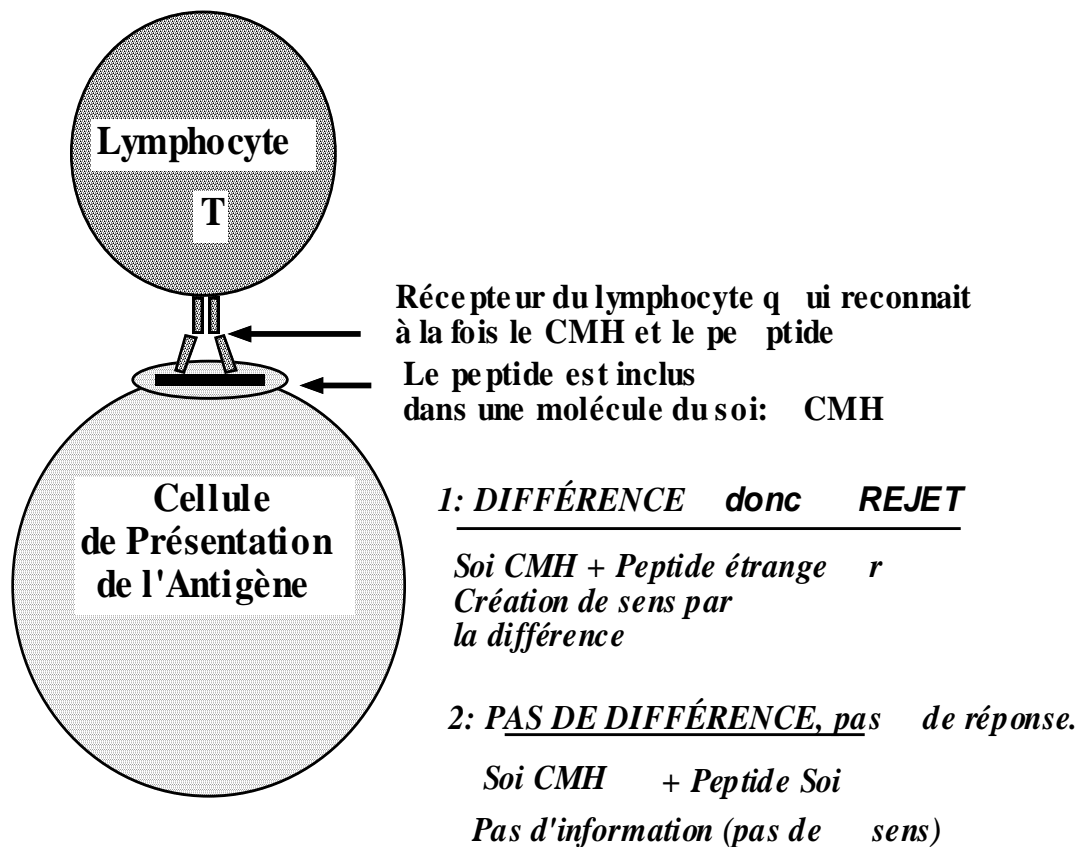


Figure 10. Réaction intermédiaire positive avec création de sens due à la différence.

Reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T après traitement par la cellule présentatrice de l'antigène

Ces protéines "médiatrices" se sont enrichies d'une dernière molécule tout à fait importante qui donne encore plus de crédibilité à notre hypothèse. En effet, il a été découvert (Burmeister & coll., 1994a, 1994b; Ravetch & coll., 1994) que *le récepteur des immunoglobulines G chez le nouveau-né*, désigné par Récepteur du Fc néonatal ou RFcn, présentait une forme semblable à celle du CMH classe I (figure 11). Les immunoglobulines G sont les seules à pouvoir traverser le placenta: elles assurent la protection du fœtus et du nouveau-né pendant les trois premiers mois de sa vie. Ces récepteurs ont alors une autre propriété fondamentale sur le plan informationnel, c'est de transmettre au nouveau-né, selon un héritage non mendélien, le réseau idiotypique de la mère biologique constitué exclusivement par des immunoglobulines G.

Le plus étrange est que les récepteurs des IgG ont ensuite des formes totalement différentes, dès le début de la maturation immunologique de l'enfant. Or le réseau idiotypique nous amène à la communication sensible. En effet, ce réseau est constitué par un ensemble d'immunoglobulines solubles ou exprimées sur la membrane des lymphocytes B comme récepteur de l'antigène. Chaque immunoglobuline, porteuse d'un site anticorps, va provoquer la formation d'un anticorps capable de se combiner à son tour avec ce site. Ce deuxième anticorps va à son tour provoquer la formation d'un troisième anticorps etc.. Ce réseau idiotypique, proposé par Jerne, va comporter des anticorps qui seront de véritables "images internes" des antigènes (figure 12). On entrevoit un héritage non génétique, un héritage du vécu immunologique et biologique, transmis par le réseau idiotypique dont

justement le récepteur possède l'aspect d'une molécule médiatrice d'information. L'exemple est d'autant plus surprenant que la structure en berceau présente des parties non fonctionnelles, en particulier une des hélices présente sur la partie rigide .

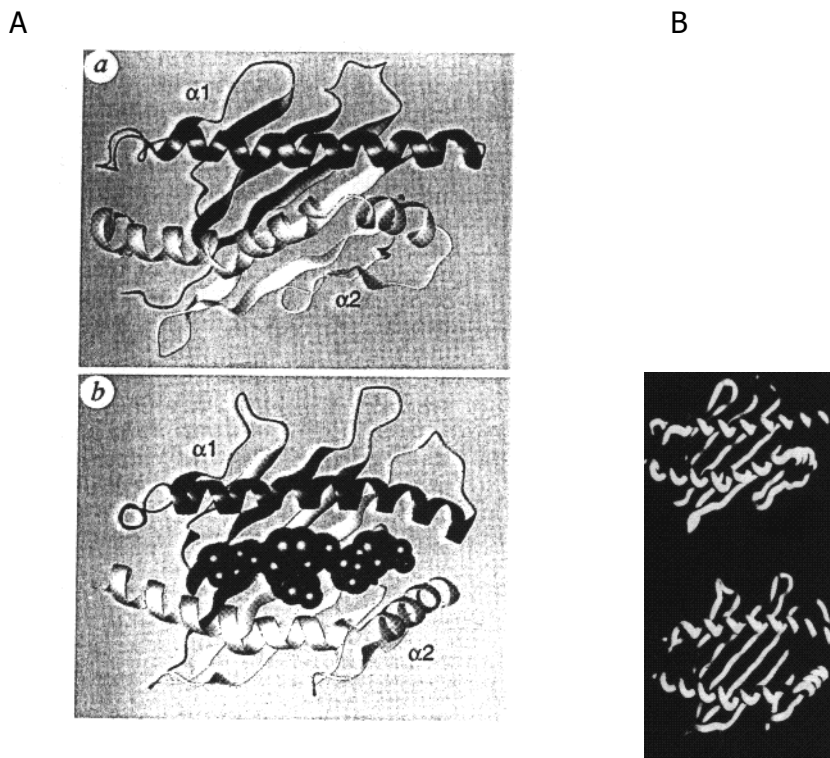
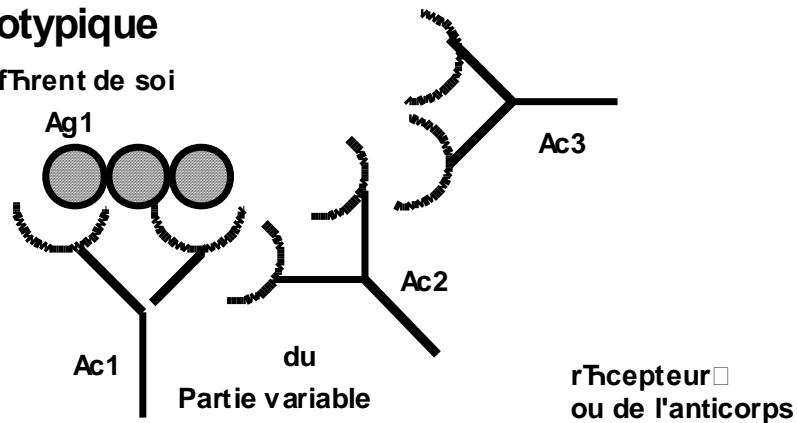


Figure 11: Images du Récepteur neo-natal des Ig (a A et partie supérieure de B) et du CMH classe I (Ab avec le peptide antigénique, partie inférieure de B sans le peptide antigénique). Burmeister & coll., 1994.

Réseau idiotypique

Antigène différent de soi



Exemple d'image interne

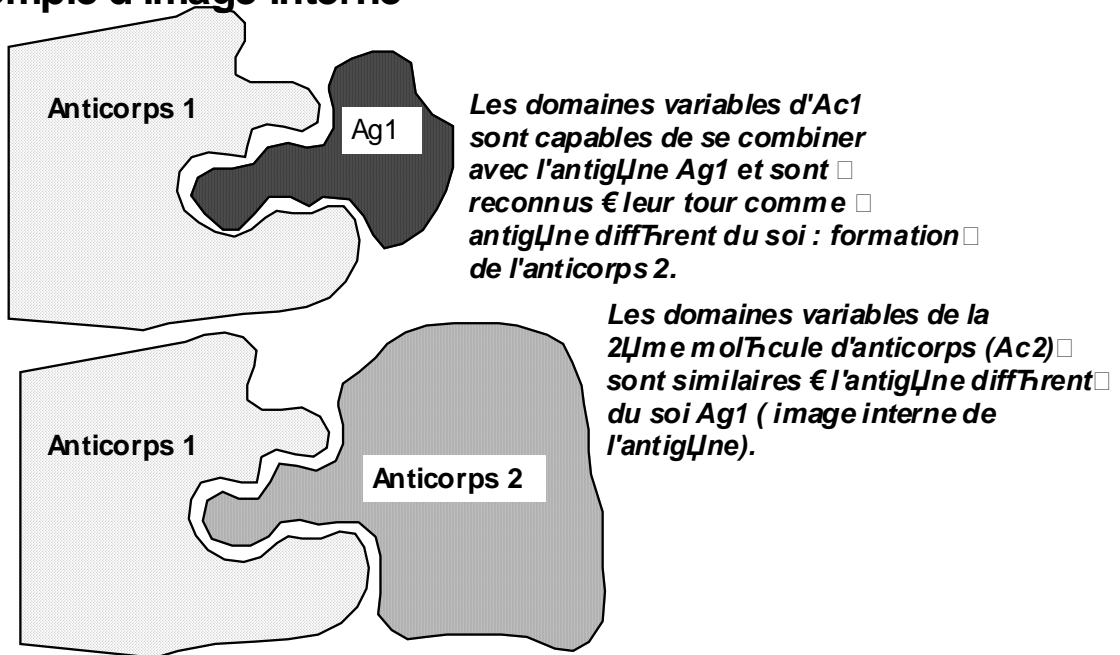


Figure 12. Les régions hypervariables des domaines terminaux des anticorps constituent la spécificité idiotypique. Elles peuvent être reconnues comme un antigène par le système immunitaire: Ab2 qui est un anticorps, se combinera avec Ab1. L'anti-idiotypique Ab2 est supposé mimer la structure de l'antigène différent du soi Ag1 formant ainsi une image interne de l'antigène étranger.

Quel est le rôle des images internes des antigènes ? il a été démontré qu'elles miment un antigène qui peut être un composé chimique, par exemple, tout en fonctionnant dans une communication analogique. Par exemple, dans un travail expérimental de tumeur chez le rat par utilisation du benzo(a)pyrene, molécule cancérigène, Chagnaud & coll. (1991; 1997) ont démontré que l'image interne (anticorps de l'anticorps anti benzo(a)pyrene), utilisée préventivement chez le rat, a empêché la tumorigénèse par cette même molécule. Les

délais de prétraitement étaient suffisants pour qu'il ne s'agisse pas d'une compétition. On ne peut interpréter un tel résultat qu'au plan informationnel: l'image du produit cancérigène créée par l'organisme a en quelque sorte prévenu l'organisme de façon beaucoup plus efficace que le toxique lui-même à faible dose (loi d'identité moléculaire).(figure 13). L'interprétation mécaniste supposerait le même effet des deux structures.

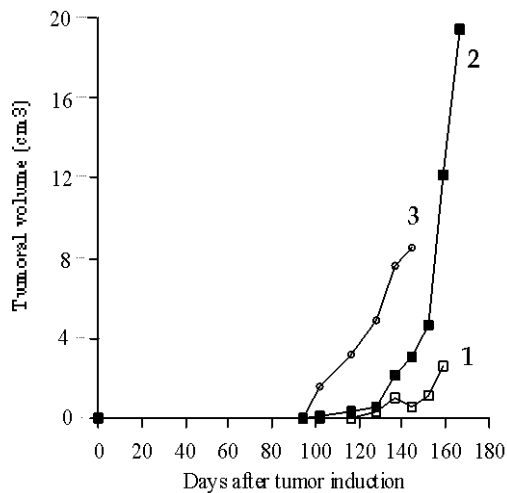
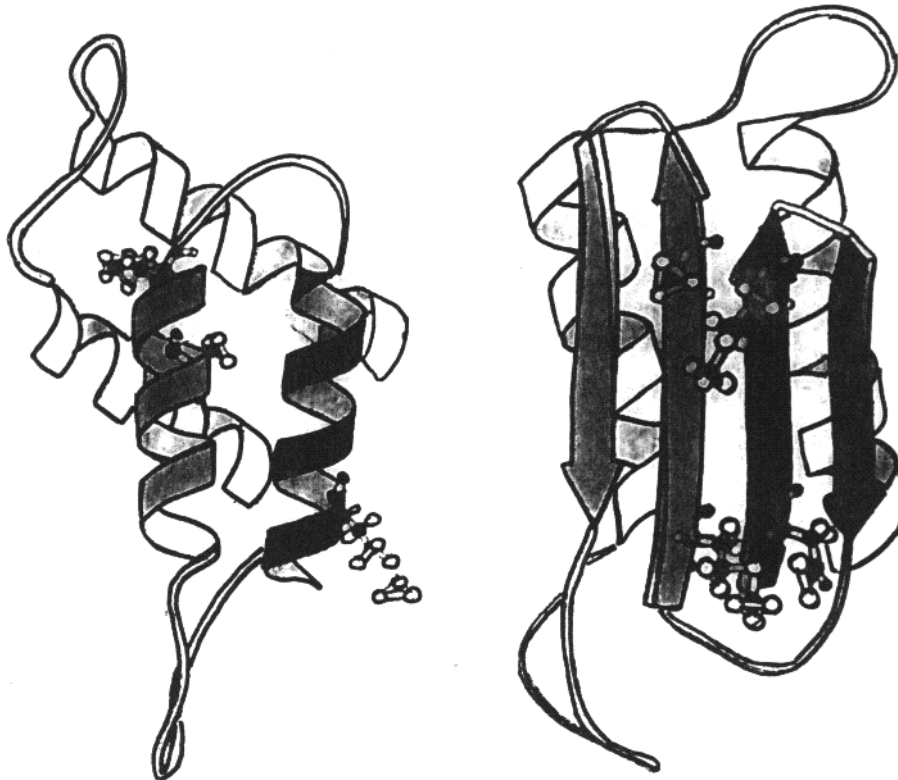


Figure 13: Développement de la tumeur chez les rats prétraités par:
courbe 1: 500 µg ode AIB1Ab image interne (n = 4) ;
courbe 2 , 1 µg of B(a)P (n = 4) ;
courbe 3 , solvant (n =3). Le volume de la tumeur était calculé par la formule: largeur² x longueur x 0.52.
 Chagnaud & coll., 1997.

Ces *protéines médiatrice d'information* qui semblent toujours constituée d'une sorte de plateau rigide (feuillelet plissé β) surmonté de deux chaînes en hélice α nous font considérer avec intérêt les prions, ces protéines capables de transmettre l'encéphalopathie spongiforme (Lehman, 1996). Dans notre paradigme institutionnel du code génétique, une protéine est toujours codée par un gène, donc par de l'ADN qui va permettre la formation de l'ARNmessenger, lui-même permettant la synthèse des protéines. Or les protéines prions semblent échapper à cette règle, et on parle d'information par la protéine elle-même comme l'a proposé Prusiner, hypothèse qui n'a pas toujours la faveur des généticiens classiques (Laurent, 1996). Si on considère la structure de la protéine normale et celle de la protéine infectante qui va modifier les prions normaux pour les rendre à leur tour infectants, on observe avec étonnement que l'on retrouve alors un structure de protéine médiatrice d'information: la forme normale possède des chaînes en hélice α alors que la protéine infectante a subi (et fait subir à son tour) une transconformation de la molécule avec apparition d'un plateau rigide plissé β et deux régions en hélice α (Figure 14).



**Figure 14: Modèle structural proposé par S.Prusiner pour la protéine normale PrP (à gauche) et la forme infectieuse PrPsc (à droite).
Folding and Design, 1995, 1: 13-19**

Toutes ces observations nous confortent dans notre approche du vivant. A côté du monde des objets et en dehors du monde de la pensée, les échanges biologiques nous font supposer un comportement créatif et original des organismes, chacun utilisant des possibilités de communication en accord avec son degré d'évolution. Le système immunitaire et tous les moyens de survie montrent les étonnantes capacités d'échange qui les déterminent. Les échanges d'informations biologiques au sens de la communication signifiante sont un monde encore ignoré ou supposé ouvrant des perspectives très riches aussi bien au plan de la connaissance que des applications thérapeutiques.

Conclusion

Ce long chemin nous a amenés à nous poser beaucoup de questions, à apporter quelques réponses, à émettre des hypothèses : l'homéopathie nous a été un guide conceptuel qui nous a fait reconsidérer tout le phénomène immunologique dans le contexte de la globalité. Elle nous a conduit à envisager différemment l'être vivant qui se réalise lui-même dans ses expressions: il est comme un peintre ou un sculpteur qui n'aurait pour matériaux que son propre organisme, physique ou psychique le cas échéant, pour donner forme à ce qui lui arrive. L'être vivant apparaît globalement comme pris dans un réseau de communications qui le déterminent plus étroitement que les objets mécaniques et lui offrent également de vastes capacités de changement. C'est dire qu'il ne demeure qu'en se changeant perpétuellement en lui-même dans la reprise jamais terminée de ce qui se trouve

en deçà de son présent, son histoire, ses apprentissages, ses expressions acquises et de ce qui se trouve au-delà de lui, dans le monde, dans l'autre, dans le temps. Le phénomène immunologique participe à ce remodelage, de façon moins mécanique que ce qui est actuellement supposé. Mais il ne représente qu'un aspect de la globalité du vivant, aspect qui n'appartient pas au plus haut niveau des échanges d'informations. Un niveau bien supérieur et différent est atteint par l'application de la loi de similitude, qui va sortir l'organisme de la grimace figée qu'est le symptôme dans la maladie chronique. Le phénomène immunologique reste néanmoins un outil de survie précieux; son rôle le plus important, mais aussi le plus méconnu, pourrait être la transmission d'une mémoire biologique au travers des générations par le réseau idiotypique, mémoire des agressions, des antigènes rencontrés, des parades possibles, mais aussi des cicatrices. La seule thérapeutique pour les éliminer reste la communication analogique apportée par l'homéopathie.

"C'est de l'activité permanente du corps qu'émerge le sens de son monde" Francisco Varela.

Références:

- Ahuja SK, Murphy PM. Molecular piracy of mammalian interleukin 8 receptor type by Herpes virus Saimiri, *J.Biol.Chem.*, 268: 20691-20694, 1993.
- Alcami A., Smith G.L., a soluble receptor for interleukin 1 encoded by vaccinia virus: a novel mechanism of virus modulation of the host response to infection, *Cell*, 71: 153-167, 1991.
- Bastide M, A.Lagache, C.Lemaire-Misonne, "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.a
- Bastide M, A.Lagache, *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.
- Bastide M. Lagache A., *Unité du savoir, pluralité des méthodes: une introduction à la compréhension de l'homéopathie*, Esculape, N°9: 2-12, 1997.
- Bastide M., Boudard F., A novel concept of immunomodulation, in *Forum sur l'Immunomodulation*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris, 303-316, 1995b.
- Bastide M., Doucet-Jaboeuf M., Daurat V, Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers, *Immunol. Today*, 6: 234-235, 1985.
- Bastide M., Immunological Examples on Ultra High dilution Research, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 27-33, 1994.
- Bastide M., Information and Communication in living organisms, in: *Fundamental Research in Ultra High Dilution and Homeopathy*, Schulte J and Endler C.Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 229-239, 1998.
- Bastide M., Lagache A. A new paradigm applied to high dilution effects on the living body. in: C Taddei and P Marotta eds: *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, 1998.
- Beckman EM., Brenner MB., MHC class I-like, Class II-like and CD1 molecules: distinct roles in immunity. *Imm.Today*, 16: 349-352, 1995.
- Bédard M.A. et Godbout R. Sciences cognitives et neuropharmacologie, *Médecine/Sciences*, 11: 1515-1517, 1995.
- Burmeister WP., Gastinel LN., Simister NE., Blum ML., Bjorkman PJ., Crystal structure at 2.2 Å resolution of the MHC-related neonatal Fc receptor, *Nature*, 372: 336-343, 1994.
- Burmeister WP., Huber AH., Bjorkman PJ., Crystal structure of the complex of rat neonatal Fc receptor with Fc, *Nature*, 372: 379-383, 1994.
- Cal, F.Larue JC, J.Guillemain, J.Cambar. Chronobiological approach of protective effects of *Mercurius corrosivus* against mercury-induced nephrotoxicity. *Ann. Rev. Chronopharmacol.*; 3 : 99-102, 1986.

- Capron A. Le langage moléculaire des parasites, *Médecine/Sciences*, 11: 431-439, 1995.
- Chagnaud, J.L., Faiderbe, S. and Geffard, M., Effet d'un anticorps monoclonal anti-idiotypique, image interne du benzo(a)pyrène sur des sarcomes de rats, *C.R. Acad. Sci. Paris* 316, 1266-1269, 1993.
- Delbancut A, Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales, Thèse Université Bordeaux II, France, Juillet 1994.
- Douzou P. Un rôle "non traditionnel" de l'eau dans les systèmes et les régulations de l'expression génétique, *Médecine/Sciences*, 10: 448-449, 1994.
- Dron M., Geffroy V., Adam-Blondon AF., Chez les plantes aussi, les gènes font de la résistance, *La Recherche*, 26: 462-463, 1995.
- Endler P C, W.Pongratz, R.Van Wijk, F.A.C.Wiegant, K.Waltl, M.Gehrer, H.Hilgers, A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia,. In Endler PC, Schulte J editors, *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher, p 39-68,1994.
- Endler P.C, W.Pongratz, CW Smith, J.Schulte. Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology, *J.Vet.Hum.Tox.*, 37 : 259-260 1995.
- Endler P.C, W.Pongratz, G.Kastberger, F.A.C.Wiegant, J.Schulte, The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs, *J.Vet.Hum.Tox.*; 36 : 56-59, 1994.
- Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 149-160, 1997,.
- Faiderbe S., Chagnaud JL., Bastide M., Dorfman P., Geffard M., Preventive effects of a monoclonal anti-idiotypic antibody compared to a hormetic model on rat sarcomas, *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 63-70, 1997.
- Guennoun M, Boudard F, Cabaner C, Robbe Y., Dubois J.B., Bastide M. Radioprotective effect of immunomediators in total body irradiated BALB/c mice according to the season., *Chronobiology International*, 14: 60 (Sup 1), 1997.
- Hadji L, B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.
- Hoffman JA., Hetru C., Insect defensins: inducible antibacterial peptides, *Imm. Today*, 13: 411-415, 1992.
- Jacquier-Sarlin MR., Polla BS., Protéines de stress: soi, non-soi et réponse immune, *Médecine/Sciences*, 10: 31-41, 1994.
- Kelsoe G., V(D)J hypermutation and receptor revision: coloring outside the lines, *Current Opinion Immunol.*, 11: 70-75, 1999.
- Lagache A,"Notes on the conceptual basis of Science", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, pp265-279, 1997a.
- Lagache A,"What is Information", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 279-292, 1997b.
- Lagache A., *Echos du Sensible*. Alpha Bleue, Paris, 1988.
- Laurent M., Les maladies à prions: l'hypothèse de la "protéine seule" et ses conséquences dynamiques, *Médecine/Science*, 12: 774-785, 1996.
- Lehman S., Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalites spongiformes transmissibles humaines, *Médecine/Science*, 12: 949-958, 1996.
- Lehrer RI., Ganz T., Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence, *Curr.Opinion Immunol.*, 11: 23-27, 1999.
- Meller Y., Des protéines qui défendent les plantes, *La Recherche*, 25: 334-335, 1994.
- Pattus F., Les armes peptidiques de la défense antimicrobienne: un champ d'investigation en pleine expansion, *Médecine/Sciences*, 8: 420-422, 1992.
- Pelt J.M. Les solidarités dans la nature, *Bulletin de l'Ordre*, 342: 17-23, 1994.

- Pernollet J.C., Les élicitines, alliées des plantes contre les parasites, *La Recherche*, 25: 82-84, 1994.
- Picard J.F. Naissance de la Biomédecine, *Médecine/Science*, 12: 97-101, 1996.
- Porcelli SA., Segelke BW., Sugita M., Wilson IA., Brenner MB., The CD7 family of lipid antigen-presenting molecules, *Imm.Today*, 19: 362-368, 1998.
- Ravetch JV, Margulies DH., New tricks for old molecules, *Nature*, 372: 323-324, 1994.
- S.Metalnikoff, "Immunité naturelle ou acquise des chenilles de *Galleria mellonella*", *C.R.Soc.Biol.*, 83, pp 278-280, 1920.
- Straub R.H., Westermann J., Schlömerich J., Falk W. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs, *Imm.Today*, 19: 409-412, 1998.
- Taylor-Reilly D, Taylor MA., Mc Sharry C., Is homeopathy a placebo response ? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hayfever as model, *Lancet*, 8512: 881-885, 1986.
- Therre H., Immunologie des insectes, un monde à part, *Biofutur*, p.12, Mars 1990.
- Tisseyre H. Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie: proposition de critères méthodologiques. Thèse Doctorat Pharmacie, Université Montpellier I, Novembre 1996.
- Vanden Bosche H, Marichak P?, Odds F., Molecular mechanisms of drug resistance in fungi, *Trends in Microbiology*, 2: 393-400, 1994.
- Van Wijk R, F.A.C. Wiegant, in *Cultured mammalian cells in homeopathy research- the similia principle in self recovery*, University Utrecht Publisher, 1994 a.
- Van Wijk R, H.Ooms, F.A.C. Wiegant, J.E.M.Souren, J.H.Ovelgönne, J.M.van Aken, A.W.J.M.Bol, "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homeopathic similia law", *Environ.Manag. Health*, 5, pp13-25, 1994b.
- Van Wijk R, M.Welters, J.A.Souren, H.Ovelgonne, F.A.Wiegant. "Serum-stimulated cell cycle progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite", *J.Cell.Physiology*, 155, pp 265-272, 1993.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. *J.Pineal Res.*, 21: 35-43, 1996a.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 9: 43-51, 1996b.
- Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens. *Int.J.Immunotherap*, 9: 169-180, 1993.

112 - L'HOMEOPATHIE: UNE THÉRAPEUTIQUE NON CONVENTIONNELLE

Résumé

Après avoir d'abord rappelé brièvement les principes de la thérapeutique homéopathique (similitude, individualisation du malade, utilisation de doses infinitésimales), des preuves d'efficacité de la méthode homéopathique sont données par des résultats de méta-analyses d'essais cliniques et des validations expérimentales de l'action des hautes dilutions dépourvues de molécules: il s'agit d'un véritable traitement individualisé qui tient compte de la particularité de chaque sujet. Quelques explications et hypothèses sur le mécanisme d'action de l'Homéopathie complètent ce panorama sans lesquelles toute application de cette thérapeutique ne serait pas acceptée par la communauté scientifique.

La particularité de l'Homéopathie est avant tout une adaptation à chaque sujet qu'elle considère dans sa globalité, prenant en compte aussi bien les symptômes physiques particuliers et généraux que les symptômes psychiques. Elle ne traite pas les maladies, elle ne traite que les malades (1). L'Homéopathie soigne le malade au moment présent mais sait prévoir l'évolution du sujet dans le temps, considérant aussi bien la trace des pathologies passées que le devenir du malade dans le futur. Il faut donc valider l'Homéopathie elle-même considérée récemment dans la presse comme "fondée sur une imposture scientifique et commerciale" (2) pour que cette thérapeutique prenne la place qui lui revient dans la thérapeutique contemporaine. L'opinion citée plus haut (2), sans réel fondement, peut être cataloguée de "contrainte émotionnelle" définie par le "Homeopathic Medicine Research Group" (HMRG) de la Direction Générale XII de la Commission Européenne (3).

Notre propos sera donc le suivant: nous allons d'abord rappeler brièvement les principes de la thérapeutique homéopathique, puis apporter des preuves d'efficacité de la méthode homéopathique et donner quelques explications et hypothèses sur le mécanisme d'action de l'Homéopathie.

Les principes de la thérapeutique homéopathique

Les trois principes qui caractérisent la thérapeutique homéopathique sont le principe de similitude, le principe de totalité et individualité et le principe d'infinitésimalité.

Selon le principe de similitude, le remède administré au malade est choisi pour sa capacité à développer chez un sujet sain à concentration pondérale (signes toxiques) ou sous forme de dilutions hahnemanniennes (pathogénésie) des *symptômes semblables* (similitude) à ceux observés chez le malade. Il y a parfois confusion entre la similitude des symptômes et des méthodes utilisant des dilutions infinitésimales d'un produit responsable de la pathologie de l'individu. La "similitude" perd alors sa définition authentique et elle est alors remplacée par le principe d'identité que nous allons définir dans le chapitre suivant.

Le principe d'infinitésimalité est représenté par l'utilisation de doses infinitésimales du remède préparées sous forme de dilutions sériées au 1/10 ou Décimales Hahnemanniennes (DH) ou au 1/100 ou Centésimales Hahnemanniennes (CH). A chaque dilution la préparation est dynamisée par une forte agitation verticale de chaque tube. La critique majeure de l'Homéopathie concerne justement le problème de ces dilutions puisqu'à partir de la 10 CH (soit 10^{-20}) selon la masse moléculaire du produit utilisé et dans tous les cas à partir de la 12CH, (soit 10^{-24}), les solutions préparées ne renferment plus de molécule. Dans notre culture moléculariste, cette notion apparaît comme inacceptable. Mais l'Homéopathie ne fonctionne certainement pas selon un mécanisme moléculaire comme nous le présenterons plus loin.

Le critère de totalité peut être envisagé à partir du moment où l'on observe la réaction de l'ensemble de l'organisme étudié ce qui est logique lorsque l'on s'adresse à un organisme vivant : il est réductionniste de vouloir le décomposer en ses éléments comme un objet, ce que fait pourtant quotidiennement la biologie classique. Un organisme peut se décomposer en cellules et organes mais il perd alors son fonctionnement général. Même s'il est commode d'analyser une fonction cellulaire dans un système isolé in vitro, le biologiste sait que plusieurs composantes très complexes vont interférer lorsque ce mécanisme sera traité à l'échelle de l'individu dans son ensemble. Dans le vivant, tout interagit (4), le psychique avec le somatique, l'organisme avec son environnement, le sujet évolue selon son passé : cette dimension du vivant est fondamentalement prise en compte par l'Homéopathie, par l'analyse de la réaction de l'individu dans son ensemble aussi bien dans son présent que dans son passé. En effet, grâce aux recueils de pathogénésies (symptômes déclenchés chez un individu sain par un remède) et à la connaissance des maladies chroniques analysées selon le mode réactionnel du sujet, c'est l'organisme dans sa totalité qui est analysé, pris en compte et traité en prévision de son évolution. On aboutit donc forcément à l'individualisation, chaque sujet étant différent par ses caractéristiques génétiques tissulaires et par son évolution physique et mentale. C'est cette individualisation qui est totalement prise en compte par l'Homéopathie.

Justification scientifique de la méthode homéopathique

La recherche sur l'action des hautes dilutions et en particulier les travaux sur l'Homéopathie sont maintenant nombreux et plusieurs d'entre eux sont publiés dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture.

Une analyse par l'"Homeopathic Medicine Research Group" (HMRG) de la Direction Générale XII de la Commission Européenne (3) a permis à ce groupe de conclure que "la recherche clinique et fondamentale en Homéopathie était possible" ce qui signifie que tous les résultats publiés passés au crible de ce groupe prouvaient qu'il ne s'agissait pas là d'une "imposture". Le HMRG a publié la méta-analyse de 184 essais cliniques contrôlés portant sur la thérapeutique homéopathique qui a donné une réponse positive très significative en faveur de l'Homéopathie (3). Une deuxième méta-analyse a été publiée récemment (5) portant sur 119 travaux après sélection selon des critères d'inclusion. La conclusion des auteurs est que les résultats de leur méta-analyse n'est pas compatible avec l'hypothèse que les effets cliniques observés sont complètement dus à l'effet placebo. Il est intéressant de noter que les travaux analysés dans les deux méta-analyses ne se recouvrent que partiellement.

Ayant confirmé la validité de l'Homéopathie en clinique, nous allons tenter d'analyser les caractéristiques de la recherche fondamentale afin de mieux comprendre ce qui fait l'originalité de la thérapeutique homéopathique. Une analyse bibliographique récente fait état

de 34 publications en recherche fondamentale publiées dans des journaux scientifiques à comité de lecture et validant l'action de remèdes préparés selon la méthode homéopathique (6). On ne peut donc pas affirmer que de hautes dilutions sont inactives, même si elles sont dépourvues de molécules.

Pour qu'il n'existe aucune ambiguïté dans l'interprétation de ces expérimentations visant à valider l'homéopathie, nous sélectionnerons exclusivement des modèles réalisés avec de hautes dilutions au-delà du nombre d'Avogadro et dynamisées. En effet, à partir d'une solution 11 CH (soit 10^{-22} g) et au delà, il existe très peu de chances de rencontrer des molécules dans la solution. Certaines prescriptions homéopathiques utilisent des dilutions de 200 CH, ce qui est inconcevable dans l'approche scientifique moléculaire. Ce qui irrite le plus les scientifiques classique est donc cette notion de "dilution".

Prenons comme exemple le remplacement d'un organe, la bourse de Fabricius qui, chez les oiseaux, sert d'organe d'éducation des lymphocytes B, par la bursine, un tripeptide isolé de la bourse de Fabricius (7, 8, 9). Un oiseau bursectomisé pendant la vie foetale, aura une déplétion en anticorps spécifiques après sa naissance. Des oeufs de poulet embryonnés ont été bursectomisés à 80h d'incubation après la ponte. Ces oeufs ont été traités par une dilution de bursine: soit par la dilution 6 CH correspondant à la concentration de 100 fg (10^{-13} g) , soit par un pool de 6 dilutions mélangées (15 CH, 16 CH, 17 CH, 18 CH, 19 CH, 20 CH) correspondant à la concentration théorique de 10^{-27} g, donc dépourvue de molécule. Ces traitements ont eu lieu les jours 6 et 9 de la vie foetale. Cinq lots contrôles ont été préparés: deux lots non bursectomisés mais ayant eu un simulacre d'opération (sham-operated) n'ont soit rien reçu , soit ont reçu l'eau salée diluée sur elle-même et dynamisée comme la 6 CH; les trois autres lots ont été bursectomisés: l'un n'a rien reçu, le second a reçu l'eau salée diluée et dynamisée, le troisième un tripeptide-contrôle randomisé à la dilution 6 CH (soit 100 fg). Tous ces animaux ont été immunisés avec une protéine étrangère (thyroglobuline porcine). Les résultats ont montré au cours de trois expérimentations indépendantes que les animaux normaux ayant reçu ou non le solvant synthétisaient des anticorps spécifiques vis-à-vis du xéno-antigène, le thyroglobuline porcine; que ces animaux montraient des variations significatives de deux hormones régulatrices de la fonction immunitaire (corticotérostérone et mélatonine) au 39ème jour c'est à dire une semaine après la deuxième immunisation. Les anticorps n'ont pas été sécrétés par les contrôles bursectomisés ou traités par le peptide contrôle et aucune variation de corticotérostérone ou de mélatonine n'a été observée. Les animaux traités soit par la 6CH , soit par le pool de hautes dilutions (10^{-27}) ont retrouvé un comportement immunologique et hormonal comparable à celui des animaux non bursectomisés(7, 8, 9).

D'autres modèles ont été publiés démontrant l'action de hautes dilutions dépourvues de molécules: comme dans notre modèle, certains auteurs ont utilisé des molécules endogènes hautement diluées comme la thyroxine active sur la métamorphose des grenouilles

(10, 11). Ces travaux ont tous fait appel à de hautes dilutions de molécules que nous désignons par "endogènes" puisqu'appartenant à l'organisme receveur. Cette précision est utile à la compréhension des mécanismes explicatifs proposés pour interpréter le mode d'action des hautes dilutions.

D'autres modèles ont fait appel à un système appartenant à la "loi d'identité" quand des cellules tubulaires rénales en culture (LLCPK), prétraitées par de hautes dilutions de métaux lourds, ont été capable de montrer une certaine résistance à l'intoxication mortelle par ces *mêmes* métaux lourds (12, 13) : en effet, les cellules prétraitées par de hautes dilutions de Cadmium ($10^{-30}M$, $10^{-40}M$) sont capables d'organiser leur défense contre ce métal sans pour autant libérer par avance les molécules de résistance (metallothionéine); la sécrétion de cette molécule n'est augmentée de façon significative qu'au moment de l'intoxication, lorsque la cellule "prévenue" se trouve en situation de danger.

Enfin, des modèles expérimentaux construits d'après le principe de similitude *stricto sensu* existent, mais pour des raisons pratiques concernant des *lots* d'animaux et en raison de la règle d'individualité, ils sont pour généralement basés sur la similitude de symptômes locaux. Par exemple, le symptôme local de cicatrisation correspondant à la pathogénésie de *Silicea* mis en évidence chez la souris (14) est facilement objectivable. Lorsqu'ils tentent de reproduire expérimentalement la thérapeutique homéopathique, on se trouve vraiment dans l'homéopathie vétérinaire, très utilisée pour les animaux de compagnie et pour les animaux de rente. A ce titre, tous les essais de thérapeutique vétérinaire sont à considérer. Ces modèles basés sur la loi de similitude rentrent directement dans le cadre des trois principes décrits plus haut et nous retrouvons là tous les paramètres qui font de l'Homéopathie une thérapeutique individuelle.

Hypothèses sur le mécanisme d'action de l'Homéopathie

Il est très difficile de concevoir un mécanisme d'action moléculaire classique puisque des effets biologiques répétables ont été observés par action de hautes dilutions dépourvues de molécules. Nous sommes donc dans l'obligation de formuler des hypothèses. Celle qui est la plus novatrice est l'hypothèse informationnelle (15). Si la dilution ne renferme plus de molécule d'un principe actif, nous proposons qu'elle renferme alors "l'information" de cette molécule puisque les effets observés sont identiques à ceux provoqués par le principe actif à dose pondérale. Cette information est spécifique et prendra alors le statut d'un véritable "objet sémantique" capable d'informer le corps comme l'information symbolique informe la psyché (4, 16, 17, 18).

Il a été montré que l'information apportée par les hautes dilutions pouvait être sensible aux champs électromagnétiques (19) et transférées par des ondes de cette nature (20, 21). Les hautes dilutions semblent effectivement présenter des modifications physiques et être capables de traverser même le verre (20, 21). Tout se passe comme si, à partir de la solution

pondérale primitive, les dilutions-dynamisations successives permettaient la formation d'un vecteur de nature électromagnétique (puisque transférable par les appareils adaptés) véhiculant une information lue et traitée par l'organisme receveur. Cette information n'existe que par le receveur qui change alors son comportement. L'information n'a pas d'existence en soi même si elle est transportée par une onde; elle n'existe que par le changement de comportement du receveur (l'organisme vivant) pour lequel elle devient alors signifiante. Or, la communication avec le monde extérieur et dans le monde intérieur est une propriété spécifique du vivant (4, 18).

L'organisme vivant peut donc recevoir des informations non symboliques, qui pourraient être transmises par un système ondulatoire de nature électromagnétique: ces informations deviennent signifiantes pour l'organisme vivant à condition qu'existe une grille de lecture. Lorsqu'il s'agit de substances endogènes hautement diluées (bursine, thyroxine, etc..), l'information est automatiquement lue puisque l'organisme connaît ses propres constituants; les molécules composant l'organisme ont un sens naturellement pour cet organisme; c'est ainsi que les hautes dilutions de bursine ont pu "remplacer" la bourse de Fabricius à tel point que les poulets bursectomisés ont pu sécréter et réguler leurs anticorps comme les poulets normaux (7, 8, 9).

Lorsqu'au contraire il s'agit de molécules exogènes dont l'information n'est pas identifiable naturellement par l'organisme, il faut utiliser un modèle expérimental mettant en évidence la bonne lecture de cette information: les cellules tubulaires rénales traitées par de hautes dilutions de cadmium (12, 13) ont reçu l'"information" cadmium ce qui se vérifie par leur résistance à l'intoxication par ce même métal. Dans ce cas, nous sommes dans une *loi d'identité*: l'information et le stress toxique sont de même nature et la cellule a pu se prémunir; le phénomène est strictement spécifique comme cela a été démontré (13). Enfin, dans le domaine homéopathique *stricto sensu*, lorsque la loi de similitude est établie par la correspondance entre les symptômes observés dans la pathogénésie d'un remède donné et ceux présentés par le malade, la correction de ces symptômes se fait par lecture mimétique des symptômes apportés par la dilution de ce remède qui re-informe l'organisme sur ses propres symptômes. Le symptôme est lu par le médecin qui en renvoie une image par le remède: cette image joue un rôle de réinformation sur la pathologie et l'organisme est alors capable de traiter lui-même ses symptômes par un effet qui pourrait être de type cathartique (16, 17, 18).

Cette hypothèse prend en compte la similitude, l'utilisation de solutions hautement diluées et dynamisées et enfin l'individualisation dans la globalité. Il ne s'agit plus du corps réduit à l'état d'objet de la science mécaniste mais bien des propriétés du vivant, de son originalité et de son évolution au cours du temps.

Références

- (1) Fisher P. Un concept plutôt qu'une technique: l'homéopathie ne traite pas les maladies, elle traite les malades. La Recherche, 1998; N°318: 59-62.

- (2) Le lobby est dans les têtes. [Editorial] La Recherche, 1998; N°318: 5.
- (3) Homeopathic Medicine Research Group, Direction Générale XII, Commission Européenne. Rapport final, Commission Européenne Ed., 1996; 229 pages.
- (4) Lagache A - Echos du sensible. Paris,, Alpha Bleue publishers , 1988.
- (5) Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects ? The Lancet, 1997; 350: 834-843.
- (6) Tisseyre H. Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie: proposition de critères méthodologiques. Thèse Doctorat Pharmacie, Université Montpellier I, Novembre 1996.
- (7) Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens. Int.J.Immunotherap, 1993; 9: 169-180.
- (8) Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. J.Pineal Res., 1996; 21: 35-43.
- (9) Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in burssectomized chickens through highly dilute bursin. Intern. J. Immunopathol. Pharmacol. , 1996; 9: 43-51.
- (10) Endler P C, W.Pongratz, R.Van Wijk, F.A.C.Wiegant, K.Waltl, M.Gehrer, H.Hilgers, A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia,. In Endler PC, Schulte J editors, Ultra High Dilution, Physiology and Physics. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher, 1994, p 39-68,.
- (11) Endler P.C, W.Pongratz, G.Kastberger, F.A.C.Wiegant, J.Schulte, The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs, J.Vet.Hum.Tox., 1994; 36 : 56-59.
- (12) Cal, F.Larue JC, J.Guillemain, J.Cambar. Chronobiological approach of protective effects of Mercurius corrosivus against mercury-induced nephrotoxicity. Ann. Rev. Chronopharmacol., 1986; 3 : 99-102.
- (13) Delbancut A, Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales, Thèse Université Bordeaux II, France, Juillet 1994.
- (14) Oberbaum M, R.Markovits, Z.Weisman, A.Kalinkevits, Z.Bentwich, Wound healing by Homeopathic Silica Dilutions in Mice. *Harefuah*, 1992; 123: 79-82.
- (15) Fisher P. The information medicine hypothesis,. In Endler PC, Schulte J editors, Fundamental Research in Ultra High Dilution and Homeopathy, Dordrecht, Kluwer Academic Publisher, 1998 : xi-xvi.

- (16) Bastide M et Lagache A - The Paradigme of signifiers , Paris, Alpha Bleue publisher, 1992,
- (17) Bastide M, Lagache A, Lemaire-Misonne C. Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie, *Revue Intern. Systémique*, 1995, 9: 237-249.
- (18) Lagache A, What is Information. Signal and Images, Bastide M editor, Dordrecht Kluwer Academic publisher, 1997, 279-293.
- (19) Hadji L, B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.
- (20) Endler P.C, W.Pongratz, CW Smith, J.Schulte. Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology, *J.Vet.Hum.Tox.*, 1995; 37 : 259-260.
- (21) Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 149-160.

115 - RISQUES LIES A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

1- Quels sont les porteurs du virus ? Quelles sont les zones de forte endémie ? Qui sont les personnes risquant d'être contaminées par le virus?

L'hépatite B est particulièrement contagieuse, en moyenne dix fois plus que l'hépatite C et 100 fois plus que le SIDA.

En France, on dénombre une contamination de 3% de la population qui peut être infectante à un moment donné. En effet, à l'exception des porteurs chroniques (3 pour 1000 de la population), l'hébergement du virus (donc le risque de transmission) est court.

La France est un pays de faible endémie; les zones de forte endémie sont l'Asie du Sud Est, la Chine et l'Afrique tropicale.

Les voies de contamination sont essentiellement la voie sanguine et la voie sexuelle.

Les populations à risques sont constituées par les patients recevant des transfusions, les utilisateurs de seringues partagées (dugués), les sujets à partenaires sexuels multiples, le personnel de santé. Il existe aussi un risque familial lorsqu'un membre de la famille est porteur chronique. Cependant il faut souligner que le risque transfusionnel est très faible: pour 3,5 millions de transfusions par an, on compte de 6 à 10 contaminations déclarées pour le virus de l'hépatite B.

2- Quelle est la pathologie provoquée par le virus de l'hépatite B ? existe-t-il des pathologies hépatiques et non hépatiques ?

Dans 90% des cas l'infection demeure inapparente.

La pathologie induite par ce virus (10% des infestations) aboutit:

- dans 1% des cas à l'hépatite fulminante qui peut être mortelle.
- les 9% restant comprennent la pathologie chronique dont 1/3 de patients (soit 3% des contaminations) seront des porteurs sains asymptomatiques ; le deuxième tiers (3% des contaminations), aura une hépatite chronique persistante et le troisième tiers (3%

des contaminations) souffrira d'hépatite chronique agressive et présentera des poussées d'ictère et d'asthénie avec risques d'évolution vers la cirrhose et l'hépatocarcinome (1).

Le virus se multiplie dans les hépatocytes et la lyse hépatocytaire est liée à la réponse immunitaire de l'hôte. La localisation prédominante est hépatique (d'où le nom d'"hépatite ") mais on a décrit des pathologies caractérisées par une dégénérescence neuronale ou musculaire. Diverses pathologies associées à la présence d'immuns-complexes avec anticorps anti-HBs ont été par exemple répertoriées telles que quelques paraparésies spastiques sans HTLV-1, des syndromes de Guillain-Barré, quelques polyneuropathies démyélinisantes et des scléroses en plaque. Par ailleurs des pathologies attribuées à des homologies entre l'HBV-DNA polymérase et diverses protéines de l'organisme dont la MBP (myelin-basic-protein) conduisent à des cas d'uvéite ou de myélite transverse (2, 3 ,4).

D'autre part, on a trouvé des récepteurs d'une protéine virale d'enveloppe de l'HBV sur d'autres types cellulaires tels que lymphocytes B, cellules hématopoïétiques et cellules nerveuses. En fait, les pathologies extra-hépatiques sont neurologiques - centrales et périphériques - , articulaires, auto-immunes et hématologiques (aplasie médullaire).

2- Pourquoi vaccine t- on contre l'hépatite B ?

Les incidences de la pathologie dans la population ont suscité la mise au point de vaccins normalement prévus pour les populations à risques. La vaccination a été ensuite généralisée de manière obligatoire à toute la population y compris les très jeunes enfants à partir de l'âge de un an. Cette obligation est actuellement suspendue. Le but serait l'éradication de cette maladie au sein de la population mondiale.

4- Quels sont les vaccins utilisés ?

En France, deux types de vaccins ont été utilisés : l'HEVAC B a été préparé à partir de prélèvements sanguins de sujets porteurs de l'antigène HBs (antigène "Australia"). Ce vaccin a subi une purification et une inactivation. Son avantage réside dans l'utilisation globale de l'antigène vaccinant.

Par suite des problèmes liés à l'administration des dérivés sanguins, une autre orientation de la recherche médicale a conduit à la préparation de vaccins recombinants. Le gène codant pour la protéine S (protéine de l'enveloppe du virus) est placé dans un plasmide introduit dans la levure *Saccharomyces cerevisiae* (vaccins ENGERIX et HBVAX) ou bien les gènes codant pour les protéines d'enveloppe S et pré-S2 sont introduits dans les lignées cellulaires (CHO) de cancer de l'ovaire du hamster chinois (vaccin GENHEVAC) .

5- Quels sont les risques liés à la vaccination ?

D'après l'étude bibliographique et les renseignements préliminaires de notre enquête réalisée auprès de nombreux médecins, les effets secondaires à la vaccination anti-hépatite B sont assez variables (5). La vaccination crée dans certains cas de la fièvre, une asthénie, des troubles digestifs divers. Elle semble avoir un effet immuno-dépresseur puisque diverses pathologies récurrentes apparaissent (rhino-pharyngites, allergie, eczémas, herpès, etc...). Des maladies auto-immunes peuvent apparaître ou s'aggraver (maladie de Basedow, sclérose en plaque, thyroïdites de Hashimoto, diabète, glomérulo-néphrites, uvéites, myélites transverses, etc..).

Cet ensemble de pathologies très différentes les unes des autres est à relier à la difficulté qui existe actuellement de réaliser des enquêtes épidémiologiques qui ne font intervenir classiquement qu'une pathologie à la fois (ex: sclérose en plaque / vaccin hépatite B; uvéite / vaccin hépatite B etc..). Il serait peut-être bon d'avoir une vision globale de l'individu et de rechercher un dénominateur commun à toutes ces pathologies.

6- Y a-t-il un lien entre la pathologie provoquée par le virus de l'hépatite B et les effets secondaires liés à la vaccination ?

Si l'on compare les effets secondaires liés à la vaccination aux pathologies provoquées par le virus de l'hépatite B, on peut évoquer une certaine ressemblance. En effet, le HBV provoque des cas de démyélinisations diverses: sclérose en plaque, syndrome de Guillain Barré, paraparésie (2, 3). Or curieusement, des pathologies semblables sont observées après la vaccination bien que le vaccin ne renferme plus de particules infectantes mais seulement la protéine d'enveloppe du virus.

7- Quels liens peut-on suggérer ?

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées permettant d'établir une relation entre la vaccination contre l'hépatite B et les diverses pathologies citées:

1- il peut s'agir d'une hypersensibilité à complexes antigène-anticorps provoquant une vascularite ; en particulier, chez un sujet ayant déjà développé son immunité par contact naturel antérieur avec le virus, le taux d'anticorps anti-HBs initial peut être augmenté par la réaction immunitaire liée à la vaccination, provoquant les mêmes problèmes que dans la maladie pour laquelle les lésions sont de nature immunologique.

2- il peut s'agir d'une homologie entre les protéines virales et des protéines de l'organisme (4) déclenchant une réaction croisée conduisant à la reconnaissance et à l'élimination immunologique de la protéine endogène. Cependant les homologies décrites (MBP, immunoglobulines A) concernent seulement la DNA-polymérase absente du vaccin actuel (mais qui risque de se trouver présente dans l'évolution future du vaccin).

3- le mode de préparation de la molécule vaccinnante dans les cellules CHO (vaccin GENHEVAC) peut jouer un rôle car il comporte l'utilisation de promoteurs tumoraux eux-mêmes introduits dans une cellule tumorale de mammifère (hamster). On ignore complètement les messages transmis et leur action sur l'organisme receveur.

4- l'organisme receveur n'est pas capable d'analyser suffisamment le vaccin en tant qu'agresseur car la protéine vaccinnale fabriquée par une cellule tumorale d'origine animale (ou une levure) est une construction "chimérique" qui peut n'avoir aucun "sens" pour l'organisme et en particulier pour son système immunitaire. Cette protéine sans son contexte d'appartenance virale peut provoquer une information perverse dans l'organisme conduisant à une réaction de type auto-immun. La première approche vaccinnale de Pasteur qui travaillait dans une "identité" véritable entre le vaccin et l'agresseur (le vaccin était l'agent pathogène lui-même tué ou atténué) est ainsi trahie et le système immunitaire est peut-être alors capable de déclencher dans cette situation des réactions imprévisibles et contraires (maladies auto-immunes).

8- Quels sont les nouveaux vaccins en cours de réalisation ? quels sont les problèmes à envisager au vu de ce qui précède ?

Malheureusement, la tendance actuelle de la recherche vaccinnale est l'élaboration de nouveaux vaccins particulièrement sophistiqués, obtenus par génie génétique et ne concernant que quelques polypeptides ou protéines correspondant à des structures caractéristiques des antigènes des agents pathogènes. Les nouvelles préparations vaccinales destinées à une protection élargie vis à vis des divers agents pathogènes risquent de suivre des protocoles équivalents à ceux utilisés pour la préparation des vaccins contre l'hépatite B; il est envisageable que de "perfectionnement" en "perfectionnement" des vaccins, le système immunitaire ne trouve plus son compte et que les effets indésirables se multiplient.

Conclusion

En dehors des vaccinations qui protègent des grandes pandémies mortelles telles que furent la variole, la diphtérie, ou très invalidantes comme la poliomyélite, ou celles qui permettent la survie comme la vaccination anti-tétanique ce qui justifie un caractère d'obligation, une vaccination ne devrait être réalisée qu'en plein accord médecin-patient : le caractère d'obligation par voie légale n'est pas acceptable quand il s'agit de risques de gravité variable et individuels. Chaque famille doit pouvoir évaluer son rapport bénéfice - risque et comme pour d'autres pathologies, décider ou non de la vaccination à l'aide de son médecin traitant. La vaccination contre la tuberculose, obligatoire en France, est un exemple intéressant puisque la recrudescence de cette maladie en France où la vaccination par le BCG est obligatoire est la même que dans les pays où ce vaccin n'est pas obligatoire.

Références

- (1) Précis de Virologie, Mamette, 1992
- (2) HINO H., AYABE N., HONDA J. & coll.. Hepatitis B virus antibody positive spastic paraparesis Rinsho Shingeikaku, 34 : 691-695, 1994.
- (3)) TSUKADA N, KOE S. INOUE A., YANAGISAWA N. Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection. Detection of immune-complexes composed of hepatitis B virus surface antigen, J.Neurol.Sci., 1987.
- (4) GREGORIO G.V., CHOUDURI K., MA Y. & coll.. Mimicry between hepatitis B virus DNA-polymerase and the antigenic target of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis B virus infection, J.Immunol., 162 : 1082-1810, 1999
- (5) Haon L. Symptômes et pathologies développées après la vaccination contre l'hépatite B chez 173 patients. Thèse de Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Montpellier I. Faculté de Pharmacie. 13 Novembre 2000.

120 - LA RECHERCHE EN HOMEOPATHIE

Résumé

Après avoir d'abord rappelé brièvement les principes de la thérapeutique homéopathique (similitude, individualisation du malade, utilisation de doses infinitésimales), des preuves d'efficacité de la méthode homéopathique sont données par des résultats de méta-analyses d'essais cliniques et des validations expérimentales de l'action des hautes dilutions dépourvues de molécules: il s'agit d'un véritable traitement individualisé qui tient compte de la particularité de chaque sujet. Quelques explications et hypothèses sur le mécanisme d'action de l'Homéopathie complètent ce panorama sans lesquelles toute application de cette thérapeutique ne serait pas acceptée par la communauté scientifique.

La particularité de l'Homéopathie est avant tout une adaptation à chaque sujet qu'elle considère dans sa globalité, prenant en compte aussi bien les symptômes physiques particuliers et généraux que les symptômes psychiques. Elle ne traite pas les maladies, elle ne traite que les malades (1). L'Homéopathie soigne le malade au moment présent mais sait prévoir l'évolution du sujet dans le temps, considérant aussi bien la trace des pathologies passées que le devenir du malade dans le futur. Il faut donc valider l'Homéopathie elle-

même considérée récemment dans la presse comme "fondée sur une imposture scientifique et commerciale" (2) pour que cette thérapeutique prenne la place qui lui revient dans la thérapeutique contemporaine. L'opinion citée plus haut (2), sans réel fondement, peut être cataloguée de "contrainte émotionnelle" définie par le "Homeopathic Medicine Research Group" (HMRG) de la Direction Générale XII de la Commission Européenne (3).

Notre propos sera donc le suivant: nous allons d'abord rappeler brièvement les principes de la thérapeutique homéopathique, puis apporter des preuves d'efficacité de la méthode homéopathique et donner quelques explications et hypothèses sur le mécanisme d'action de l'Homéopathie.

Les principes de la thérapeutique homéopathique

Les trois principes qui caractérisent la thérapeutique homéopathique sont le principe de similitude, le principe de globalité/individualisation du malade et le principe d'infinitésimalité.

Selon le principe de similitude, le remède administré au malade est choisi pour sa capacité à développer chez un sujet sain à concentration pondérale (signes toxiques) ou sous forme de dilutions hahnemanniennes (pathogénésie) des *symptômes semblables* (similitude) à ceux observés chez le malade. Il y a parfois confusion entre la similitude des symptômes et des méthodes utilisant des dilutions infinitésimales d'un produit responsable de la pathologie de l'individu (causalité mécanique). La "similitude" perd alors sa définition authentique et elle est alors remplacée par "le principe d'identité" que nous allons définir dans le chapitre suivant.

Le principe d'infinitésimalité est représenté par l'utilisation de doses infinitésimales du remède préparées sous forme de dilutions sériées au 1/10 ou Décimales Hahnemanniennes (DH) ou au 1/100 ou Centésimales Hahnemanniennes (CH). A chaque dilution la préparation est dynamisée par une forte agitation verticale de chaque tube. La critique majeure de l'Homéopathie concerne justement le problème de ces dilutions puisqu'à partir de la 10 CH (soit 10^{-20}) selon la masse moléculaire du produit utilisé et dans tous les cas à partir de la 12CH, (soit 10^{-24}), les solutions préparées ne renferment plus de molécule. Dans notre culture moléculaire, cette notion paraît inacceptable. Mais l'Homéopathie ne fonctionne certainement pas selon un mécanisme moléculaire comme nous le présenterons plus loin.

Le critère de totalité peut être envisagé à partir du moment où l'on observe la réaction de l'ensemble de l'organisme étudié ce qui est logique lorsque l'on s'adresse à un organisme vivant : il est réductionniste de vouloir le décomposer en ses éléments comme un objet, ce que fait pourtant quotidiennement la biologie classique. Un organisme peut se décomposer en cellules et organes; il perd alors son fonctionnement général. Même s'il est commode d'analyser une fonction cellulaire dans un système isolé in vitro, le biologiste sait que plusieurs composantes très complexes vont interférer lorsque ce mécanisme sera traité à l'échelle de l'individu dans son ensemble. Dans le vivant, tout interagit (4), le psychique

avec le somatique, l'organisme avec son environnement, le sujet évolue selon son passé : cette dimension du vivant est fondamentalement prise en compte par l'Homéopathie, par l'analyse de la réaction de l'individu dans son ensemble aussi bien dans son présent que dans son passé. En effet, grâce aux recueils de pathogénésies (symptômes déclenchés chez un individu sain par un remède) et à la connaissance des maladies chroniques analysées selon le mode réactionnel du sujet, c'est l'organisme dans sa totalité qui est étudié, pris en compte et traité en prévision de son évolution. On aboutit donc forcément à l'individualisation, chaque sujet étant différent par ses caractéristiques génétiques tissulaires et par son évolution physique et mentale. C'est cette individualisation qui est totalement prise en compte par l'Homéopathie.

Justification scientifique de la méthode homéopathique

La recherche sur l'action des hautes dilutions et en particulier les travaux sur l'Homéopathie sont maintenant nombreux et plusieurs d'entre eux sont publiés dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture.

Une analyse par l'"Homeopathic Medicine Research Group" (HMRG) de la Direction Générale XII de la Commission Européenne (3) a permis à ce groupe de conclure que "la recherche clinique et fondamentale en Homéopathie était possible" ce qui signifie que tous les résultats publiés passés au crible de ce groupe prouvaient qu'il ne s'agissait pas là d'une "imposture". Le HMRG a publié la méta-analyse de 184 essais cliniques contrôlés portant sur la thérapeutique homéopathique qui a donné une réponse positive très significative en faveur de l'Homéopathie (3). Une deuxième méta-analyse a été publiée récemment (5) portant sur 119 travaux après sélection selon des critères d'inclusion. La conclusion des auteurs est que les résultats de leur méta-analyse n'est pas compatible avec l'hypothèse que les effets cliniques observés sont complètement dus à l'effet placebo. Il est intéressant de noter que les travaux analysés dans les deux méta-analyses ne se recouvrent que partiellement.

Ayant confirmé la validité de l'Homéopathie en clinique, nous allons tenter d'analyser les caractéristiques de la recherche fondamentale afin de mieux comprendre ce qui fait l'originalité de la thérapeutique homéopathique. Une analyse bibliographique récente fait état de 34 publications en recherche fondamentale publiées dans des journaux scientifiques à comité de lecture et validant l'action de remèdes préparés selon la méthode homéopathique (6). On ne peut donc pas affirmer que de hautes dilutions sont inactives même si elles sont dépourvues de molécules sans mettre en cause les comités de lecture de ces revues scientifiques.

Pour qu'il n'existe aucune ambiguïté dans l'interprétation de ces expérimentations visant à valider l'homéopathie, nous sélectionnerons exclusivement des modèles réalisés avec de hautes dilutions au-delà du nombre d'Avogadro et dynamisées. En effet, à partir d'une

solution 11 CH (soit 10^{-22} g), il existe très peu de chances de rencontrer des molécules dans la solution. Certaines prescriptions homéopathiques utilisent même des dilutions de 200 CH, ce qui est inconcevable dans l'approche scientifique moléculariste. Ce qui irrite le plus les scientifiques classique est donc cette notion de "dilution".

Prenons comme exemple le remplacement d'un organe, la bourse de Fabricius qui, chez les oiseaux, sert d'organe d'éducation des lymphocytes B, par la bursine, un tripeptide isolé de la bourse de Fabricius (7, 8, 9). Un oiseau bursectomisé pendant la vie foetale, aura une déplétion en anticorps spécifiques après sa naissance. Des oeufs de poulet embryonnés ont été bursectomisés à 80h d'incubation après la ponte. Ces oeufs ont été traités par une dilution de bursine: soit par la dilution 6 CH correspondant à la concentration de 100 fg (10^{-13} g) , soit par un pool de 6 dilutions mélangées (15 CH, 16 CH, 17 CH, 18 CH, 19 CH, 20 CH) correspondant à la concentration théorique de 10^{-27} g, donc dépourvue de molécule. Ces traitements ont eu lieu les jours 6 et 9 de la vie foetale. Cinq lots contrôles ont été préparés: deux lots non bursectomisés mais ayant eu un simulacre d'opération (sham-operated) n'ont soit rien reçu , soit ont reçu l'eau salée diluée sur elle-même et dynamisée comme la 6 CH; les trois autres lots ont été bursectomisés: l'un n'a rien reçu, le second a reçu l'eau salée diluée et dynamisée, le troisième un tripeptide-contrôle randomisé à la dilution 6 CH (soit 100 fg). Tous ces animaux ont été immunisés avec une protéine étrangère (thyroglobuline porcine). Les résultats ont montré au cours de trois expérimentations indépendantes que les animaux normaux ayant reçu ou non le solvant synthétisaient des anticorps spécifiques vis-à-vis du xéno-antigène, la thyroglobuline porcine; que ces animaux montraient des variations significatives de deux hormones régulatrices de la fonction immunitaire (corticotérostérone et mélatonine) au 39ème jour c'est à dire une semaine après la deuxième immunisation. Les anticorps n'ont pas été sécrétés par les contrôles bursectomisés ou traités par le peptide contrôle et aucune variation de corticotérostérone ou de mélatonine n'a été observée. Les animaux traités soit par la 6CH , soit par le pool de hautes dilutions (10^{-27}) ont retrouvé un comportement immunologique et hormonal comparable à celui des animaux non bursectomisés(7, 8, 9).

D'autres modèles ont été publiés démontrant l'action de hautes dilutions dépourvues de molécules: comme dans notre modèle, certains auteurs ont utilisé des molécules endogènes hautement diluées comme la thyroxine active sur la métamorphose des grenouilles (10, 11). Ces travaux ont tous fait appel à de hautes dilutions de molécules que nous désignons par "endogènes" puisqu'elles appartiennent à l'organisme receveur. Cette précision est utile à la compréhension des mécanismes explicatifs proposés pour interpréter le mode d'action des hautes dilutions.

D'autres modèles ont fait appel à un système appartenant à la "loi d'identité" quand des cellules tubulaires rénales en culture (LLCPK), prétraitées par de hautes dilutions de métaux lourds, ont été capable de montrer une certaine résistance à l'intoxication mortelle

par ces *mêmes* métaux lourds (12, 13) : en effet, les cellules prétraitées par de hautes dilutions de Cadmium ($10^{-30}M$, $10^{-40}M$) sont capables d'organiser leur défense contre ce métal sans pour autant libérer par avance les molécules de résistance (metallothionéine); la sécrétion de cette molécule n'est augmentée de façon significative qu'au moment de l'intoxication, lorsque la cellule "prévenue" se trouve en situation de danger.

Enfin, des modèles expérimentaux construits d'après le principe de similitude *stricto sensu* existent, mais pour des raisons pratiques concernant des *lots* d'animaux et en raison de la règle d'individualité, ils sont pour généralement basés sur la similitude de symptômes locaux. Par exemple, le symptôme local de cicatrisation correspondant à la pathogénésie de *Silicea* mis en évidence chez la souris (14) est facilement objectivable. Les modèles animaux qui tentent de reproduire expérimentalement la thérapeutique homéopathique appartiennent à l'homéopathie vétérinaire, très utilisée pour les animaux de compagnie et pour les animaux de rente. Tous les essais de thérapeutique vétérinaire sont alors à considérer. Ces modèles basés sur la loi de similitude rentrent directement dans le cadre des trois principes décrits plus haut et nous retrouvons là tous les paramètres qui font de l'Homéopathie une thérapeutique individuelle.

Hypothèses sur le mécanisme d'action de l'Homéopathie

Il est très difficile de concevoir un mécanisme d'action moléculaire classique puisque des effets biologiques répétables ont été observés par action de hautes dilutions dépourvues de molécules. Nous sommes donc dans l'obligation de formuler des hypothèses. Celle qui est la plus novatrice est l'hypothèse informationnelle (15). Si la dilution ne renferme plus de molécule d'un principe actif, nous proposons qu'elle renferme alors "l'information" de cette molécule puisque les effets observés sont identiques à ceux provoqués par le principe actif à dose pondérale. Cette information est spécifique et prendra alors le statut d'un véritable "objet sémantique" capable d'informer le corps comme l'information symbolique informe la psyché (4, 16, 17, 18).

Il a été montré que l'information apportée par les hautes dilutions pouvait être sensible aux champs électromagnétiques (19) et transférées par des ondes de cette nature (20, 21). Les hautes dilutions semblent effectivement présenter des modifications physiques et être capables de traverser même le verre (20, 21). Tout se passe comme si, à partir de la solution pondérale primitive, les dilutions-dynamisations successives permettaient la formation d'un vecteur de nature électromagnétique (puisque transférable par les appareils adaptés) véhiculant une information lue et traitée par l'organisme receveur. Cette information n'existe que par le receveur qui change alors son comportement. L'information n'a pas d'existence en soi même si elle est transportée par une onde; elle n'existe que par le changement de comportement du receveur (l'organisme vivant) pour lequel elle devient alors

signifiante. Or, la communication avec le monde extérieur et dans le monde intérieur est une propriété spécifique du vivant (4, 18).

L'organisme vivant peut donc recevoir des informations non symboliques, qui pourraient être transmises par un système ondulatoire de nature électromagnétique: ces informations deviennent significatives pour l'organisme vivant à condition qu'existe une grille de lecture. Lorsqu'il s'agit de substances endogènes hautement diluées (bursine, thyroxine, etc.), l'information est automatiquement lue puisque l'organisme connaît ses propres constituants; les molécules composant l'organisme ont un sens naturellement pour cet organisme; c'est ainsi que les hautes dilutions de bursine ont pu "remplacer" la bourse de Fabricius à tel point que les poulets bursectomisés ont pu sécréter et réguler leurs anticorps comme les poulets normaux (7, 8, 9).

Lorsqu'au contraire il s'agit de molécules exogènes dont l'information n'est pas identifiable naturellement par l'organisme, il faut utiliser un modèle expérimental mettant en évidence la bonne lecture de cette information: les cellules tubulaires rénales traitées par de hautes dilutions de cadmium (12, 13) ont reçu l'"information" cadmium ce qui se vérifie par leur résistance à l'intoxication par ce même métal. Dans ce cas, nous sommes dans une *loi d'identité*: l'information et le stress toxique sont de même nature et la cellule a pu se prémunir; le phénomène est strictement spécifique comme cela a été démontré (13). Enfin, dans le domaine homéopathique *stricto sensu*, lorsque la loi de similitude est établie par la correspondance entre les symptômes observés dans la pathogénésie d'un remède donné et ceux présentés par le malade, la correction de ces symptômes se fait par lecture mimétique des symptômes apportés par la dilution de ce remède qui re-informe l'organisme sur ses propres symptômes. Le symptôme est lu par le médecin qui en renvoie une image par le remède: cette image joue un rôle de réinformation sur la pathologie et l'organisme est alors capable de traiter lui-même ses symptômes par un effet qui pourrait être de type cathartique (16, 17, 18).

Cette hypothèse prend en compte la similitude, l'utilisation de solutions hautement diluées et dynamisées et enfin l'individualisation dans la globalité. Il ne s'agit plus du corps réduit à l'état d'objet de la science mécaniste mais bien des propriétés du vivant, de son originalité et de son évolution au cours du temps.

Références

- (1) Fisher P. Un concept plutôt qu'une technique: l'homéopathie ne traite pas les maladies, elle traite les malades. La Recherche, 1998; N°318: 59-62.
- (2) Le lobby est dans les têtes. [Editorial] La Recherche, 1998; N°318: 5.
- (3) Homeopathic Medicine Research Group, Direction Générale XII, Commission Européenne. Rapport final, Commission Européenne Ed., 1996; 229 pages.

- (4) Lagache A - Echos du sensible. Paris,, Alpha Bleue publishers , 1988.
- (5) Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects ? The Lancet, 1997; 350: 834-843.
- (6) Tisseyre H. Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie: proposition de critères méthodologiques. Thèse Doctorat Pharmacie, Université Montpellier I, Novembre 1996.
- (7) Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens. Int.J.Immunotherap, 1993; 9: 169-180.
- (8) Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. J.Pineal Res., 1996; 21: 35-43.
- (9) Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. Intern. J. Immunopathol. Pharmacol. , 1996; 9: 43-51.
- (10) Endler P C, W.Pongratz, R.Van Wijk, F.A.C.Wiegant, K.Waltl, M.Gehrer, H.Hilgers, A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia,. In Endler PC, Schulte J editors, Ultra High Dilution, Physiology and Physics. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher, 1994, p 39-68,.
- (11) Endler P.C, W.Pongratz, G.Kastberger, F.A.C.Wiegant, J.Schulte, The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs, J.Vet.Hum.Tox., 1994; 36 : 56-59.
- (12) Cal, F.Larue JC, J.Guillemain, J.Cambar. Chronobiological approach of protective effects of Mercurius corrosivus against mercury-induced nephrotoxicity. Ann. Rev. Chronopharmacol., 1986; 3 : 99-102.
- (13) Delbancut A, Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales, Thèse Université Bordeaux II, France, Juillet 1994.
- (14) Oberbaum M, R.Markovits, Z.Weisman, A.Kalinkevits, Z.Bentwich, Wound healing by Homeopathic Silica Dilutions in Mice. *Harefuah*, 1992; 123: 79-82.
- (15) Fisher P. The information medicine hypothesis,. In Endler PC, Schulte J editors, Fundamental Research in Ultra High Dilution and Homeopathy, Dordrecht, Kluwer Academic Publisher, 1998 : xi-xvi.
- (16) Bastide M et Lagache A - The Paradigme of signifiers , Paris, Alpha Bleue publisher, 1992,

- (17) Bastide M, Lagache A, Lemaire-Misonne C. Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie, *Revue Intern. Systémique*, 1995, 9: 237-249.
- (18) Lagache A, What is Information. Signal and Images, Bastide M editor, Dordrecht Kluwer Academic publisher, 1997, 279-293.
- (19) Hadji L, B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.
- (20) Endler P.C, W.Pongratz, CW Smith, J.Schulte. Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology, *J.Vet.Hum.Tox.*, 1995; 37 : 259-260.
- (21) Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997, 149-160.

122 - EFFET DES CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES EMIS PAR LES TELEPHONES CELLULAIRES SUR LA MORTALITE EMBRYONNAIRE DU POULET ET LE TAUX PLASMATIQUE DES HORMONES DE STRESS CHEZ LA SOURIS

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets d'une exposition continue aux rayonnements électromagnétiques émis par les téléphones cellulaires en appel-réception toutes les 3 minutes sur le développement embryonnaire du poulet et sur la modification du taux des hormones de stress chez la jeune souris prépubère saine ou chez les souris atteintes d'un cancer. Ce modèle d'exposition continue est comparable à une étude toxicologique. Il nous a permis de déterminer les cibles biologiques sensibles à ces rayonnements et de cerner le type d'onde électromagnétique (micro-ondes ou très basses fréquences) responsable de cette activité biologique. En effet, le spectre électromagnétique des téléphones cellulaires utilisés en Europe (norme GSM ou Global System for Mobile Communications) comprend essentiellement des micro-ondes (radio-fréquences ou RF) et des ondes d'extrêmement basses fréquence (ELF).

Les embryons de poulet ont été exposés en continu pendant la vie embryonnaire (21 jours) aux rayonnements électromagnétiques émis par le téléphone cellulaire. Les œufs fécondés étaient placés à 4 cm en dessous de la source de rayonnements provenant du téléphone cellulaire. L'intensité des micro-ondes dispersées sur le dispositif portant les 60 œufs en expérimentation variait de 16 à 6 V/m. Afin de déterminer l'action propre des ondes ELF émises par le téléphone, un treillis métallique de Cuivre, mis à la terre, de maille égale à 350 micromètres, permettant d'arrêter la majeure partie des micro-ondes et perméable au champ magnétique des ELF, a été placé entre le téléphone et les œufs sans contact direct. La mortalité embryonnaire a été évaluée par mirage des œufs tous les 2 jours chez les embryons âgés de 3 à 13 jours, puis à l'éclosion (21ème jour). Le taux de mortalité a été en moyenne de 70%, soit 5 à 7 fois plus élevé chez les embryons exposés à l'intégralité du spectre électromagnétique du téléphone cellulaire (micro-ondes + ELF) que chez les contrôles correspondants. L'interposition de la grille métallique a légèrement diminué la mortalité des embryons qui est cependant restée 3,5 à 4 fois plus forte que chez les contrôles correspondants.

Des souris prépubères âgées de 5 semaines ont été exposées pendant 2 et 5 semaines aux champs électromagnétiques émis par le téléphone cellulaire, en présence ou en absence du dispositif de protection contre les micro-ondes, constitué par la grille

métallique. Des prélèvements sanguins ont été effectués après 2 et 5 semaines d'exposition afin de mesurer le taux plasmatique des hormones de stress (adenocorticotropique hormone ou ACTH et corticostérone). Nous avons observé une diminution de 43% pour l'ACTH et de 42 % pour la corticostérone après 2 semaines d'exposition. Après 5 semaines d'exposition, une baisse de 44% pour l'ACTH et de 26 % pour la corticostérone ont été évaluées. L'exposition aux basses fréquences (ELF) après arrêt de la majeure partie des micro-ondes émises par le téléphone a provoqué une chute de 61% (ACTH) et 30 % (corticostérone) après 2 semaines d'exposition et une diminution de 49% (ACTH) et de 35 % (corticostérone) après 5 semaines d'exposition.

Un autre modèle de souris porteuses de tumeur de Lewis a été également analysé. Cette tumeur, un carcinome pulmonaire murin, provoque très facilement des métastases pulmonaires. Après 12 semaines d'exposition, les souris ont été inoculées avec des cellules tumorales et la tumeur s'est développée pendant 3 semaines. Le dosage de l'ACTH n'a révélé aucune différence entre les souris contrôles sans tumeur et les souris porteuses de tumeur. Par contre, les résultats ont montré une réduction des taux hormonaux chez les souris cancéreuses après 15 semaines d'exposition à l'intégralité du spectre électromagnétique émis par le téléphone avec une diminution moyenne de 55 % pour l'ACTH. Les souris protégées par la grille de Cuivre ont également montré une diminution moyenne de 55% d'ACTH. La présence de la tumeur a elle-même provoqué une chute de 40% de la corticostérone par rapport aux souris saines. Mais l'exposition à l'intégralité du spectre émis par le téléphone a accentué cette chute de 25% par rapport aux souris porteuses de tumeur non exposées. La présence de la grille métallique encore accentué cette chute et une diminution de corticostérone de 35 % a été constatée par rapport aux souris porteuses de tumeurs mais non exposées.

Ces résultats, publiés dans les Proceedings du Congrès "Impact sur l'Homme des rayonnements ionisants et non ionisants", Brest, 23-24 Juin 2000, et dans la revue « Indoor and Built Environment, vol 10, N°5, 2001, nous ont permis de démontrer qu'un modèle de type toxicologique (conditions extrêmes d'exposition permanente) pouvait mettre en évidence les cibles biologiques sensibles à de tels rayonnements. La mort des embryons de poulet irradiés et les taux plasmatiques des hormones de stress ACTH et corticostérone chez les souris saines ou porteuses de tumeur se sont révélés capables de mettre en évidence l'action biologique des ondes émises par le téléphone cellulaire. Un tel résultat positif est particulièrement important puisqu'il permet de valider le modèle utilisé. En effet, un résultat totalement négatif n'a de valeur que lorsque le modèle expérimental utilisé est validé par des résultats positifs. Sinon, il peut s'agir tout simplement d'un outil expérimental inadapté et d'une hypothèse de travail erronée.

Ce modèle expérimental permet aussi de déterminer quelles sont les ondes électromagnétiques actives. En effet, il nous a été ainsi possible d'analyser quelle catégorie d'onde est responsable des dommages biologiques observés. L'utilisation d'un procédé simple d'arrêt de la majeure partie des micro-ondes (0 à 2 V / m résiduels) n'a annulé ni la mortalité des embryons, ni la chute importante du taux plasmatique des hormones de stress, ACTH et corticostérone. Ces résultats doivent permettre d'orienter les recherches de physique dans une nouvelle direction plus efficace. En particulier, on peut en déduire que la vérification de la nocivité éventuelle des téléphones par le "Specific Absorption Rate" ou SAR est totalement insuffisante puisqu'elle ne tient compte que de l'échauffement local dû aux micro-ondes.

Il existe donc un modèle expérimental simple qui pourra permettre de vérifier l'innocuité biologique des différents appareils émetteurs de champs électromagnétiques. Ce modèle nous a d'ailleurs déjà permis de mettre en évidence la nocivité des écrans de visualisation qui ont provoqué une mortalité des embryons de poulet d'environ 50% et un effet d'immunodépression sur la réponse immunitaire spécifique de la population des poulets irradiés ("Biological effects of continuous exposure of embryos and young chickens to

electromagnetic fields emitted by video display units". B.J.Youbicier-Simo, F.Boudard, C.Cabaner, M.Bastide; Bioelectromagnetics, 1997, 18: 514-523)

123 - ETUDE TOXICOLOGIQUE DES RAYONNEMENTS ELECTROMAGNETIQUES EMIS PAR LES ECRANS DE VISUALISATION (TV, ORDINATEURS) ET LE TELEPHONE CELLULAIRE CHEZ LE POULET ET LA SOURIS

Abstract:

The effects of continuous exposure of embryos and young chickens to electromagnetic fields (EMFs) emitted by video display units (VDUs) were investigated, as well as potential interference from GSM cell phone radiation, either as a whole or filtered by a copper gauze, with embryonic development in chickens. Permanent exposure to EMFs radiated by VDU was accompanied by significantly increased fetal loss (47-68%) and markedly depressed levels of circulating specific antibodies (IgG), corticosterone and melatonin. Furthermore, our findings indicate that under chronic exposure conditions, GSM cell phone radiation was toxic for chicken embryos, stressful for healthy mice and synergistic with cancer to deplete stress hormones. The same pathologic results were observed after substantial reduction of MW involved in the cell phone radiation by copper gauze filtration.

1. Introduction

De nombreux travaux ont suggéré un lien possible entre l'exposition aux champs électromagnétiques non-ionisants et une augmentation des risques de santé. Ceci concerne aussi bien les micro-ondes (MW) émises par les téléphones cellulaires que les ondes de basse fréquence de type ELF émises soit par les écrans de visualisation soit par les téléphones cellulaires. Par exemple des sensations de fatigue, de chaleur, de brûlure de peau, des maux de tête ont été rapportés (Mild et coll., 1998) par usage des téléphones cellulaires qui peuvent être liés à l'échauffement local du aux micro-ondes, alors que d'autres effets observés tels que des perturbations du sommeil (Mann et Röschke, 1996), une altération de l'activité cérébrale (Eulitz et coll., 1998; Freude et coll., 1998), des changements dans la perméabilité de la barrière méningée (Persson et coll., 1997), une augmentation de la pression sanguine (Braune et coll., 1998), l'induction de stress (Daniells et coll., 1998), des perturbations hormonales (Imaida et coll., 1998 ab ; Mann et coll., 1998), des effets carcinogènes (Repacholi et coll., 1997; Hardell et coll., 1999 ab). De même, une relation entre les expositions aux ELF avec augmentation des risques de santé ont été publiés dans des domaines tels que le cancer (Savitz et coll., 1990; Feytching et coll., 1995), les avortements (Weithermer and Leeper, 1989; Infante-Rivard, 1995) et le suicide ou la dépression (Poole et coll., 1993; Savitz et coll., 1994) ont attiré l'attention des scientifiques et de la population.

Différents modèles animaux ont permis de montrer que l'exposition aux ELF affecte le développement embryonnaire (Delgado et coll., 1982; Berman et coll., 1990; Martin, 1992; Ubeda et coll., 1983; 1994], le système immunitaire (Cadossi et coll., 1992; Walleczek, 1992] ou les fonctions neuro-immuno-endocriniennes (Oroza et al., 1987; Reiter, 1993].

Dans cette étude, nous avons analysé les effets des champs électromagnétiques (EM) produits globalement d'une part par un appareil TV, d'autre part par un ordinateur, sur la mortalité embryonnaire et les modifications neuro-immuno-endocriniennes de poulets.

Nous avons également analysé les effets des radiations EM émises par un téléphone cellulaire GSM en considérant d'abord les émissions EM dans leur ensemble et ensuite en éliminant la majeure partie des micro-ondes par un effet de filtration par un treillis de Cuivre. Cette deuxième analyse a porté sur la mortalité des embryons de poulet et sur les variations des hormones de stress (ACTH et corticostérone) soit de souris saines soit de souris

porteuses de tumeur (Lewis Lung Carcinoma ou LLC1). Une analyse du développement accru de métastases a été également effectuée dans ce dernier modèle.

Dans tous les cas, nous nous sommes placés dans des conditions expérimentales comparables à celles d'une étude toxicologique en irradiant les embryons, les jeunes poulets ou les deux catégories de souris continuellement par l'appareil étudié. Ce protocole a été choisi afin de déterminer les fonctions les plus sensibles aux champs EM, ce qui permet ensuite de choisir des modèles expérimentaux adaptés aux déterminations faites dans un cadre d'utilisation plus proche de la réalité.

Nous avons pu démontrer que les modèles aviaire et murin utilisés étaient sensibles aux champs EM émis soit par les écrans de visualisation, soit par les téléphones cellulaires.

2. METHODOLOGIE

2.1. Systèmes d'exposition

2.1.1 Ecrans de visualisation

La source d'émission était soit un appareil de télévision (TV) (Thompson, D 55 cm, 55MxP83, 75 Watts/50 Hz) soit un micro-ordinateur (Goupil G5 286 10, 220 V, 50 Hz). Ces appareils sont de type tube cathodique et émettent un ensemble de radiations électromagnétiques qui comprend très peu de radiofréquences, d'infra-rouge, de micro-ondes, de rayons X, et majoritairement la lumière visible, des VLF et des ELF. Les appareils sont contrôlés pour les différentes radiations en particulier les rayons X. Ce sont essentiellement les VLF et ELF qui semblent particulièrement présents (Tofani et d'Armored, 1991).

2.1.2 Téléphone cellulaire

La source d'émission était constituée par un téléphone GSM digital 900 MHz (SAGEM, France) émettant avec 2W de puissance maximale. Une série d'expériences (mortalité des embryons de poulet) a été réalisée avec un système mécanique d'appel/réception automatique. Le système mécanique était placé à 1 m du téléphone dont la face était tournée vers les œufs. Un deuxième système entièrement automatisé a été utilisé pour l'exposition des souris. Dans tous les cas, il s'agissait d'appels envoyés automatiquement toutes les minutes.

Une grille métallique (Soulas & Cie, Montreuil Sous-Bois, France) avec mise à la terre de 0.47 m x 0.57 m et de maille de 350 µm de diamètre, interposée entre les œufs ou les souris et le téléphone nous a permis d'arrêter la majeure partie des micro-ondes tout en laissant passer la composante magnétique des ELF. Cette grille ne touchait pas les animaux mais était placée à 1 cm des œufs ou des souris.

2.1.3 Evaluation des émissions de micro-ondes et d' ELF

Les émissions ELF pendant le fonctionnement des écrans de visualisation étaient comprises entre 135 et 270 nT en face de l'appareil TV (expérience 1) et 140 et 660 nT sur le côté à de l'écran de l'ordinateur (expériences 2 et 3). Les œufs ou les jeunes poulets étaient situés entre 50 et 80 cm de l'écran. Les émissions VLF étaient négligeables (entre 2 et 13 nT) (Youbicier et coll., 1997).

La mesure des micro-ondes pendant l'émission du téléphone cellulaire a été réalisée à de nombreux points à environ 1 cm au-dessus de la surface des œufs et 4cm sous le téléphone. Les MW ont été évaluées par leur composante électrique avec une sonde PMM BA 05, Italie (mesures effectuées par la Société Montena, Rossens, Suisse et la Société Emitech, Vendargues, France) pour une fréquence de 900 MHz et sont répartis comme l'indique la figure 1a par rapport à l'emplacement du téléphone ; le treillis de cuivre a modifié l'exposition des œufs comme l'indique la figure 1b.

Les champs magnétiques ELF ont été mesurés avec une sonde HP 8568 (Hewlett Packard, USA) (mesures effectuées par la Société Emitech, Vendargues, France) fréquence centrale 200 Hz; balayage en fréquence 0 Hz; bande d'analyse 10 Hz; filtre vidéo 3 Hz; vitesse de

balayage 20 sec.) . Les mesures ont donné les valeurs indiquées dans la figure 2a. Ils ne sont pas arrêtés par le treillis de cuivre comme le montre la figure 2b.

2.2. Matériel biologique

2.2.1 Œufs embryonnés et poulets

Les œufs de poulets embryonnés proviennent de la souche Kabir Blache strain (Couver Cévènes Camargue, Lédénon, France). Les jeunes poulets utilisés dans les expériences réalisées avec les écrans de visualisation provenaient des poussins survivants irradiés pendant la vie embryonnaire.

2.2.2 Souris

Des souris C57BL/6 j RJ (Janvier, Le Genes-St-Isle, France) de 4 semaines ont été placées dans des cages dépourvues de métal (éclairage 12h/12h, température 22°C, nourriture et eau ad libitum).

Les souris destinées à la cancérisation ont reçu des cellules du carcinome pulmonaire de Lewis (LLC1) cultivées en milieu RPMI 1640 (Eurobio, Les Ulis, France) supplémenté par 10% de sérum de veau foetal (Gibco BRL, Germany), L-Glutamine-Penicilline-Streptomycine à 37°C en atmosphère humide à 5% de CO₂. Les cellules LLC1 ont été injectées dans le muscle de patte arrière droite au début de la 12^{ème} semaine d'irradiation.

2.2.3 Antigène utilisé

L'immunisation des jeunes poulets (expériences VDU) a été réalisée en injectant par voie sous-cutanée de la thyroglobuline porcine à raison de 125 µg/100 g de souris. La première immunisation a été réalisée dans l'adjuvant complet de Freund et les 2^{ème} et 3^{ème} injections dans l'adjuvant de Freund incomplet.

2.3. Dosages

2.3.1 Dosage des hormones chez le jeune poulet

La corticostérone plasmatique et la mélatonine ont été titrées respectivement par protein-binding competition et dosage radio-immunologique (Youbicier-Simo et coll., 1993, 1996a, 1996b, 1997).

2.3.2 Dosage des hormones de stress chez la souris

Les taux de corticostérone et ACTH plasmatiques ont été mesurés par dosage radio-immunologique (ICN Pharmaceutical Inc., Costa Mesa, CA, USA). Pour l'ACTH, les coefficients de variation intra et inter-essais allaient de 5% à 7,5% respectivement pour une sensibilité de 10 pg/ml, et pour la corticostérone de 7% pour une sensibilité de 25 ng/ml.

2.3.3 Dosage des anticorps chez les jeunes poulets

Le titre des anticorps de classe IgG anti-thyroglobuline porcine a été déterminé par technique immuno-enzymatique (ELISA) dans les sérums des poulets selon la méthode décrite par Youbicier-Simo et coll., 1993. Le titre des anticorps est défini comme l'inverse de la dilution du plasma ayant une absorbance égale à 1. Les résultats sont donnés sous forme du logarithme décimal du titre du sérum.

2.3.4 Analyse statistique

Les données (moyenne ± s.e.m.) ont été analysées par le U-Test de Mann-Whitney.

2.4. Protocoles expérimentaux

2.4.1 *Expérimentations analysant l'effet des écrans de visualisation (VDU) sur la mortalité embryonnaire et le comportement neuro-immuno-endocrinien de jeunes poulets.* (Youbicier-Simo et coll., 1997).

-Expérience 1- Les œufs embryonnés ont été placés devant le poste TV allumé mais recouvert d'un écran noir pour éviter les rayons lumineux. Le lot "exposé" de 30 œufs placé entre 50 et 80 cm de l'écran dans la chambre d'incubation a été comparé à un lot

témoin de 30 œufs placé devant le même poste éteint. Les œufs ont été irradiés continuellement jusqu'à l'éclosion. Les œufs ont été tournés manuellement et mirés pendant l'incubation afin de suivre la cinétique de mortalité des embryons (cette observation est impossible à partir du jour 13 de l'incubation jusqu'à l'éclosion en raison de l'opacité des œufs) . Les jeunes poulets issus de ces groupes (contrôle et irradiés) ont été exposés dans les mêmes conditions que les œufs jusqu'à la fin de l'expérience. Ils ont été immunisés par la thyroglobuline porcine à l'âge de 21, 30 et 39 jours. Le sang était prélevé pour les dosages le jour précédant l'immunisation ainsi qu'au 47^{ème} jour, à la fin de l'expérience.

-Expérience 2- Cette expérience a été en tout point comparable à l'expérience 1 à trois modifications près : l'écran de visualisation appartenait à un ordinateur (voir § système d'exposition) ; les œufs étaient placés à la même distance mais sur le côté de l'appareil ; le sang des poulets a été prélevé aux mêmes jours sauf le dernier point qui correspond au jour 38 pour rester dans le pic élevé de réponse hormonale.

-Expérience 3-

Les deux expériences précédentes ayant permis d'observer une réponse significative de la mortalité des embryons exposés, une 3^{ème} expérience comportant des lots de 60 œufs contrôle et exposés a été réalisée afin de vérifier la valeur de cette observation. L'expérience ne s'est pas poursuivie avec les poussins éclos.

2.4.2 Expérimentations analysant l'effet des téléphones cellulaires sur la mortalité des embryons de poulet

Trois catégories de traitement des embryons ont été utilisées dans ces expériences : le groupe recevant la totalité des émissions du téléphone désigné par Téléphone ; le groupe recevant les émissions filtrées par le treillis de cuivre dont la maille est censée arrêter les micro-ondes en laissant passer les ELF est désigné par Téléphone+treillis ; le groupe contrôle se développant sans le téléphone désigné par contrôle. N'ayant que deux pièces à incubation permettant de travailler en simultané, les expériences ont été menées par paires : contrôle vs Téléphone ou contrôle vs Téléphone+treillis. Les deux chambres ont auparavant été contrôlées pour vérifier que les conditions de développement étaient les mêmes.

-Expériences 1, 2 et 3 : contrôle vs Téléphone

Le protocole est le même que dans l'expérience 3 des VDU à savoir une exposition de 60 œufs embryonnés soumis aux émissions permanentes du téléphone en système d'appel mécanique toutes les minutes. Le téléphone était placé au centre de la plaque supportant les œufs à une hauteur de 10 cm soit à 5cm de la surface des œufs. Le protocole identique à l'expérience 3 des VDU a permis de dénombrer la cinétique de mortalité jusqu'au 13^{ème} jour ainsi que la mortalité totale à 21 jours. Trois expériences identiques ont été réalisées.

-Expériences 3 et 4 : contrôle vs Téléphone+treillis

Le protocole est identique aux trois expériences précédentes à la différence que une grille de cuivre de maille égale à 350 μ m placée à 1cm au dessus des œufs sans les toucher était interposée entre les œufs et le téléphone situé à 5 cm au dessus.

Les conditions d'incubation et la lecture de la mortalité des embryons étaient les mêmes. Deux expériences identiques ont été réalisées.

2.4.3 Expérimentations analysant l'effet des téléphones cellulaires sur les souris saines ou porteuses de tumeur de Lewis.

Le but de ces expériences était de vérifier l'influence de l'exposition aux émissions du téléphone cellulaire sur les taux plasmatiques des hormones de stress des souris (ACTH et corticostérone), soit chez des souris saines soit chez des souris porteuses de la tumeur de Lewis (carcinome pulmonaire). Cette tumeur développant facilement des métastases, une recherche d'une influence éventuelle des rayonnements électromagnétiques du téléphone était également envisagée.

-Expérience 1 (souris tumorisées)

Soixante souris C57BL/6j RJ âgées de 4 semaines ont été randomisées en 4 groupes de 15 souris. Les souris ont été placées dans des cages dépourvues de toute partie métallique. Après une semaine de stabulation et dans des conditions de vie conforme à l'expérimentation sur souris, (voir § matériel biologique), les souris ont été soumises aux émissions produites par le téléphone placé à 4cm en dessous de la cage, en émission automatique permanente en appel toutes les minutes. L'irradiation a duré pendant 15 semaines, depuis l'âge de 5 semaines jusqu'à 20 semaines. Les cellules de la tumeur de Lewis LLC1 ont été injectées dans la patte arrière gauche des souris à l'âge de 17 semaines (12 semaines d'irradiation).

Quatre groupes de souris ont été étudiés : -le groupe contrôle non-irradié non-tumorisé placé en présence du téléphone éteint et recevant du sérum physiologique ; -le groupe tumeur non irradié placé en présence du téléphone éteint mais recevant la tumeur ; -le groupe Téléphone +tumeur recevant la tumeur et irradié par le téléphone ; -le groupe Téléphone+treillis+tumeur recevant la tumeur et protégé des MW du téléphone par le treillis de cuivre. Après 15 semaines d'irradiation (âge des souris 20 semaines), le sang des souris a été prélevé par prélèvement rétro-orbital entre 1000h et 1200h pour dosage des hormones de stress et les souris sacrifiées pour examen des tumeurs et métastases.

-Expérience 2 (souris saines puis tumorisées)

Le protocole est exactement le même que dans l'expérience précédente : cependant deux contrôles supplémentaires des variations éventuelles des hormones de stress chez les souris non encore tumorisées après 2 et 5 semaines d'exposition (souris âgées respectivement de 7 et 10 semaines) ont été réalisés afin d'évaluer l'impact de l'effet du téléphone sur des souris saines et après des expositions plus courtes. L'expérience s'est poursuivie comme précédemment par la tumorigénèse après 12 semaines d'irradiation (âge 17 semaines) et évaluation des résultats après 15 semaines d'irradiation dont trois en présence de la tumeur (âge des souris 20 semaines).

3. Résultats

3.1. Expérimentations analysant l'effet des écrans de visualisation (VDU) sur la mortalité embryonnaire et le comportement neuro-immuno-endocrinien de jeunes poulets.

3.1.1. *Evaluation de la mortalité des embryons effectuée dans les expériences 1, 2 et 3.*

Les résultats ont donné dans les groupes exposés 57 %, 47 % et 68 % de mortalité dans les groupes exposés pour les expériences 1, 2 et 3 et dans les groupes témoins respectivement 27 %, 33 % et 10 %. Ces expériences ont été réalisées à des saisons différentes ce qui peut expliquer les variations observées chez les témoins. L'étude cinétique des mortalités a montré que la majeure partie des embryons meurent à la fin du développement embryonnaire chez les contrôles et pendant toute la vie fœtale pour les lots exposés.

3.1.2. *Evaluation des réponses immunitaire et hormonales des jeunes poulets exposés.*

Les jeunes poulets issus des embryons survivants et eux-mêmes irradiés ont été immunisés par un xéno-antigène (thyroglobuline porcine); ils ont ainsi développé une réponse humorale. Les résultats du taux des anticorps exprimés par leur titre est donné dans le Tableau I. On constate une réduction du titre de près de 50 % en fin d'immunisation chez les animaux exposés comparés aux contrôles. Les hormones étudiées (corticostérone et mélatonine) montrent pour la première une chute supérieure à 50% au 38^{ème} jour (pic de régulation de la réponse humorale secondaire) chez les exposés et un effondrement de la mélatonine chez les exposés (Tableau I).

3.2. Expérimentations analysant l'effet des téléphones cellulaires sur la mortalité des embryons de poulet

3.2.1. Evaluation de la mortalité des embryons effectuée dans les expériences contrôle vs Téléphone

Les embryons exposés aux champs électromagnétiques émis par le téléphone cellulaire ont été sensibles aux rayonnements totaux (micro-ondes et ELF) désignés par téléphone (expériences 1, 2 et 3 du tableau II). Les taux de mortalité sont assez homogènes dans les trois expériences menées sur des groupes de 60 œufs (Tableau II) avec une progression assez constante de la mortalité au cours du temps. La mortalité est contrôlée par mirage au cours de l'incubation des œufs et vérifiée et complétée au moment de l'éclosion. Il n'existe aucun biais de lecture dans ce modèle. La mortalité totale est en moyenne de 11 % d'embryons chez les contrôles dans les trois premières expériences et atteint en moyenne 64% chez les irradiés, ce qui correspond à une mortalité spécifique due aux champs EM d'environ 52%. La densité de mortalité embryonnaire est la plus forte au voisinage du téléphone et de son antenne.

3.2.2. Evaluation de la mortalité des embryons effectuée dans les expériences contrôle vs Téléphone +treillisF

La grille de cuivre interposée entre le téléphone et les œufs n'a pas sensiblement modifié le résultat précédent dans les expériences 4 et 5 (Tableau II) . Avec des lots d'œufs apparemment plus fragiles puisque la mortalité spontanée s'est élevée à 25 % dans les deux expériences menées à la même période, la mortalité des lots exposés et protégés par la grille s'est élevée jusqu'à 75 % en moyenne (mortalité spécifique aux champs EM toujours de 54% en moyenne). La cinétique de mortalité des embryons au cours du temps est pratiquement toujours la même. La densité de mortalité embryonnaire est plus homogène qu'en absence du treillis de cuivre.

3.3. Expérimentations analysant l'effet des téléphones cellulaires sur les souris saines ou porteuses de tumeur de Lewis.

Les résultats obtenus avec les souris se divisent en deux approches : un premier travail a concerné des souris destinées à être cancérisées par la tumeur de Lewis (carcinome pulmonaire murin) qui métastase très facilement. L'irradiation de type "toxicologique" donc en continu a été réalisée pendant les 15 semaines qu'a duré l'expérimentation. Les résultats attendus ont été négatifs et aucune incidence vraiment significative de cette exposition en continu au téléphone n'a été observée sur les dimensions des tumeurs induites ou sur le nombre des métastases pulmonaires.

Par contre, les résultats obtenus sur la modification neuro-immuno-endocrinienne des poulets exposés aux écrans de visualisation (Youbicier-Simo et coll., 1997) nous avaient montré qu'une incidence de ce type pouvait se produire. Nous avons donc prélevé le sang des souris au moment du sacrifice avant l'anesthésie létale pour doser les hormones de stress (corticostérone et ACTH). Les résultats obtenus ont été répétables dans les deux expériences réalisées (Tableau III). Nous avons constaté une chute de la corticostérone due à la présence de la tumeur, chute encore accentuée par l'irradiation sans (lots Téléphone+tumeur) ou avec le treillis de cuivre (lots Téléphone+treillis+tumeur). La tumeur n'a pas modifié le taux plasmatique d'ACTH alors que l'irradiation a, de la même façon que précédemment, provoqué une baisse importante de cette hormone dans le plasma des souris exposées sans (lots Téléphone +tumeur) ou avec le treillis de cuivre (lots Téléphone+treillis+tumeur).

Au cours de la deuxième expérience et avant la tumorigénèse qui survient à la 12^{ème} semaine d'irradiation, nous avons vérifié que le début de l'irradiation pouvait déjà avoir un effet sur les taux plasmatiques de corticostérone et d'ACTH des jeunes souris encore saines. Deux points de dosage ont été effectués, l'un après 2 semaines d'irradiation (souris âgées de 7 semaines), l'autre après 5 semaines (souris âgées de 10 semaines). Les résultats réunis dans le tableau IV montrent une chute importante de 42% de corticostérone dès la 2^{ème} semaine avec la totalité de l'émission du téléphone (groupe téléphone) et de 30% avec le treillis de cuivre (groupe téléphone+treillis), avec une légère remontée (26 % de diminution) à la 5^{ème} semaine pour le groupe téléphone alors que le groupe avec le treillis de cuivre continue à baisser (35%). L'ACTH chute pratiquement de moitié (43% à 2 semaines) avec une baisse constante (44% à 5 semaines) pour l'émission complète du téléphone (groupe téléphone) alors que la grille de cuivre accentue encore la chute dans le groupe téléphone+treillis (61% et 49% respectivement pour 2 et 5 semaines d'exposition).

4. Conclusion

Les résultats obtenus avec les différents appareils et les différents modèles in vivo étudiés nous permettent de conclure que les rayonnements électromagnétiques émis par ces appareils sont toxiques. Les conditions expérimentales d'émission en continu que nous avons employées nous permettent de déterminer les cibles qui pourront servir à mettre en évidence un effet lié à une utilisation plus classique de ces appareils. Ils permettent de mettre en garde néanmoins contre une utilisation abusive et rapprochée des écrans d'ordinateurs et des téléphones cellulaires.

Les phénomènes observés avec l'intégralité des rayonnements émis par les appareils ne préjugent pas de l'identification précise des fréquences responsables de ces effets. Nos expériences ne nous permettent que d'identifier la catégorie fréquentielle (ELF-VLF pour les écrans de visualisation ; ELF- MW pour les téléphones cellulaires).

Cependant, l'utilisation du treillis de cuivre constitué de mailles de 350 m de diamètre nous permet d'incriminer soit les micro-ondes résiduelles dont l'intensité maximale ne dépasse 3 à 4 V/m, soit la composante magnétique des ELF, soit l'association des deux types d'ondes.

Or les effets biologiques provoqués par l'exposition aux rayonnements émis par les écrans de visualisation nous font incriminer les ELF. Les mesures des ELF de fréquence 200 Hz émis par le téléphone cellulaire ont montré qu'ils disparaissaient assez rapidement quand on s'éloigne de quelques centimètres du téléphone (voir figure 2). Nous pouvons alors proposer une autre hypothèse qui concerne l'implication des ELF de très basse fréquence (8 Hz) émises par le téléphone : elles interfèreraient soit avec les ELF endogènes de fréquence équivalente (par exemple ondes alpha du cerveau, etc...) soit avec les ELF de l'environnement (ondes de Schumann).(Sentman, 1985).

Références

- Berman E., Chacon L., House D., Koch B.A., Koch W.E., Leal J., Lovtrup S., Mantiply E., Martin A.H., Martucci G.I., Mild K.H., Monahan J.C., Sandström M., Shamsaifar K., Tell R., Trillo M.A., Ubeda A., Wagner P., (1990), Development of chicken embryos in a pulsed magnetic field, *Bioelectromagnetics* **11**, 169-187.
- Braune S., Wrocklage C., Raczek J., Gailus T., Lüking C.H. , (1998), Resting blood pressure increase during exposure to a radio-frequency electromagnetic field, *The Lancet*, **351**, 1857-1858.
- Cadossi R., Barsani F., Cassarizza A., Zucchini P., Emilia G., Torelli G., Franceschi C., (1992), Lymphocytes and low-frequency electromagnetic fields, *FASEB J*, **6** , 2667-2674.
- Daniells C., Duce I., Thomas D., Sewell P., Tattersall J., Pomerai D., (1998): Transgenic nematodes as biomonitors of microwave-induced stress, *Mutation Research*, **399** , 55-64.

- Delgado J.M., Leal L., Monteagudo J.L., Garcia M.G., (1982), Embryological changes induced by weak, extremely low frequency electromagnetic fields, *J. Anat.*, **134**, 533-551.
- Eulitz, C., Ullsperger P., Freude G., Elbert T., (1998), Mobile phones modulate response patterns of human brain activity, *Neuroreport*, **9**, 3229-3232.
- Feychting M., Schulgen G., Olsen J.H., Ahlbom A., (1995), Magnetic fields and childhood cancer - a pooled analysis of two Scandinavian studies, *Eur. J. Cancer*, **31A**, 2035-2039.
- Freude G., Ullsperger P., Eggert S., Rupe I., (1998), Effects of microwaves emitted by cellular phones on human slow brain potentials. *Bioelectromagnetics*, **19**, 384-387.
- Hardell L., Nasman A., Pahlson A., Hallquist A., Mild K.H., (1999a), Use of cellular telephones and risk for brain tumours: a case-control study, *Int. J. Oncol.*, **15**, 113-116.
- Imaida K., Taki M., Watanabe S., Kamimura Y., Ito T., Yamaguchi T., Ito N., Shirai T., (1998a), The 1.5 GHz electromagnetic near-field used for cellular phones does not promote rat liver carcinogenesis in a medium-term bioassay, *Jpn. J. Cancer Res.*, **89**, 995-1002.
- Imaida K., Taki M., Yamaguchi T., Ito T., Watanabe S., Wake K., Aimoto A., Kamimura Y., Ito N., Shirai T. (1998b), Lack of promoting effects of the electromagnetic near-field used for cellular phones (929.2 MHz) on rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay, *Carcinogenesis*, **19**, 311-314.
- Infante-Rivard C., (1995), Electromagnetic field exposure during pregnancy and childhood leukemia, *The Lancet*, **346**, 177.
- Mann K. Röschke J. (1996), Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on human sleep, *Neuropsychobiology*, **33**, 4-47.
- Mann R., Wagner P., Brunn G., Hassan F., Hiemke C., Röschke J., (1998), Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on the neuroendocrine system, *Neuroendocrinology*, **67**, 139-144.
- Martin A.H., (1992), Development of chicken embryos following exposure to 60 Hz magnetic fields with different waveforms, *Bioelectromagnetics*, **13**, 223-230.
- Mild K.H., Oftel G., Sandstrom M., (1998), Comparison of symptoms experienced by users of analog and digital mobile phones: a swedish-norwegian study, *National Institute of Working Life, Sweden*.
- Oroza M.A., Calcicedo L., Sanchez-Franco F., Rivas L., (1987), Hormonal, hematological and serum chemistry effects of weak pulsed electromagnetic fields on rats, *J. Bioelectr.*, **6**, 139-151.
- Persson B.R.R., Salford L.G., Brun A., (1997), Blood-brain barrier permeability in rats exposed to electromagnetic fields used in wireless communication, *Wireless Networks*, **3**, 455-461.
- Poole C., Kavet R., Funch D., Donelan K., Charry J., Dreyer N., (1993), Depressive symptoms and headaches in relation to proximity of residence to an alternating-current transmission line right-of-way, *Amer. J. Epidemiol.* **137**, 318-330.
- Reiter R.J., (1993), Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin, *J. Cell. Biochem.*, **51**, 394-403.
- Repacholi M.H., Basten A., Gebiski V., Noonan D., Finnie J., Harris A.W., (1997), Lymphomas in E α -pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields, *Radiat. Res.* **147**, 631-640
- Savitz D.A., Boyle C.A., Holmgren P., (1994), Prevalence of depression among electrical workers, *Amer. J. Ind. Med.*, **25**, 165-176.
- Savitz D.A., John E.M., Kleckner L.C., (1990), Magnetic field exposure appliances and childhood cancer, *Amer. J. Epidemiol.*, **191**, 763-773.
- Stentman D.D., (1985), Schumann Resonances, In "CRC Handbook of Atmospheric Electrodynamics", H Volland Ed, CRC Press, Boca Raton.

- Tofani S., D'Armora G., (1991), Extremely-low-frequency and very-low-frequency magnetic fields emitted by video display units, *Bioelectromagnetics*, **12**, 35-45.
- Ubeda A., Leal J., Trillo, M.A., Chacon L., Jimenez M.A., Delgado J.M.R., (1983), Pulse shape of magnetic fields influences chick embryogenesis, *J. Anat.*, **137**, 513-536.
- Ubeda A., Trillo M.A., Chacon L., Blanco M.J., Leal J., (1994), Chick embryo development can be irreversibly altered by early exposure to weak extremely-low-frequency magnetic fields, *Bioelectromagnetics*, **15**, 385-398.
- Walleczek J., (1992), Electromagnetic field effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling, *FASEB J.*, **6**, 3177-3185.
- Wertheimer N., Leeper E.D., (1989), Fetal loss associated with two seasonal sources of electromagnetic field exposure, *Amer. J. Epidemiol.*, **129**, 220-224.
- Youbicier-Simo B.J., Boudard F., Mekaouche M., Baylé J.D., Bastide M., (1996a), A role for bursa Fabricii and bursin in the pineal biosynthetic activity in the chicken, *J. Pineal Res.*, **21**, 35-43.
- Youbicier-Simo B.J., Boudard F., Cabaner C., Bastide M. (1997). Biological effects of continuous exposure of embryos and young chickens to electromagnetic fields emitted by video display units, *Bioelectromagnetics*, **18**, 514-523.
- Youbicier-Simo B.J., Boudard F., Mekaouche M., Bastide M., Baylé J.D., (1993), Effects of embryonic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune responses of chickens, *Int. J. Immunother.*, **9**, 169-180.
- Youbicier-Simo B.J. Boudard F., Mekaouche M., Baylé J.D., Bastide M., (1996b), Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, **9**, 43-51.

Tableau I. Effet des champs EM émis par les VDU sur les taux sanguins de corticostérone, de mélatonine et d'immunoglobulines G chez de jeunes poulets immunisés par la thyroglobuline porcine.

| | Expériences | Groupes | Jour 20 | Jour 29 | Jour 35 | Jour 38 | Jour 47 |
|---------------------------|-------------|----------|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Corticostérone (ng/ml) | 1 | C (10) ¥ | 3.0 ± 0.1 | 3.4 ± 0.1 | - | 6.0 ± 0.2 (a, b) | 2.6 ± 0.1 |
| | | E (10) | 2.3 ± 0.2 | 2.0 ± 0.2 | - | 2.5 ± 0.1 | 2.4 ± 0.2 |
| | 2 | C (17) | 2.4 ± 0.1 | 3.5 ± 0.1 | 4.5 ± 0.1 | 8.6 ± 0.4 (a, b) | - |
| | | E (10) | 2.5 ± 0.1 | 3.0 ± 0.1 | 3.4 ± 0.1 | 4.0 ± 0.1 | - |
| IgG (Titer Log) | 1 | C (10) | 1.6 ± 0.1 | 3.4 ± 0.2 (a, b) | - | 4.0 ± 0.1 (a, b) | 3.7 ± 0.7 (a, b) |
| | | E (10) | 1.5 ± 0.1 | 2.0 ± 0.2 | - | 2.7 ± 0.3 (a) | 2.7 ± 0.4 (a) |
| | 2 | C (17) | 1.3 ± 0.0 | 3.8 ± 0.2 (a, b) | 4.8 ± 0.5 (a, b) | 5 ± 0.3 (a, b) | - |
| | | E (10) | 1.5 ± 0.9 | 2.2 ± 0.4 | 3.8 ± 0.2 (a) | 2.8 ± 0.2 (a) | - |
| Mélatonine (pg/ml) | 1 | C (10) | - | - | - | - | - |
| | | E (10) | - | - | - | - | - |
| | 2 | C (10) | 8.5 ± 1.5 | 36.0 ± 8.0(a,b) | 66.5 ± 8.8(a,b) | 49.0 ± 2.0(a,b) | |
| | | E (17) | 7.0 ± 2.0 | 3.5 ± 2.0 | 0.5 ± 0.5 | 4.0 ± 0.5 | |

Taux plasmatique de corticostérone, de mélatonine et taux sérique d'anticorps IgG des poulets immunisés par la thyroglobuline porcine contrôles (C) et exposés aux champs EM des VDU (E). Dans l'expérience 1, les poulets ont été immunisés à l'âge de 21, 30 et 39 jours; les prélèvements de sang ont été effectués au 20^{ème} jour (J 20), 29^{ème} (J 29), 38^{ème} (J 38) et 47^{ème} (J 47) et la corticostérone et les IgG ont été dosées. Dans l'expérience 2, l'immunisation a été réalisée à l'âge de 21, 30 et 36 jours et les prélèvements de sang ont été effectués à J 20, J 29, J 35 et J 38. La mélatonine a été également dosée. a: P < 0.01 vs D20; b: P < 0.01 vs E; ¥: nombre d'animaux par groupe.

Tableau III : Taux d' ACTH et de corticostérone plasmatiques chez des souris tumorisées exposées en continu au téléphone cellulaire pendant 15 semaines avec ou sans treillis de cuivre

| Hormones | Groupes expérimentaux | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| | Contrôle | Tumeurs | Téléphone + tumeur | Téléphone + treillis de Cuivre + tumeur |
| <i>1^{ère} expérience</i> | | | | |
| ACTH (pg/ml) | 244 ± 12 | 234 ± 15 | 92 ± 6 ^{**} b | 92 ± 7 ^{**} b |
| Corticostérone (ng/ml) | 282 ± 13 | 156 ± 9 ^{**} a | 107 ± 7 [*] b | 113 ± 9 [*] b |
| <i>2^{ème} expérience</i> | | | | |
| ACTH (pg/ml) | 236 ± 23 | 223 ± 11 | 117 ± 9 [*] b | 113 ± 9 [*] b |
| Corticostérone (ng/ml) | 234 ± 10 | 138 ± 9 [*] a | 110 ± 10 [*] b | 95 ± 10 [*] b |

** P < 0.05; * P < 0.05 a: vs. Contrôle; b: vs. Tumeur.

Tableau IV: Taux d'ACTH et de corticostérone plasmatique chez des souris saines irradiées en continu par le téléphone cellulaire en présence ou non du treillis de cuivre.

| | Groupes expérimentaux | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Contrôle | Téléphone | Téléphone + treillis |
| <i>Après deux semaines d'irradiation</i> | | | |
| ACTH (pg/ml) | 252 ± 32 | 144 ± 21 [*] | 98 ± 14 [*] |
| Corticostérone (ng/ml) | 253 ± 37 | 146 ± 11 [*] | 178 ± 5 [*] |
| <i>Après cinq semaines d'irradiation</i> | | | |
| ACTH (pg/ml) | 245 ± 18 | 138 ± 18 [*] | 126 ± 27 [*] |
| Corticostérone (ng/ml) | 228 ± 11 | 168 ± 16 [*] | 149 ± 16 [*] |

*P < 0.05

125 - SENSIBILITE D'EMBRYONS DE POULETS ET PERTURBATIONS DES HORMONES DE STRESS CHEZ LA SOURIS APRES EXPOSITION DE LONGUE DUREE AUX TELEPHONES CELLULAIRES

Objectif de l'étude:

Il s'agit d'évaluer les effets d'une exposition continue aux rayonnements électromagnétiques émis par les téléphones cellulaires en appel-réception toutes les 3 minutes sur le développement embryonnaire du poulet et sur la modification du taux des hormones de stress chez la jeune souris prépubère saine ou chez les souris atteintes d'un cancer. Ce modèle d'exposition continue est comparable à une étude toxicologique. Il nous a permis de déterminer les cibles biologiques sensibles à ces rayonnements et de cerner le type d'onde électromagnétique (micro-ondes ou très basses fréquences) responsable de cette activité biologique. En effet, le spectre électromagnétique des téléphones cellulaires utilisés en Europe (norme GSM ou Global System for Mobile Communications) comprend essentiellement des micro-ondes (radio-fréquences ou RF) et des ondes d'extrêmement basses fréquence (ELF).

Dispositifs utilisés :

L'intensité des micro-ondes mesurées au niveau des œufs et dispersées sur le dispositif portant les 60 œufs en expérimentation variait de 18 V/m près du téléphone jusqu'à 6 V/m à la périphérie. L'interposition de la grille de Cuivre a fait disparaître la majeure partie des micro-ondes dont l'intensité variait de 0 à 6 V/m. sur l'ensemble de la plaque protégée. La mesure des champs magnétiques des ELF en présence ou en absence de la plaque de cuivre a donné des valeurs variant entre 90 et 65 pT.

Les embryons de poulet ont été exposés en continu pendant la vie embryonnaire (21 jours) aux rayonnements électromagnétiques émis par le téléphone cellulaire. Les œufs fécondés étaient placés à 4 cm en dessous de la source de rayonnements provenant du téléphone cellulaire. Ils étaient retournés chaque jour à la main pour assurer un état physiologique optimum des embryons.

Afin de déterminer l'action propre des ondes ELF émises par le téléphone, un treillis métallique de Cuivre, mis à la terre, de maille égale à 350 micromètres, permettant d'arrêter la majeure partie des micro-ondes et perméable au champ magnétique des ELF, a été placé entre le téléphone soit à 3cm sous le téléphone et à 1cm au dessus des œufs sans contact direct.

La mortalité embryonnaire a été évaluée par mirage des œufs tous les 2 jours chez les embryons âgés de 3 à 13 jours, puis à l'éclosion (21ème jour).

La mortalité spécifique (différence entre la mortalité des embryons exposés et des contrôles non exposés) est comprise entre 47% et 61% chez les embryons exposés à l'intégralité du spectre électromagnétique du téléphone cellulaire (micro-ondes + ELF). L'interposition de la grille métallique n'a pas modifié sensiblement la mortalité spécifique des embryons qui est restée comprise entre 50% et 59%.

Les souris irradiées, prépubères puisque âgées de 5 semaines, ont été exposées pendant 2 et 5 semaines aux champs électromagnétiques émis par le téléphone cellulaire, en présence ou en absence du dispositif de protection contre les micro-ondes, constitué par la grille métallique. Des prélèvements sanguins ont été effectués après 2 et 5 semaines d'exposition afin de mesurer le taux plasmatique des hormones de stress (adenocorticotropique hormone ou ACTH et corticostérone). Nous avons observé une diminution de 43% pour l'ACTH et de 42 % pour la corticostérone après 2 semaines d'exposition. Après 5 semaines d'exposition, une baisse de 44% pour l'ACTH et de 26 % pour la corticostérone ont été évaluées. L'exposition aux basses fréquences (ELF), après arrêt de la majeure partie des micro-ondes émises par le téléphone par la grille de cuivre, a provoqué une chute de 61% (ACTH) et 30 % (corticostérone) après 2 semaines d'exposition et une diminution de 49% (ACTH) et de 35 % (corticostérone) après 5 semaines d'exposition.

Un autre modèle de souris porteuses de tumeur de Lewis a été également analysé. Cette tumeur, un carcinome pulmonaire murin, provoque très facilement des métastases pulmonaires. Après 12 semaines d'exposition, les souris ont été inoculées avec des cellules tumorales et la tumeur s'est développée pendant 3 semaines. Le dosage de l'ACTH n'a révélé aucune différence entre les souris contrôles sans tumeur et les souris porteuses de tumeur. Par contre, les résultats ont montré une réduction des taux hormonaux chez les souris cancéreuses après 15 semaines d'exposition à l'intégralité du spectre électromagnétique émis par le téléphone avec une diminution moyenne de 55 % pour l'ACTH. Les souris protégées par la grille de Cuivre ont également montré une diminution moyenne de 55% d'ACTH. La présence de la tumeur a elle-même provoqué une chute de 40% de la corticostérone par rapport aux souris saines. Mais l'exposition à l'intégralité du spectre émis par le téléphone a accentué cette chute de 25% par rapport aux souris porteuses de tumeur non exposées. La présence de la grille métallique encore accentué cette chute et une diminution de corticostérone de 35 % a été constatée par rapport aux souris porteuses de tumeurs mais non exposées.

En conclusion, ces résultats, publiés dans les Proceedings du Congrès "Impact sur l'Homme des rayonnements ionisants et non ionisants", Brest, 23-24 Juin 2000, nous ont permis de démontrer qu'un modèle de type toxicologique (conditions extrêmes d'exposition permanente) pouvait mettre en évidence les cibles biologiques sensibles à de tels rayonnements. La mort des embryons de poulet irradiés et les taux plasmatiques des hormones de stress ACTH et corticostérone chez les souris saines ou porteuses de tumeur se sont révélés capables de mettre en évidence l'action biologique des ondes émises par le téléphone cellulaire. Un tel résultat positif est particulièrement important puisqu'il permet de valider le modèle utilisé. En effet, un résultat totalement négatif n'a de valeur que lorsque le modèle expérimental utilisé est validé par des résultats positifs. Sinon, il peut s'agir tout simplement d'un outil expérimental inadapté et d'une hypothèse de travail erronée.

Ce modèle expérimental permet aussi de déterminer quelles sont les ondes électromagnétiques actives. En effet, il nous a été ainsi possible d'analyser quelle catégorie d'onde est responsable des dommages biologiques observés. L'utilisation d'un procédé simple d'arrêt de la majeure partie des micro-ondes (0 à 2 V / m résiduels) n'a annulé ni la mortalité des embryons, ni la chute importante du taux plasmatique des hormones de stress, ACTH et corticostérone. Ces résultats doivent permettre d'orienter les recherches de physique dans une nouvelle direction plus efficace. En particulier, on peut en déduire que la vérification de la nocivité éventuelle des téléphones par le "Specific Absorption Rate" ou SAR est totalement insuffisante puisqu'elle ne tient compte que de la production d'énergie locale due aux micro-ondes.

Il existe donc un modèle expérimental simple qui pourra permettre de vérifier l'innocuité biologique des différents appareils émetteurs de champs électromagnétiques. Ce modèle nous a d'ailleurs déjà permis de mettre en évidence la nocivité des écrans de visualisation qui ont provoqué une mortalité des embryons de poulet d'environ 50% et un effet d'immunodépression sur la réponse immunitaire spécifique de la population des poulets irradiés ("Biological effects of continuous exposure of embryos and young chickens to electromagnetic fields emitted by video display units". B.J.Youbicier-Simo, F.Boudard, C.Cabaner, M.Bastide; Bioelectromagnetics, 1997, 18: 514-523)

128 - LA RÉPONSE IMMUNITAIRE DE L'ENFANT, GLOBALITÉ ET VACCINATIONS

Le système immunitaire intrigue toujours par sa complexité et ses particularités moléculaires et fonctionnelles; en effet, sa répartition dans tout l'organisme par le réseau lymphatique et les ganglions, sa présence matérialisée par divers organes aux fonctions

apparemment différentes (moelle, thymus, rate, foie, etc...), et surtout son rôle lié avant tout aux phénomènes de communication cellulaire en font un candidat rêvé pour illustrer le concept de globalité. En comparant la vision de ce système dans le concept mécaniste classique à celle liée à une autre structure de pensée, nous nous éloignerons de la vision des interactions molécules-récepteurs pour un autre modèle intégrant le système immunitaire dans la globalité de l'individu, dans l'interprétation significative de sa relation avec le monde extérieur.

1 Fonction du système immunitaire

La distinction entre "le soi" et "le différent de soi" est le principe de base de la réponse immunitaire. La *différence de soi* (désignée couramment par le terme "non soi" ce qui présuppose son identification) est identifiable par l'organisme qui déclenche les systèmes d'élimination de ce qui est *différent* : c'est la réaction anticorps. Le soi est figuré par des molécules de nature glycoprotéique exprimées sur la membrane de toutes les cellules de l'organisme désignées par "Complexe Majeur d'Histocompatibilité" ou CMH : en effet la diversité de ces molécules est telle d'un individu à l'autre qu'elles vont pouvoir caractériser l'individu et représenter le soi. Ces molécules appartiennent à la superfamille des immunoglobulines dans laquelle se trouvent aussi les molécules de reconnaissance du système immunitaire (récepteur de l'antigène des lymphocytes T, récepteur de l'antigène des lymphocytes B ou immunoglobulines). Le CMH possède une structure particulière ménageant une poche dans laquelle des peptides provenant de l'antigène étranger à l'organisme s'installent. L'ensemble CMH + peptide étranger se place à la surface de la cellule de présentation de l'antigène, prêt à être reconnu par les lymphocytes T au moyen du récepteur de l'antigène TCR. Il a été montré par analyse cristallographique que cette poche était en réalité toujours occupée: soit par des peptides du soi incapables de déclencher une réponse des lymphocytes T, soit par des peptides différents de soi (antigène), capables alors de déclencher l'activation des lymphocytes T. Vont alors se succéder, s'amplifier, se réguler toute une série de phénomènes biologiques faisant intervenir différentes cellules et molécules communicant entre elles afin d'aboutir à l'élimination de l'agresseur devenu antigène.

2 Particularités du système immunitaire de l'enfant

A sa naissance, le nouveau-né a déjà hérité des immunoglobulines de classe G de la mère grâce à la présence d'un récepteur particulier des IgG dont la structure est à l'image de la forme générale des molécules de présentation (type CMH classes I et II). Par ce moyen, le nouveau-né reçoit comme héritage non mendélien l'ensemble des IgG de la mère ainsi que son réseau idiotypique renfermant les images internes de l'antigène. Ces anticorps hérités de la mère ont une demi-vie de 21 jours qui vont permettre la protection du nouveau-né pendant environ 2 mois.

Le relais est pris normalement dès la naissance par la lactation qui semble avoir une importance capitale dans la maturation du système immunitaire de l'enfant. En effet, avec le lait maternel, l'enfant ingère des hormones de croissance, des molécules permettant la maturation des cellules souches hématopoïétiques donnant naissance aux monocytes-macrophages (M-CSF ou macrophage colony stimulating factor) etc...La colonisation bactérienne du tube digestif de l'enfant est dépendante de ce lait et va être constituée de bacilles gram négatif anaérobies. Si l'enfant ne reçoit pas le lait de la mère, à l'absence de ces éléments indispensables à la maturation du système immunitaire va s'ajouter l'installation d'une flore différente anormale (gram positifs aérobies), et la présence de différents antigènes qui risquent de n'être plus tolérés. On a constaté en particulier des risques de sensibilisation digestive débouchant sur des phénomènes d'allergie alimentaire et un risque relatif au diabète auto-immun significativement augmenté.

C'est pendant toute l'enfance qu'existe une hyperactivité thymique avec éducation des lymphocytes T CD4 et CD8 et sélection des populations immunologiquement compétentes ou élimination ou anergie des clones capables de reconnaître trop fortement le soi. Pendant les premiers mois de la vie du nouveau-né, toutes les fonctions immunitaires paraissent plus faibles mais normales au plan qualitatif. La seule différence marquante concerne un déséquilibre des T CD4 en faveur de la sous-population TH2 qui favorise la réponse humorale. L'insuffisance des TH1 rend la réponse cellulaire faible. De même, la réponse aux antigènes polysaccharidiques thymo-indépendants est inexistante.

3 Le système immunitaire dans la globalité de l'individu

Le terme de "globalité" ne peut être traduit par une somme d'interactions telles qu'elles sont décrites dans la notion classique de réponse immunitaire. Sa définition ne fait intervenir ni une réalité anatomique ni une localisation. La globalité est une propriété dynamique intrinsèque du vivant et ne peut être réduite à ses composants biologiques. Elle se situe au-dessus d'une interdépendance de tous les systèmes conduisant à une modification ou à une adaptation de l'ensemble du corps. L'organisme fait appel à tout mécanisme de régulation utilisable et mélange aussi bien le phénomène physique que la modification psychique. La globalité suppose une gestion générale des problèmes qui vont ensuite faire l'objet de régulations adaptées à chaque agression. Elle traduit les interactions dans le monde intérieur et avec le monde extérieur qui sont les caractéristiques du vivant. Il est certain que système immunitaire est un des outils qui permet à l'organisme de résister à certaines attaques. C'est un composant physiologique très perfectionné qui a assuré la pérennité des espèces au milieu des situations hostiles et des agressions de toutes sortes, la plus importante étant constituée par le parasitisme microbien, l'invasion par tous les organismes viraux, monocellulaires ou pluricellulaires se développant aux dépens d'un organisme vivant. Le vivant n'est pas une juxtaposition de systèmes mécaniques basée sur le dogme du tout moléculaire : l'organisme possède les particularités du vivant, sa capacité créatrice, son adaptabilité, sa faculté de s'intégrer à l'environnement et sa temporalité. Il semblerait que le résultat obtenu par le fonctionnement du système immunitaire constitue une fonction "globale" de l'individu. Mais pour cela, les outils conceptuels permettant cette approche manquent car rien n'est proposé pour assurer la communication entre le soma et la psyché qui apparaissent pourtant comme partie intégrante de la globalité.

1- Les signifiants corporels comme médiation entre le soma et la psyché

La seule médiation possible entre le soma et la psyché est proposée par A.Lagache (Lagache 1988, 1997a, 1997b) : nous lui devons la proposition d'un nouveau paradigme, le paradigme des signifiants corporels mettant en jeu la communication analogique, permettant des communications non symboliques au niveau corporel : "*le corps et l'esprit ne sont pas des objets, ni non plus des "boîtes" closes sur leur substance, mais des réseaux d'information vivants, organisés selon des lois régulières et intelligibles*". L'information va utiliser la présentation mimétique pour désigner son objet. Tout se passe sous la forme d'une communication purement sensible dont le support peut être supposé : le seul exemple de support que l'on puisse donner est celui apporté par les dilutions homéopathiques dont on sait qu'elles sont sensibles à des radiations électromagnétiques ou que leur effet est transféré par des appareils adaptés.

2- Le Soi Immunologique dans le paradigme des Signifiants Corporels

Le Soi et la globalité d'un organisme sont complètement liés : en effet, la globalité repose sur la notion de "soi", cette entité "globale" qui définit une structure vivante, avec une complexité qui va croître avec sa place dans l'échelle de l'évolution. On retrouvera les trois niveaux correspondants aux paradigmes indiqués précédemment : le niveau moléculaire avec sa complexité et ses systèmes de rétrocontrôles de type cybernétique; le niveau des informations biologiques, avec un transporteur que l'on peut suggérer de type

électromagnétique et représenté par les dilutions homéopathiques et le niveau psychique dans son ensemble.

3- Le récepteur des lymphocytes T: moyen d'identification sémantique du Soi

Dans la poche du CMH se trouve un peptide capable d'être reconnu par le récepteur d'un lymphocyte T. Soit ce dernier en lit la structure (mais dans ce cas, les recherches sont assez décevantes) ; soit il en fait une lecture sémantique et ce qui va déclencher la réponse est une *différence d'origine* entre le peptide (*étranger*) et le CMH (*soi*) : en effet, *la différence qui apparaît devient signifiante pour le système immunitaire*: "En fait, ce que nous désignons par information, -l'unité élémentaire d'information-, c'est une différence qui crée une différence" (Bateson). Lorsque le peptide antigénique appartient au soi (pas de différence), la réponse du lymphocyte T ne se déclenche pas (dans une réponse normale).

4 Les niveaux de communication dans le vivant : application au système immunitaire

Le niveau 1 est celui des interactions molécule-récepteur. Le niveau 2 correspond aux mécanismes de régulation cybernétique. Le niveau 3 nous fait déjà pénétrer dans le paradigme des signifiants à un niveau très fruste. En effet la "dynamique du vivant" permet la survie et la conservation des espèces, quelle que soit leur place dans l'évolution. Le niveau 4 nous fait basculer totalement dans la dynamique du vivant. La corrélation avec le phénomène immunologique est totale. Nous y trouvons d'abord le concept de l'effet rebond (ou "self-recovery") qui provoque dans un organisme une *récupération physiologique* au cours du temps. L'ormesis désignée aussi par loi d'Arndt-Schultz montre l'effet stimulant sur la croissance de l'organisme de doses plus faibles d'un toxique et son corollaire la loi d'identité moléculaire ou mithridatisation qui s'applique exactement à l'immunologie . Les niveaux 5, 6 et 7 nous font accéder directement à la médiation informationnelle puisqu'il ne font plus appel à une sollicitation moléculaire mais à une "information" représentée par une dilution "homéopathique" diluée et dynamisée, dépourvue de molécule. Le système immunitaire ne peut être assimilé à une mécanique protectrice : il est avant tout informationnel. Sa fonction sémantique liée à la présence des molécules de présentation constitue une interface entre les objets et la globalité.

5 Applications au concept de la vaccination

Le système immunitaire qui fonctionne dans le modèle simplifié de la loi d'identité (ce qui fait le mal guérit le mal) et qui adapte très précisément ses mécanismes de défense à l'agent pathogène DIFFÉRENT de lui risque de développer des réponses perverses lorsque les vaccinations sont réalisées avec des fragments de molécules identifiées comme spécifiques de l'agresseur: mais si la loi d'identité demande une RECONNAISSANCE d'éléments étrangers, les structures vaccinales proposées peuvent ne pas être suffisamment représentatives de l'agression et le système immunitaire sollicité peut déclencher des réponses perverses, auto-immunes ou allergiques. Le problème des nouvelles vaccinations est également soulevé : la tendance actuelle est à l'élaboration de nouveaux vaccins particulièrement sophistiqués, obtenus par génie génétique. Les nouvelles préparations vaccinales risquent de suivre les mêmes types de protocoles que les vaccins contre l'hépatite B et il est envisageable que de "perfectionnement" en "perfectionnement" des vaccins, le système immunitaire ne trouve plus son compte et que les effets indésirables se multiplient.

Le modèle de l'hépatite B a été particulièrement étudié, suite à une enquête réalisée dans le cadre d'un doctorat en Pharmacie d'un étudiant de l'Université de Montpellier I. Cette enquête a été adressée à des praticiens généralistes, allopathes, homéopathes, ostéopathes etc... On pouvait se demander si les effets indésirables obtenus avec les vaccins protégeant contre l'hépatite B étaient dus à certaines parentés entre antigènes viraux et antigènes de l'organisme (du soi) ou au mode de préparation particulier de

l'antigène vaccinant (cellules productrices) ou encore au fait que l'organisme receveur ne soit pas capable d'analyser suffisamment "l'étrangeté" du vaccin ce qui conduirait alors à des réactions de type auto-immun. La première approche vaccinale de Pasteur qui travaillait dans une identité véritable (le vaccin était l'agent pathogène lui-même, tué ou atténué) est ainsi trahie et le système immunitaire est peut-être capable de déclencher dans cette situation des réactions perverses.

131 - L'ALLERGIE : DU DEREGLEMENT IMMUNOLOGIQUE A LA PEUR D'UN DANGER IMAGINAIRE

L'allergie, un véritable problème de santé

L'allergie, qui, étymologiquement, est « une autre façon de réagir », est devenue un véritable problème de santé. Dans les pays industrialisés, un habitant sur trois présente des symptômes relevant de ce type de pathologie. Les pays à faible pouvoir économique ne sont cependant pas épargnés. Les quatre localisations les plus courantes sont le rhume des foins, l'asthme, l'allergie alimentaire et les eczémas. Cet ensemble de manifestations appartient essentiellement aux mécanismes d'hypersensibilité immédiate dont le syndrome le plus grave est le choc anaphylactique qui peut survenir aussi bien par sensibilisation alimentaire qu'aérienne. Toutefois, il existe aussi des eczémas par hypersensibilité retardée, mécanisme d'immunité cellulaire caractéristique.

L'asthme est en particulier la pathologie la plus spectaculaire et celle qui frappe le plus l'imagination. En effet, il se déclare chez des sujets de plus en plus jeunes et l'on considère qu'actuellement 7 à 9 % des enfants en sont atteints, ce qui représente une progression spectaculaire depuis ces dernières années. Dans le concept immunologique classique, les grands responsables sont les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux (Marone, 1998). Cette progression en nombre et en précocité et la difficulté (et l'absence ?) d'un vrai traitement allopathique curatif (et non palliatif) incitent à la réflexion. La thérapeutique homéopathique prend bien sûr la place qui lui revient en tant que traitement de l'individu et non de la pathologie allergique en général.

Nous proposons d'aborder ce problème de l'allergie en comparant l'analyse qui classiquement faite qui concerne un problème général de dysrégulation et celle que nous pouvons proposer avec une compréhension plus globale de l'individu.

Un déséquilibre de la régulation immunitaire

1: Déséquilibre Th1-Th2

Cette augmentation dramatique du nombre de sujets atteints et la gravité des manifestations inquiètent les responsables médicaux pour qui ce phénomène serait dû à un déséquilibre de la régulation immunitaire favorisant la biosynthèse d'immunoglobulines E. En effet, il n'est pas besoin de rappeler le mécanisme de l'hypersensibilité immédiate

qui repose sur les conséquences de la dégranulation des mastocytes (dans les tissus) et des granulocytes basophiles (dans le sang). Les IgE spécifiques d'un allergène, fixées aussitôt après leur synthèse sur les récepteurs de ces cellules, peuvent atteindre un certain seuil de saturation quand elles sont produites en grande quantité. Dès que l'allergène responsable est ré-introduit dans l'organisme, il va se fixer sur les sites anticorps des IgE ce qui va provoquer la dégranulation des mastocytes-basophiles et la libération de substances inflammatoires et vaso-dilatatrices. Dans l'asthme, les bronches, très sensibles à l'action des dérivés lipidiques membranaires néo-formés, vont se contracter entraînant une insuffisance respiratoire. Le phénomène de l'hypersensibilité immédiate, très complexe au plan mécanistique, fait appel à des dérivés lipidiques membranaires néo-formés, de nombreuses cytokines, de nombreux facteurs chimiotactiques dont l'éotaxine 1 (attraction des éosinophiles) et l'éotaxine 2 (et 3). Celle-ci est active sur les basophiles dont elle provoque la dégranulation quand elle est activée par l'interleukine 3 (Gutierrez-Ramos et coll., 1999). Il est évident que les thérapeutiques intervenant dans toutes ces régulations cybernétiques risquent d'être très déséquilibrantes et difficiles à mettre en œuvre. Ce sont pourtant les pistes actuelles qui sont suivies pour mettre au point de nouveaux traitements (Teran, 2000).

Cet ensemble complexe d'interactions est gouverné par l'équilibre entre deux sous-populations de lymphocytes T, de phénotype CD4 et dénommées Th1 et Th2. L'augmentation de pathologies atopiques pourrait s'expliquer par un déséquilibre entre l'action régulatrice de ces deux sous-populations en faveur d'une hyperactivité Th2 (Erb, 1999).

En effet, les lymphocytes CD4 -Th2 orientent la réponse immunitaire vers la défense humorale : le facteur de croissance de ces Th2 est l'interleukine 4, cytokine qui est en même temps celle qui va stimuler la commutation des immunoglobulines M en immunoglobulines E (IgE). Il faut rappeler que les IgE sont les responsables des phénomènes de dégranulation et de libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate. Cette « déviation » de type Th2 serait due à une absence de régulation par l'interféron gamma, lui-même produit par les lymphocytes CD4-Th1, responsables de la réponse cellulaire qui fait intervenir les cellules cytotoxiques. Il se trouve que les deux cytokines prédominantes, interleukine 4 (Th2) et interféron gamma (Th1) ont des fonctions de régulation mutuelle. Le déficit de l'une (interféron gamma) va provoquer l'augmentation de l'autre (IL-4) et réciproquement. L'explication immunologique de cette augmentation des phénomènes d'hypersensibilité immédiate peut alors être proposée. Elle nous paraît cependant très restrictive bien qu'elle laisse déjà entendre que l'absence de stimulation des Th1 soit liée à une absence de stimulation du système immunitaire par des pathologies infectieuses bactériennes pour la plupart, soigneusement éradiquées par des traitements antibiotiques précoces ou par les vaccinations. Or, le système immunitaire

ne trouve son équilibre que par la stimulation permanente de ses diverses fonctions puisqu'il est un enchevêtrement de boucles de régulations et de rétrocontrôles cybernétiques.

2 : Particularités de la régulation immunitaire chez le jeune enfant et perturbations iatrogènes

Le très jeune enfant possède naturellement une prédominance de la réponse Th2 (Adkins, 1999 ; Marshall-Clarke, 2000). Il est cependant, capable de répondre à des agressions qui demandent une réponse de type Th1 : cette réponse paraît faible mais elle est suffisamment efficace. Si une modification légère mais suffisante de l'équilibre Th1-Th2 se produit, l'orientation Th2 peut devenir vraiment prédominante et la production d'IL4 qui permet la commutation vers les IgE est majoritaire.

C'est ce qui se produit aussi lors de la thérapeutique par les gluco-corticoïdes. En effet, une thérapeutique à dose allopathique par les corticoïdes va induire la suppression de la production des corticoïdes endogènes avec une triple conséquence. 1-Un effet thérapeutique anti-inflammatoire puissant par action sur les macrophages et les granulocytes peut être observé. 2-Il existe un effet thérapeutique à action immuno-dépressive centrale puisque différentes cytokines dont l'interleukine 2 sont inhibées. 3- Enfin, il se produit un effet de suppression de la production des gluco-corticoïdes endogènes dont l'effet est beaucoup plus subtil que celui des molécules synthétiques. On sait maintenant que les molécules gluco-corticoïdes endogènes, par leur structure, leur taux et le moment de leur sécrétion, maintiennent une régulation homéostatique de la réponse immunitaire en jouant en particulier un rôle important dans la régulation Th1-Th2. Il a été montré que des taux élevés de glucocorticoïdes déplaçaient la balance Th1-Th2 vers les Th2 avec augmentation de l'IL-4 et IL-5 ; l'IL-4 oriente la commutation vers les IgE et l'IL-5 aurait un rôle favorisant la présentation des antigènes par les éosinophiles, facteurs qui vont augmenter la réponse atopique. (Wilckens et de Rijk, 1997 ; Godfrey et coll., 2000).

On voit que la thérapeutique très répandue utilisant la corticothérapie soit chez le jeune enfant, soit chez les sujets atopiques déjà sensibilisés ne peut que conduire à l'apparition ou à l'augmentation de la réaction atopique.

Facteur génétique ou bien transmission non mendélienne épigénétique ?

1: La transmission génétique

La prédisposition à l'atopie est bien connue et l'orientation des recherches actuelles va dans le sens d'une étude des facteurs génétiques transmissibles. Plusieurs gènes codant pour différentes molécules intervenant dans les manifestations atopiques ont été identifiés : gènes codant pour les cytokines de la commutation en IgE, pour la présentation d'antigènes orientant la réponse vers des IgE, pour des inhibiteurs

d'interféron (qui est lui-même inhibiteur d'IL-4, donc inhibiteur de la production d'IgE, ou pour divers facteurs de transcription de cytokines etc...) (Barnes et Marsh, 1998). Mais le nombre de facteurs en jeu et la complexité des systèmes de régulation ne clarifient pas la situation, même si des sensibilités particulières ou certains dysfonctionnements sont bien transmissibles.

2: La transmission épigénétique

A côté des facteurs génétiques, les facteurs environnementaux peuvent participer à la transmission du terrain.

En particulier, la maturation du système digestif par la nutrition par le lait maternel paraît fondamentale pour éviter les allergies digestives. Celles-ci deviennent dramatiques en ce qui concerne certains aliments (arachide, gluten, etc...). Il a été démontré que l'allaitement maternel au moins pendant les premiers mois de la vie, permettait d'assurer une bonne maturation du système immunitaire digestif (Mucosis Associated Lymphoid Tissues ou MALT) et le système immunitaire général (Kolb et Pozzilli, 1999). Ceci est obtenu par la présence d'hormone de croissance, de Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF), de Transforming Growth Factor Alpha (TGF- α), et par une colonisation bactérienne spécifique.

Il existe actuellement une théorie qui a permis de mettre au point une thérapeutique diététique très efficace dans les pathologies auto-immunes (Seignalet, 1992) qui peut contribuer à expliquer les allergies alimentaires à l'arachide, par exemple. En effet, pour Seignalet, les aliments sont tolérés dans le tube digestif par une histoire ancestrale de l'alimentation. Les « anciens aliments » non modifiés comme le riz, sont mieux tolérés. Ceux qui sont introduits récemment dans notre alimentation et que nos organismes n'ont pas « connu » dans leur histoire alimentaire peuvent être considérés comme agresseur par le MALT. Les molécules alimentaires sont alors « identifiées » comme antigènes et alors une réaction immunitaire peut s'établir. On comprend mieux les sensibilisations digestives à des produits tels que le gluten provenant de blés tellement modifiés au cours de l'histoire, d'arachide qui n'est pas un aliment de nos sociétés occidentales, etc...L'allergie au lait de vache qui renferme maintenant tant d'éléments nouveaux introduits dans l'alimentation des animaux y compris des antibiotiques ; et que dirons-nous des organismes génétiquement modifiés ?..

Il faut également souligner que l'allaitement maternel n'est pas exempt de molécules indésirables liées aussi à l'alimentation de la mère et que le traitement très fréquent des débuts de grossesse par les bêta-stimulants pourrait également dé-réguler les récepteurs bêta des embryons, prédisposant les enfants à des problèmes asthmatiques.

L'allergie dans la fonction du système immunitaire

Si nous réfléchissons à la fonction du système immunitaire, à côté des diverses dérégulations, des explications plus générales peuvent être proposées. Depuis plusieurs années, nous développons une théorie sur les capacités de l'organisme à traiter des informations corporelles (Bastide et Lagache, 1992, 1995, 1997 ; Bastide, 2000). La fonction du système immunitaire entre parfaitement dans ce cadre de pensée. La proposition actuelle de Paule Matzinger (1998, 2000) de considérer la réponse immunitaire comme la réponse à un « danger » rejoint notre approche.

Classiquement, notre système immunitaire fonctionne lorsque un élément du « non-soi » est introduit dans l'organisme : c'est le système classique de la discrimination « soi-non soi » . Nous savons que l'identification du soi est la première étape de l'éducation des lymphocytes T au niveau du thymus et que leur sélection tiendra compte de leur capacité à identifier le soi (représenté par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II). Lorsque l'agresseur est *différent* du soi, et que le lymphocyte T est capable de le reconnaître, l'activation de la cellule se produit et de là va découler tous les événements de la réponse immunitaire spécifique destinée à éliminer l'agresseur.

Comment analyser ce « sens du danger » ? L'organisme a construit patiemment sa connaissance des agresseurs potentiels au cours de l'évolution par la communication entre les êtres vivants (Bastide et Lagache 1995, 1997, Bastide 2000), par la mobilisation de divers composés produits même pour les plus petites agressions (protéines de stress ou HSP, polysaccharides bactériens,) etc...La réponse immunitaire se fera si ce type de signal est associé à l'introduction dans l'organisme de ce qui deviendra un « antigène ».

Prenons quelques exemples :

Les germes pathogènes (virus, bactéries, parasites) qui savent si bien se déguiser pour échapper à la défense immunitaire (Capron, 1995, Bastide et Lagache, 1997), attaquent directement l'organisme par leurs facteurs de virulence ; dès que l'attaque commence, l'organisme établit sa réponse immunitaire.

Toute introduction d'une molécule quelconque par effraction de l'organisme, va provoquer de petites lésions accompagnatrices qui vont aider à déclencher la réponse immunitaire « comme une réponse à une agression ».

Lorsque la molécule inerte (ou la poussière, ou le poil animal etc...) pénètre par les voies naturelles, il n'y a pas effraction à moins que ces éléments ne soient accompagnés par des éléments irritatifs (rôle de la pollution, des particules émises par les diesels etc..).

De la même façon, les aliments qui ne sont pas bien identifiés comme inoffensifs par une longue pratique alimentaire séculaire traversent notre organisme par le tube digestif et peuvent être identifiés comme un agresseur.

Toute substance, corps chimique, bactérie en contact avec la peau, ne cause aucune réaction à moins qu'un élément complémentaire ne fasse associer cet élément à un danger par l'organisme : soleil, irritation, effraction de la peau etc...

« L'allergique voit le danger où il n'est pas »

L'allergie est alors le résultat d'un ensemble de manifestations très variées qui vont des facteurs héréditaires à la modification iatrogène de la régulation immunitaire chez les enfants (par les cortico-stéroïdes). Les problèmes de dérégulation liés à l'absence de stimulation des CD4-Th1 par les pathologies infantiles classiques avortées ou disparues à cause des vaccinations s'ajoutent aux facteurs mécaniques d'irritation dus à la pollution dans l'asthme (ex : particules libérées dans l'atmosphère).

Mais pour l'organisme, il existe aussi une vraie « peur d'un danger » soit inconnu soit imaginaire (il faut rappeler combien l'allergie est liée à des problèmes psychologiques). La relation allergie-système nerveux central est toujours prédominante. Anatomiquement et physiologiquement, le système immunitaire et le système nerveux central sont reliés ; la neuro-immunorégulation est prouvée (Downing et Mitan, 2000) ; la nor-épinéphrine est un messenger cérébral pour le système immunitaire (Kohn et Sanders, 2000). Rappelons-nous l'histoire de la rose de Trousseau : atteint du rhume des foins, celui-ci entre dans une pièce où se trouve une magnifique rose ; aussitôt, pris de violents éternuements, Trousseau agresse ses étudiants qui lui montrent alors que la fleur est en cire. La participation psychique est fondamentale dans l'allergie : le malade doit identifier son agresseur pour surmonter ses crises et non se laisser dominer par la crainte de la crise qui amplifie automatiquement la pathologie. On sait bien que la programmation neuro-linguistique permet d'atténuer ou même de faire disparaître les symptômes comme dans une sorte de re-programmation. Nous sommes complètement dans le domaine de l'information.

La « désensibilisation » devient alors une ré-information sur la nature même de l'agresseur : l'organisme apprend à considérer l'allergène comme une substance inoffensive. Que la désensibilisation soit allopathique ou homéopathique, le problème de l'identification de l'agresseur est le même. La désensibilisation n'est efficace que dans une identité absolue entre l'allergène induisant la pathologie et l'allergène désensibilisant. Nous retrouvons la loi d'identité de l'isopathie. La nature même de l'allergène, inerte pour l'organisme, nous incite à penser que nous sommes *stricto sensu* dans une véritable ré-information sur une substance qui ne représente aucun danger pour l'organisme et que l'organisme apprend à tolérer à nouveau.

Par son traitement global et informationnel et à côté de la désensibilisation, l'homéopathie sera la thérapeutique de choix pour faire comprendre à l'organisme qu'il voit le danger où il n'est pas.

Références

- Adkins B., (1999), T-cell function in newborn mice and humans, *Imm.Today*, 20 : 335.
- Anderson C.A., Matzinger P., (2000), Danger : the view from the bottom of the cliff. *Immunology*, 12 : 231-238.
- Barnes C.B., Marsh D.G., (1998), The genetics and complexity of allergy and asthma, *Imm.Today*, 325-331.
- Bastide M, A.Lagache, (1992), The paradigm of Signifiers, Alpha Bleue Publishers, Paris.
- Bastide M, A.Lagache, C.Lemaire-Misonne, (1995), Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie, *Revue Intern. Systémique*, 9 : 237-249.
- Bastide M. Lagache A., (1997) Unité du savoir, pluralité des méthodes: une introduction à la compréhension de l'homéopathie, *Esculape*, N°9: 2-12.
- Bastide M., (2000), Immunologie et Globalité, *Esculape*, 21 : 19-33.
- Capron A.(1995) Le langage moléculaire des parasites, *Médecine/Sciences*, 11: 431-439.
- Downing J.E.G., Miyay J.A., (2000), Neural immunomodulation : emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Imm.Today*, 21 : 281-289.
- Erb K.J., (1999), Atopic disorders : a default pathway in the absence of infection ? *Imm.Today*, 20 : 317-321.
- Godfrey D.I., Purton J.F., Boyd R.L., Cole T.J., (2000), Stress-free T-cell development : glucocorticoids are not obligatory, *Imm.Today*, 21 : 606-611.
- Grewe M., Bruijnzeel-Koomen C., Schöpf E., Thepen T., Langeveld-Wildschut, Ruzicka T., Krutman J., (1998), A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis , *Imm.Today*, 19 : 359-361.
- Gutierrez-Ramos J.C., Lloyd C., Gonzalo J.A., (1999), Eotaxin : from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions, *Imm.Today*, 20 : 500-504.
- Kohn A.P., Sanders V.M., (2000), Norepinephrine : a messenger from the brain to the immune system. *Imm.Today*, 21 : 539-541.
- Kolb H.K., Pozzilli P., (1999), Cow's milk and type I diabetes : the gut immune system deserves attention. *Imm.Today*, 20 : 108-110.
- Marone G., (1998), Asthma : recent advances, *Imm..Today*, 19 : 5-9.
- Marshall-Clarke S., Reen D., Tasker L., Hassan J., (2000) , Neonatal immunity : how well has it grown up ? *Imm ;Today*, 21 : 35-40.

- Matzinger P., (1998), An innate sense of danger. *Immunology*, 10 : 399-415.
- Seignalet J., (1992), Diet, fasting and rheumatoid arthritis. *Lancet*, 339 : 68-69.
- Seignalet J., Pauthe C., Reynier J., Moens P., Simon L., (1989), Preliminary results of a wheat-free and milk-free diet in rheumatoid arthritis. *Presse Med.*, 18 : 1931-1932.
- Teran L.M., (2000), CCL chemokines and asthma, *Imm.Today*, 21 : 235-241.
- Wilckens T., de Rijk R., (1997), Glucocorticoids and immune function : unknown dimensions and new frontiers. *Imm.Today*, 18 : 418-423.

132 - L'HOMÉOPATHIE , UNE APPLICATION DES ECHANGES DANS LE VIVANT

« *C'est de l'activité permanente du corps qu'émerge son sens du monde* » (Francisco Varela)

L'homéopathie traite l'homme dans son ensemble et la loi de similitude ne prend son sens que dans la vision globale de l'organisme vivant. Ceci demande l'application d'une nouvelle logique : l'organisme est capable d'échanger ou de recevoir des informations auxquelles il donne un sens. Les communications et les échanges entre les organismes vivants deviennent une clef pour interpréter et analyser l'action de la thérapeutique homéopathique.

1. Les communications dans le vivant

« *Le premier axiome des systèmes vivants est leur impossibilité de ne pas communiquer. C'est si vrai pour le corps qu'on se demande comment on a pu le considérer comme un objet ...Il n'y a pas d'indifférence possible dans le rapport physiologique, sensible ou psychologique avec le monde* » (Lagache, 1988).

- Il y a les échanges moléculaires classiques et ceux appartenant aux régulations cybernétiques qui apparaissent déjà comme au seuil de l'informatif par l'apparition de "signaux" non médiatisés qui déclenchent des comportements différents. La cause et le fonctionnement sont pourtant toujours mécaniques. C'est par exemple l'inhibition de contact observée dans les cultures de cellules normales qui fait que le contact entre deux membranes de cellules voisines provoque l'arrêt de la multiplication donc de la division cellulaire. Le système est modifié par un événement intérieur qui lui sert de signal. Se retrouvent là tous les systèmes de régulation biologique et les signaux qui provoquent des trans-conformations de récepteurs entraînant des effets inverses et régulateurs. Les caractéristiques des systèmes cybernétiques comportent, à côté de la fonction signal, une contrainte mutuelle des parties qui fait fonctionner l'ensemble comme une totalité (par exemple, la croissance de la cellule) avec la présence d'une causalité rétroactive aboutissant à un effet action-réaction.

- Une autre communication entre les êtres vivants semble exister : tout organisme vivant est capable d'échanges porteurs de sens avec son environnement. S'ouvrent alors de nouvelles perspectives d'échanges. Ces derniers ont principalement comme finalité la survie de l'organisme, surtout chez les organismes inférieurs, rendant alors l'adaptation au milieu environnant beaucoup plus efficace. Cette adaptation concerne tout un ensemble de réactions et de manifestations biologiques qui nous ramènent au concept de globalité cher à

l'homéopathie. Si on s'en tenait là, le vivant ne serait qu'une auto-organisation . « *La structure en réseau du métabolisme , où tout s'enchaîne avec le voisin, manifeste peut-être un principe fondamental de la biologie* » (Chauvin, 1997). Vont alors s'organiser des sous-systèmes qui vont à leur tour interagir entre eux. Mais, « *ce que dit la biologie de tous les sous-systèmes dont elle dévoile les mécanismes ne dit pas le premier mot sur la manière dont les sous-systèmes s'intègrent à un ensemble qui seul m'intéresse, le corps du bien-être ou le corps de la maladie* »(Lagache, 1988). L'idée de globalité transcende la somme des interactions et des sous-systèmes.

Nous voilà donc dans une nouvelle perception des phénomènes qui ne peut apparemment pas se réduire à une explication mécaniste. Un autre modèle logique proposé par Lagache (Lagache, 1988, 1997 a , 1997 b) va nous permettre de concevoir les échanges dans le vivant en tant qu'échanges signifiants pour le corps. Cette nouvelle logique des échanges dans le vivant va trouver son application directe dans la thérapeutique homéopathique.

2. Les signifiants corporels comme médiation entre le soma et la psyché

Nous devons à A.Lagache le paradigme des signifiants corporels mettant en jeu la communication analogique, communication signifiante qui permet des communications non symboliques au niveau corporel: "*le corps et l'esprit ne sont pas des objets, ni non plus des "boîtes" closes sur leur substance, mais des réseaux d'information vivants, organisés selon des lois régulières et intelligibles*". (Lagache, 1988, 1997 a , 1997 b). Le corps dans son ensemble reçoit des « informations » qui vont infléchir son comportement biologique et psychique. L'esprit appartient à ce système et s'intègre à sa totalité. « *la valeur de l'information psychologique prend toute sa place dans la perspective systémique : la psyché est une information sur l'état central fluctuant(Vincent,1986) lui-même défini comme conjonction d'un système intérieur, du monde extérieur, et des rythmes temporels qui les font communiquer* ».(Lagache, 1988).

- Le premier véritable exemple de communication signifiante que l'on pourrait qualifier de « dynamique du vivant » est constitué par ce que l'on peut appeler la « fonction de copie » de l'environnement permettant de ruser avec lui. Prenons les virus, les structures les plus frustes à la limite de l'objet, parasites obligatoires puisque n'ayant aucun appareil de reproduction sinon l'ingénierie de la cellule parasitée qu'ils détournent à leur profit. Leur "ruse" leur permet de fabriquer, par exemple, des copies des molécules du système immunitaire soit pour échapper aux mécanismes immunologiques seuls capables de les détruire, soit pour assurer leur multiplication (Ahuja & coll., 1993; Alcamí & coll., 1991). Parmi les microorganismes les plus adaptés à ce mécanisme de "copie" se placent les parasites: "*La relation hôte-parasite, paradigme essentiel de la dépendance parasitaire, repose sur le dialogue permanent et raffiné au cours duquel s'expriment les stratégies de survie parasitaires et les mécanismes de défense de l'hôte*". (Capron, 1995). Dans ces parties de cache-cache, les gagnants sont bien souvent les parasites qui se sont approprié de nombreux signaux et messages de la communication cellulaire de l'hôte : cytokines, facteurs de croissance, neuropeptides produits par le parasite ou utilisés par eux.

Le darwinisme, par sa proposition des mutations faites au hasard et ensuite sélectionnées par la pression de l'environnement ne peut expliquer ces copies de l'environnement faites avec une telle exactitude. Combien de tentatives seraient nécessaires pour une telle perfection ? la probabilité d'obtenir la formation « au hasard » d'une enzyme capable d'assurer la reproduction « *d'un colibacille a été évaluée à 140.000,(1 à la puissance 40 000), la chance pour qu'une tornade soufflant à travers un tas de ferrailles construise un*

Boeing en état de marche » (Shapiro, 1986). L'évolution est plus subtile et il est logique de penser que cette dynamique du vivant va permettre des raccourcis dans l'adaptation aux meilleures méthodes de survie, la mutation/sélection darwinienne ne fonctionnant que dans le « perfectionnement » du mécanisme de l'évolution.

- L'analyse des effets de la dynamique du vivant mettant en jeu la communication signifiante comporte également l'étude du concept de l'hormesis désigné aussi sous le nom de loi d'Arndt-Schultz qui montre l'effet stimulant sur la croissance de l'organisme de doses sub-toxiques (Southam et Erlich, 1943), et son corollaire la loi d'identité moléculaire ou mithridatisation. Le vivant est capable *globalement* de s'organiser pour résister dès qu'il se trouve en présence d'un agresseur (chimique, viral, bactérien, parasitaire).

Sa défense la moins spécifique est une stimulation de sa croissance (hormesis). Le principe de l'hormesis est très simple puisque l'organisme va *choisir* dans sa panoplie de défense le système qui s'opposera à l'effet pathologique induit. Le phénomène existe chez tous les organismes quelle que soit leur place dans l'évolution (bactéries, plantes, champignons, insectes, parasites mono ou pluricellulaires, organismes différenciés etc...). Lorsqu'il s'agit de stress chimique ou physique, la défense s'organise au moyen de molécules de protection du type Heat Shock Proteins (HSP) ou protéines de stress, qui sont présentes dans tous les organismes depuis la bactérie jusqu'à l'homme (Jarquier-Sarlin & coll., 1994). Si l'agression est de type infectieux, on trouve chez tous les organismes inférieurs une gamme d'armes peptidiques synthétisées lors des agressions (Pattus, 1992).

Les insectes qui au plan de l'évolution constituent un monde à part ont à leur disposition un arsenal de défense phagocytaire. L'aspect humoral de leur défense est représenté par la présence de peptides à propriétés antibactériennes dont la libération augmente en présence des agresseurs (Therre, 1990; Lehrer & coll., 1999). Nous sommes toujours dans le même modèle agression-défense adaptée. Ces molécules inductibles, non spécifiques de la bactérie en cause, sont sécrétées lors de l'agression microbienne.

Nous sommes dans un cas typique d'hormesis: ceci va nous conduire directement à la loi d'identité qui est un corollaire de l'hormesis. En effet, il suffit de prétraiter un organisme avec une dose sub-létale d'un toxique donné et ensuite d'intoxiquer cet organisme avec le même toxique pour observer une protection vis à vis de ce toxique. L'hormesis nous apprend que l'agresseur déclenche toujours la réponse de défense *adaptée*. Lors de la deuxième introduction du toxique, celui-ci verra sa toxicité diminuée de façon proportionnelle à la quantité de molécules de défense synthétisées. Ce procédé a souvent été appliqué avec une idée d'immunité (et ensuite de "vaccination" puisque ce principe général est la base même de la réponse immunitaire), les plus célèbres utilisateurs étant Mithridate et Raspoutine. Mais ce processus étant lié à la libération de molécules de défense de type HSP n'est que momentanée: il n'y a pas de "mémoire" sinon de courte durée correspondant à la mécanique de sécrétion. Metalnikoff (1920) avait déjà observé que les chenilles de *Galleria mellonella* résistaient aux infections bactériennes quand elles étaient mises en contact au préalable avec de faibles quantités de bactéries. En effet, les défensines des insectes (Hoffman, 1992) n'étant pas spécifiques de l'agresseur, une action croisée peut être observée.

La loi d'identité moléculaire ne comporte ni mémoire, ni étroite spécificité. Ce phénomène est d'ailleurs responsable de toutes les formes dites de "résistance" (aux pesticides, aux insecticides, aux antibiotiques, aux antiparasitaires etc..) dans lesquelles l'organisme visé fait appel globalement à toutes les ressources de son génome pour trouver une parade, soit en amplifiant une synthèse d'une substance préexistante, soit en "réveillant" un gène non transcrit (Van den Bosche, 1994). Les vraies mutations sont très rares et

représentent l'adaptation complète. Il est vrai qu'ensuite, la pression de sélection va favoriser toutes les souches ayant trouvé la parade de résistance.

Lorsque le toxique est « externe », c'est à dire qu'il n'appartient pas à l'organisme parasité (par exemple un insecticide placé sur une plante), l'adaptation nécessite un certain temps de latence qui peut être relativement long. Mais lorsque la substance toxique est intégrée au génome de la plante parasitée comme dans le maïs transgénique porteur du gène de la toxine de *Bacillus thuringiensis*, on peut supposer que les « échanges » informationnels fonctionnent d'autant mieux qu'il existe une relation étroite entre le prédateur et « sa nourriture » par exemple. Il a été observé de façon surprenante que la pyrale, chenille prédatrice du maïs, résiste plus vite et mieux que prévu à la toxine de *Bacillus thuringiensis* dont le gène est introduit dans le génome du maïs. Cette nouvelle lecture des échanges dans le vivant devrait inciter à envisager différemment les organismes génétiquement modifiés, les phénomènes de résistance pouvant être largement amplifiés par les communications signifiantes.

3. La communication sensible

La communication cellulaire par les signifiants corporels interprétés globalement par l'organisme trouve sa justification expérimentale avec *la communication sensible* telle qu'elle peut être expérimentée au sens scientifique du terme par les hautes dilutions diluées et dynamisées utilisées dans la thérapeutique homéopathique. Le seul exemple de support permettant cette communication que l'on puisse proposer dans la limite de nos connaissances actuelles et parce qu'il est apporté par l'expérimentation scientifique est celui des dilutions homéopathiques. Les remèdes homéopathiques sont préparés par dilutions successives « dynamisées » (agitées verticalement et fortement à chaque dilution). Ces dilutions successives au dixième ou au centième parviennent très vite à une diminution telle de la concentration moléculaire que la onzième dilution centésimale (11 CH) ou la vingt deuxième dilution décimale (22 DH) ne renferme plus de molécules. Or elles sont encore actives comme l'expérimentation scientifique l'a montré (Bastide et coll., 1985, 1994 ; Taylor-Reilly, 1986 ; Endler et coll., 1994 ; Youbicier-Simo, 1993, 1996a, 1996b). Ces dilutions auraient le pouvoir de transmettre des informations biologiques au corps capable de les recevoir et de les traiter. « *Le rapport au corps du médicament n'a rien à voir avec celui qui organise la médecine allopathique ; le médicament n'a pas à se manifester comme objet mais à véhiculer une information* » (Lagache, 1988). Les informations reçues par le corps jouent alors le rôle de « signifiants biologiques », capables de provoquer des modifications physiologiques après traitement de l'information par l'organisme. Cette communication suit des règles très précises, différentes des échanges d'objets.

Ces « informations » biologiques ont un "sens" pour l'organisme qui va les interpréter, les traiter, les représenter. Le résultat le plus spectaculaire (et répétable) a été obtenu par le remplacement d'un organe d'éducation des lymphocytes B chez le poulet, la Bourse de Fabricius, par de hautes dilutions dynamisées de bursine (sous forme informationnelle) : les poulets « bursectomisés » pendant la vie foetale (3ème jour) et dont l'embryon avait été traité par les hautes dilutions de bursine (6e et 9e jour de la vie embryonnaire) présentent une réponse anticorps spécifique normale alors que les contrôles n'ayant reçu que de l'eau salée n'avaient pas de réponse anticorps (Youbicier-Simo & coll., 1993, 1996a, 1996b).

Ces modèles permettent aussi d'émettre l'hypothèse que l'information renfermée dans la dilution homéopathique dynamisée aurait un champ électromagnétique comme support. En effet il a été démontré que ces dilutions sont sensibles à des radiations électromagnétiques (Hadji & coll., 1992) ou que leur effet est transféré par des appareils

adaptés (Endler & coll., 1995, 1997). Pourquoi ne pas proposer que ces informations corporelles soient transmises par des radiations électromagnétiques de très faible intensité et de très basse fréquence émises de façon stable par les solvants aqueux dynamisés ?

4. L'homéopathie, une application des échanges dans le vivant.

Considérons *la loi de similitude*, principe de base de la thérapeutique homéopathique : la correspondance entre d'une part les symptômes observés par administration de dilutions homéopathiques d'un remède donné à un sujet sain et d'autre part les symptômes présentés par le malade permet la correction des symptômes du malade par administration de ce remède dilué et dynamisé. Mais qu'est-ce qu'un symptôme ? il correspond, chez le malade, à une *expression* de sa maladie ; une expression n'est rien d'autre que la réalisation de soi dans une forme donnée, sous le double auspice de la finalité et de la totalité, en fonction des données et de l'histoire (Lagache et Bastide, 1992, 1995, 1997, 1998, 2000). Cependant les circonstances pathologiques font que le symptôme est une expression qui n'aboutit pas à une résolution, une expression inachevée, bloquée.

Le symptôme devient alors pour le médecin une représentation corporelle de la maladie qui résulte de la conjonction de circonstances externes et internes : il devient une création signifiante de l'individu dans son ensemble, dans sa globalité, qui correspond à l'expression que le sujet donne à sa maladie. On retrouve la notion freudienne du symptôme comme tentative de guérison : le malade subit ses symptômes comme "imposés" , mais ils sont toujours une tentative active de solution.

On comprend alors pourquoi la thérapeutique homéopathique possède une telle puissance : par observation de l'expression de la maladie lue dans sa globalité, le thérapeute peut renvoyer à cet organisme malade *une image semblable* de cette expression grâce au remède dilué et dynamisé. Cette image semblable reproduit les symptômes observés chez un sujet sain ayant reçu ce remède sous forme informationnelle (pathogénésie). Cette image joue un rôle de ré-information sur la pathologie et l'organisme est alors capable de traiter lui-même ses symptômes par un effet qui pourrait être de type cathartique (Lagache, 1988, 1997a, 1997b; Bastide & coll., 1992, 1995).

Lors de la maladie aiguë, la thérapeutique allopathique permet d'alléger la charge pathologique (par exemple l'antibiothérapie) en attendant que le système naturel de défense non spécifique et spécifique fonctionne pour éliminer l'objet causal. Dans la maladie chronique, le problème est autre puisque la causalité initiale est soit inconnue (maladies auto-immunes, cancers, etc..) soit difficile à traiter. L'homéopathie ne se charge pas de traiter cette causalité: elle semble intervenir en médiatisant et en inversant le processus naturel pathologique, soit pour accélérer la guérison (maladie aiguë), soit tout simplement pour assurer le rétablissement de la santé par une atteinte directe du symptôme ; son action est totalement provoquée et artificielle. Ainsi le symptôme apparaît-il comme une sorte d'expression inachevée et quelque peu fourvoyée et la thérapeutique homéopathique, par la similitude, remet en train la capacité de changement, donc l'équilibre de santé (Lagache, 1988, 1997a, 1997b).

5. Conclusion

Cette réflexion sur les échanges dans le vivant nous a fait envisager de façon différente le comportement d'un organisme vivant dans une logique de la communication appliquée à la vie sensible du corps. Elle permet d'expliquer l'adaptabilité du vivant, sa précision dans l'évolution, sa capacité créatrice, sa faculté de s'intégrer à l'environnement et sa temporalité : *"on retrouve la pensée traditionnelle de nombreuses ethnies, de tant de cultures pour lesquelles il y avait des concordances entre tous les vivants, qui se communiquaient en quelque sorte des informations"*(Pelt, 1994). Nous avons pu voir, quel

que soit le niveau dans l'échelle de l'évolution, que tout organisme vivant est capable de communiquer et que cette communication aboutit à la création de sens. Cette nouvelle approche dans l'analyse de l'évolution, dans la création de nouveaux échanges et dans l'application thérapeutique place les organismes dans des relations nouvelles.

En particulier, l'être vivant peut entrer en résonance avec ceux des événements de l'environnement qui trouvent en lui un écho et qui ont un sens pour son organisme suivant le principe d'une mimesis entre formes sensibles. C'est le principe même de la loi de similitude qui caractérise l'homéopathie. Cette communication peut amener l'organisme à se modifier lui-même soit dans le sens même du message, ceci d'une manière passive (que l'on retrouve dans la pathogénésie), soit au contraire dans le sens d'une régulation différenciante lorsque l'effet mimétique a une valeur thérapeutique dans le contexte homéopathique. Certains objets pourront devenir le support d'une information dans le cadre de ces phénomènes comme le sont les remèdes dilués et dynamisés. « *En fait, l'information est dans le récepteur ; c'est le corps qui donne sens à l'information qu'il reçoit, il crée du sens en fonction de ce qu'il est, c'est à dire de son rapport au monde déterminé comme processus interne* » (Lagache, 1988).

Références:

- Ahuja SK, Murphy PM. Molecular piracy of mammalian interleukin 8 receptor type by Herpes virus Saimiri, *J.Biol.Chem.*, 268: 20691-20694, 1993.
- Alcami A., Smith G.L., a soluble receptor for interleukin 1 encoded by vaccinia virus: a novel mechanism of virus modulation of the host response to infection, *Cell*, 71: 153-167, 1991.
- Bastide M, A.Lagache, C.Lemaire-Misonne, "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.
- Bastide M, A.Lagache, The paradigm of Signifiers, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.
- Bastide M. Lagache A., Unité du savoir, pluralité des méthodes: une introduction à la compréhension de l'homéopathie, *Esculape*, N°9: 2-12, 1997.
- Bastide M., Doucet-Jaboeuf M., Daurat V, Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers, *Immunol. Today*, 6: 234-235, 1985.
- Bastide M., Immunological Examples on Ultra High dilution Research, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 27-33, 1994.
- Bastide M., Immunologie et Globalité, *Esculape*, 21 : 19-33, 2000.
- Bastide M., Lagache A. A new paradigm applied to high dilution effects on the living body. in: C Taddei and P Marotta eds: *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, 1998.
- Capron A. Le langage moléculaire des parasites, *Médecine/Sciences*, 11: 431-439, 1995.
- Chauvin R., Le Darwinisme ou la fin d'un mythe, Le Rocher Publisher, Paris, 1997.
- Endler P.C, Pongratz W., Kastberger G., Wiegant F.A.C., Schulte J., The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs, *J.Vet.Hum.Tox.*, 36 : 56-59, 1994.
- Endler P.C, Pongratz W., Smith C.W., Schulte J., Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology, *J.Vet.Hum.Tox.*, 37 : 259-260, 1995.
- Endler PC, Pongratz W., Smith C.W., Schulte J., Senekowitsch F., Citro M., Non molecular information transfer from thyroxine to frogs, in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 149-160, 1997.
- Hadji L, B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.

- Hoffman JA., Hetru C., Insect defensins: inducible antibacterial peptides, *Imm. Today*, 13: 411-415, 1992.
- Jacquier-Sarlin MR., Polla BS., Protéines de stress: soi, non-soi et réponse immune, *Médecine/Sciences*, 10: 31-41, 1994.
- Lagache A., *Echos du Sensible*. Alpha Bleue, Paris, 1988.
- Lagache A., "Notes on the conceptual basis of Science", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, pp265-279, 1997a.
- Lagache A., "What is Information", *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 279-292, 1997b.
- Lehrer RI., Ganz T., Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence, *Curr.Opinion Immunol.*, 11: 23-27, 1999.
- Pattus F., Les armes peptidiques de la défense antimicrobienne: un champ d'investigation en pleine expansion, *Médecine/Sciences*, 8: 420-422, 1992.
- Pelt J.M., Les solidarités dans la nature, *Bulletin de l'Ordre*, 342: 17-23, 1994.
- Metalnikoff S., "Immunité naturelle ou acquise des chenilles de *Galleria mellonella*", *C.R.Soc.Biol.*, 83, pp 278-280, 1920.
- Shapiro R., in Chauvin R., *Le Darwinisme ou la fin d'un mythe*, Le Rocher Publisher, Paris 287-288, 1997.
- Southam C.M., Erlich J., Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood decaying fungi in culture, *Phytopathol.*, 33 : 517-524, 1943.
- Taylor-Reilly D, Taylor MA., Mc Sharry C., Is homeopathy a placebo response ? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hayfever as model, *Lancet*, 8512: 881-885, 1986.
- Terre H., Immunologie des insectes, un monde à part, *Biofutur*, p.12, Mars 1990.
- Van den Bosche H, Marichak P., Odds F., Molecular mechanisms of drug resistance in fungi, *Trends in Microbiology*, 2: 393-400, 1994.
- Vincent J.D., *Biologie des passions*, Seuil Publisher, Paris, 1986.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. *J.Pineal Res.*, 21: 35-43, 1996a.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.* , 9: 43-51,1996b.
- Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens. *Int.J.Immunotherap*, 9: 169-180, 1993.

133 - L'HOMÉOPATHIE, UNE THÉRAPEUTIQUE A PART ENTIÈRE

L'Homéopathie, vieille de plus de 200 ans, soulève toujours passion et polémique. Inventée à la fin du XVIII^{ème} siècle par Hahnemann, elle prend ses racines dans la médecine d'Hippocrate. En effet, l'idée de soigner par un médicament provoquant des symptômes semblables à ceux présentés par le malade est contemporaine de l'idée de soigner par un effet contraire du remède. La deuxième manière de soigner, qui a donné naissance à « l'allopathie », est devenue la méthode thérapeutique moderne dominante. La thérapeutique d'Hahnemann, elle, progresse lentement mais concerne actuellement plus d'un Français sur trois. Les préparations homéopathiques ont le statut de « médicament » et un groupe de travail « Médicaments Homéopathiques » a été créé en 1998 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Des « Autorisations de Mise sur le Marché » de médicaments homéopathiques ont été

récemment accordées. Les médicaments homéopathiques sont officialisés également par la Communauté Européenne. Ils sont inscrits aux Pharmacopées Française et Européenne. En France, 1163 « spécialités à nom commun », médicaments unitaires (car ne renfermant qu'un seul produit) à usage homéopathique sont remboursés.

L'homéopathie est une thérapeutique caractérisée par trois principes :

- le principe de similitude : le choix du médicament se fera après l'analyse des symptômes développés par le malade. Il s'agit de symptômes et non de modifications biologiques (mises en évidence par des analyses biologiques). Le médecin va identifier les symptômes les plus caractéristiques, particuliers au malade, aussi bien physiques que psychiques, aussi bien locaux que généraux. Puis il va rechercher quel est le médicament qui, administré à un sujet sain, est capable de provoquer le plus de symptômes semblables à ceux qu'il observe chez le malade. Une erreur fréquente est de croire que les symptômes provoqués chez le sujet sain par le médicament sont obtenus par action de doses concentrées. A côté de ces signes toxiques, les symptômes sont obtenus majoritairement chez le sujet sain par administration du remède préparé selon la méthode « homéopathique », c'est à dire dilué et dynamisé : l'ensemble des symptômes ainsi observés se nomme une pathogénésie (ou « proving »).

-Le principe d'infinitésimalité : le médicament homéopathique est toujours préparé par des dilutions et dynamisations successives. Les dilutions sont au 1/10 (Décimales Hahnemanniennes ou DH), ou au 1/100 (Centésimales Hahnemanniennes ou CH) en flacons séparés. Cette méthode est inscrite à la Pharmacopée Française. Entre chaque dilution, le récipient à demi-plein est secoué verticalement de façon violente au moins une centaine de fois (dynamisation). Cette étape est obligatoire à chaque dilution. Les dilutions sont telles qu'une 12 CH (onze dilutions successives au 1/100) ne renferme plus de molécules mais conserve toujours une activité thérapeutique comme le montrent la pratique médicale et les expérimentations scientifiques publiées dans des revues spécialisées. C'est cette activité non moléculaire qui trouble le plus la communauté scientifique. En effet, plus le médicament a reçu de dilutions et dynamisations successives, plus son activité est puissante et profonde. On a même pu mettre en évidence des effets « dilution-dépendant » dans des modèles expérimentaux comparables aux effets dose-dépendant caractéristiques de la pharmacologie moléculaire classique.

- Le principe de totalité : la particularité de l'homéopathie réside aussi dans la façon de soigner le malade. Il ne s'agit pas de soigner tel ou tel organe, telle ou telle lésion. Cette thérapeutique aborde l'être vivant dans son ensemble. Les symptômes apparaissent alors comme reliés les uns aux autres dans une expression globale de la pathologie. L'homéopathie soigne le malade dans son originalité et dans sa totalité. De façon opposée, l'allopathie soigne une maladie qui, si elle est commune à plusieurs individus, sera traitée par les mêmes médicaments. Le médecin homéopathe prend en compte dans la même analyse des symptômes locaux et généraux, des modalités d'expression de douleur, des conditions d'aggravation ou d'amélioration, des symptômes psychiques etc.. Ce qui rend chaque malade unique et justiciable d'un médicament particulier et efficace à tous les niveaux.

L'homéopathie peut soigner aussi bien les maladies aiguës que les maladies chroniques. Les thérapeutes qui l'emploient appartiennent soit à des écoles unicistes (un seul médicament est administré par traitement) soit à des écoles pluralistes (plusieurs médicaments peuvent être donnés simultanément). Cependant, ils ont toujours la même vision globale du malade et observent la loi de similitude.

Très utilisée en France, en Allemagne et au Royaume Uni, l'homéopathie se développe actuellement dans tous les pays de la Communauté Européenne. Elle est très utilisée en Inde et au Pakistan, en Australie, en Argentine et au Brésil. Le continent Nord-Américain la redécouvre après qu'elle aie été très en vogue au début du XXème siècle. Relativement peu onéreuse, elle est un espoir pour les pays en voie de développement et plusieurs

organisations humanitaires la diffusent et l'enseignent en Afrique, à Madagascar et en Amérique du Sud et Amérique Centrale.

L'homéopathie intéresse la médecine vétérinaire qui l'applique soit en élevage biologique, soit en élevage raisonné. Ces techniques d'élevage prennent de plus en plus d'importance et représentent une alternative à l'élevage industriel actuellement assez critiqué. Elle est utilisée pour les élevages de rente (poulets, poules pondeuses, bovidés, porcs etc...). Les résultats obtenus sont une réponse aux détracteurs qui voient en l'homéopathie une thérapeutique non active se résumant à un effet placebo. Elle est également employée avec succès chez les animaux de compagnie.

Les recherches scientifiques actuelles s'orientent vers l'étude de son mécanisme d'action qui, sans aucun doute, ne peut pas être moléculaire étant donné l'activité des hautes dilutions supérieures à la 12 CH . La Direction Générale XII de la Commission Européenne qui couvre les secteurs de Science, Recherche et Développement a constitué en 1993 un Groupe de Recherche sur la Médecine Homéopathique. Après 4 ans de travaux, la conclusion fut que l'Homéopathie était une science pouvant susciter des recherches scientifiques. Ce groupe a également codifié les méthodologies applicables aux études cliniques afin d'améliorer le jugement d'efficacité de cette thérapeutique.

135 - AUDITION DE MADELEINE BASTIDE PAR LE GROUPE D'EXPERTS « SANTE ET TELEPHONES MOBILES » PRESIDE PAR D. SMIROU

1. Parmi les travaux expérimentaux récents concernant les effets biologiques des CEM-RF (protéines de choc thermique, mortalité des embryons de poulet, accroissement de l'ornithine décarboxylase...), quels sont ceux qui vous paraissent de bons témoins de possibles risques pour la santé des usagers des téléphones mobiles ?

Les protéines de choc thermique sont liées au stress, elles représentent un système de défense face à une agression. Ces molécules défensives sont simples. Nous avons également effectué des mesures sur les hormones de stress chez la souris.

Les conditions expérimentales de notre test sont particulières : pour raisons financières nous avons travaillé en appel, non en communication, avec un téléphone et une mobicarte, c'est-à-dire sans abonnement. La Faculté nous a procuré une ligne muette avec un numéro d'appel permanent et un système d'appel toutes les trois minutes. Nous nous sommes donc placés dans un cas extrême, en système d'exposition continue (appel sortant).(Notre téléphone appelait un Numéro avec sonnerie pendant 1 minute puis repos 2 minutes, au total 3 minutes , puis nouvel appel etc...).

Avant d'effectuer un test avec des téléphones, nous avons mené une expérience avec les ordinateurs. Sur les écrans de visualisation, nous avons constaté une modification du rapport CD5/CD20 (lymphocytes B immatures/lymphocytes B mûrs). Nous avons utilisé le modèle des poulets dont nous disposons en laboratoire. Au bout de trois semaines d'incubation, nous avons constaté une mortalité des œufs d'environ 40 %. Nous avons mis les survivants dans une cage devant un écran d'ordinateur, avec un voile noir. Nous avons ensuite procédé au dosage d'anticorps, de corticostérone et de mélatonine. Nous avons alors constaté un effondrement de la mélatonine et une diminution importante de la corticostérone comme des anticorps spécifiques.

Forts de cette expérience, nous avons ensuite gardé le même modèle avec évaluation de la seule mortalité des embryons pour le test avec les téléphones mobiles.

2. Comment faites-vous l'extrapolation de l'embryon de poulet à l'homme ? Quels sont les risques pour l'homme que prédiraient les résultats de vos travaux ? A votre

avis, votre travail pose-t-il le problème des émissions basse fréquence des téléphones mobiles ?

Tout d'abord, nous avons adopté une approche toxicologique, en effet intense, avec un système d'appel, ce qui n'est pas une condition classique puisque le téléphone est principalement utilisé pour la communication. Néanmoins, avant d'obtenir leur communication, les utilisateurs sont également en situation d'appel bien que pour une durée moindre que celle que nous avons retenue pour notre test.

Nous avons effectué un test de mutagenèse sur des bactéries (test d'AMES) qui s'est révélé négatif. Un test de mutagenèse positif sur la bactérie suggère une potentialité de mutagenèse chez l'homme. La mortalité des embryons observée dans nos expériences vient plutôt des altérations des séquences de développement de l'embryon. Par conséquent, l'embryon de poulet connaissant les mêmes séquences de développement que l'embryon humain, l'extrapolation est plus évidente que dans le cas de la bactérie. Le groupe de Jocelyne Léal à Madrid s'est intéressé à d'autres champs en électromagnétiques (champs pulsés de basse fréquence) effectuant des travaux sur 48 heures : ils ont décelé des anomalies (développement anormal, malformations...) sur les deux premiers jours. Pour notre test sur les embryons de poulet, nous n'avons pu analyser les anomalies du développement, pour des raisons financières bien que nous ayons conservé des séries d'embryons fixés au moment de leur mort dans du liquide de fixation pour détecter des anomalies, travail qui peut encore être réalisé. Nous avons donc juste fait de la phénoménologie en comptant les embryons morts. Je pense que leur mort est due à des anomalies de leur développement et à des modifications de leur structure.

L'approche toxicologique qui est la nôtre est comparable à celle utilisée dans l'étude des médicaments qui conduit à préconiser une utilisation raisonnée de médicaments ayant des effets toxiques. Dans le cas des téléphones mobiles, nous sommes à mon avis dans une situation de tératogenèse due à un développement anormal de l'embryon. Si, d'après nos résultats, le téléphone mobile est assimilé à un médicament tératogène – « médicament » plus que particulier puisque le téléphone mobile est utilisé par une grande proportion de la population -, il est déconseillé de le confier à des populations à risque ou à des enfants.

Q : Que nous apprennent ces résultats sur le niveau d'exposition ?

R : Il est difficile de répondre à cette question à partir de notre test qui s'est déroulé dans des conditions particulières en système d'appel vers une ligne extérieure sans communication. Il est nécessaire d'étudier ce qui se produit lors d'appels avec communication établie de courte et de longue durées.

Q : Peut-on dire par extrapolation que le risque envisageable pour une femme enceinte portant un téléphone mobile à la ceinture serait une mortalité embryonnaire ?

R : Notre recherche ne portait pas sur ce sujet mais, en tant que modèle expérimental, il permet d'ouvrir des pistes. En outre, j'ai été en contact avec des infirmières portant toujours leur téléphone mobile à la ceinture et qui ont été « victimes » d'avortements spontanés, des modifications cérébrales de l'embryon étant observables, ce qui pouvait représenter des cas particuliers.

Q : Votre modèle expérimental consiste en une multiplicité de séquences d'appel qui ne sont pas représentatives du fonctionnement normal d'un téléphone. Comment est-il possible d'extrapoler à partir d'une situation transitoire vers le problème général du téléphone ?

R : Il est nécessaire de procéder à des expérimentations complémentaires. Notre modèle peut être utilisé dans différents cas de figure. En ce qui concerne nos modalités opératoires, nous avons répété notre expérience plusieurs fois et nous obtenons toujours les mêmes résultats. Nous avons travaillé en parallèle avec un incubateur contenant les mêmes œufs que ceux placés dans la pièce : nous avons toujours obtenu le même taux de mortalité d'embryons exposés comparés aux témoins. L'augmentation de température due au fonctionnement du téléphone ne peut constituer un biais car la pièce que nous avons utilisée

était thermostatée avec quatre sondes placées autour et au milieu du plateau d'œufs et nous n'avons constaté aucune différence significative ($38 \pm 0,5$ °C).

Monsieur Bouillet de la Société Bouygues-Telecom a accepté de nous aider à répliquer ce travail avec la collaboration de Sup'Elec et avec deux équipes différentes: il s'agit du Laboratoire de Bioélectromagnétisme de Jocelyne Léal à Madrid et de l'INRA de Tours, spécialisé dans les oiseaux.

Q : Vous semblez attribuer les effets à la présence de champs magnétiques de très basse fréquence dans les téléphones. Pourriez-vous apporter des explications plus détaillées ?

R : Comme nous avons obtenu un effet de mortalité par les écrans d'ordinateurs, nous savions qu'il ne s'agissait pas de hautes fréquences (effet micro-ondes). Nous avons arrêté le passage des hautes fréquence émises par le téléphone en plaçant une grille de cuivre de maille de 350 micromètres de diamètre que nous avons reliée à la terre et placée au-dessus des œufs sans les toucher, et au dessus de laquelle nous avons placé le téléphone dans les mêmes conditions que précédemment. Nous avons obtenu la même mortalité que sans la plaque . Nous avons procédé à l'identique avec des souris et avons constaté les mêmes chutes de corticostérone et d'ACTH que nous avons remarquées sans la plaque.

Q : Avez-vous tenté une analyse sur des souris gestantes ?

R : Pas pour l'instant.

Q : Votre conclusion est-elle un risque possible de tératogénèse ?

R : En conclusion, je dirai que j'ai des résultats expérimentaux qui sont répétables prouvant des modifications importantes de la viabilité des embryons de poulets exposés. On ne peut pas dire que le téléphone mobile soit inoffensif. Les ordinateurs me paraissent toutefois plus dangereux que les téléphones cellulaires car les utilisateurs passent plusieurs heures devant leurs écrans et sont à proximité de l'écran entre 50 et 80 cm comme les œufs que nous avons exposés. Cependant, si le sujet passe plusieurs heures devant son ordinateur et avec son téléphone mobile en état de marche, il est possible que se produise un phénomène de synergie et d'aggravation.

137 - ETUDE EXPERIMENTALE DES EFFETS PATHOLOGIQUES PROVOQUES PAR LES CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES EMIS PAR LES ECRANS DE VISUALISATION ET LE TELEPHONE CELLULAIRE

Abstract: The effects of continuous exposure of embryos and young chickens to electromagnetic fields (EMFs) emitted by video display units (VDUs) were investigated, as well as potential interference from GSM cell phone radiation, either as a whole or filtered by a copper gauze, with embryonic development in chickens. Permanent exposure to EMFs radiated by VDU was accompanied by significantly increased fetal loss (47-68%) and markedly depressed levels of circulating specific antibodies (IgG), corticosterone and melatonin. Furthermore, our findings indicate that under chronic exposure conditions, GSM cell phone radiation was toxic for chicken embryos, stressful for healthy mice and synergistic with cancer to deplete stress hormones. The same pathologic results were observed after substantial reduction of MW involved in the cell phone radiation by copper gauze filtration.

Introduction

De nombreux travaux ont suggéré un lien possible entre l'exposition aux champs électromagnétiques non-ionisants et une augmentation des risques de santé. Ceci concerne aussi bien les micro-ondes (MW) émises par les téléphones cellulaires que les ondes de basse fréquence de type ELF émises soit par les écrans de visualisation soit par les

téléphones cellulaires. Par exemple des sensations de fatigue, de chaleur, de brûlure de peau, des maux de tête ont été rapportés (Mild et coll., 1998) par usage des téléphones cellulaires qui peuvent être liés à l'échauffement local du aux micro-ondes, alors que d'autres effets observés tels que des perturbations du sommeil (Mann et Röschke, 1996), une altération de l'activité cérébrale (Eulitz et coll., 1998; Freude et coll., 1998), des changements dans la perméabilité de la barrière méningée (Persson et coll., 1997), une augmentation de la pression sanguine (Braune et coll., 1998), l'induction de stress (Daniells et coll., 1998), des perturbations hormonales (Imaida et coll., 1998 ab ; Mann et coll., 1998), des effets carcinogènes (Repacholi et coll., 1997; Hardell et coll., 1999 ab). De même, une relation entre les expositions aux ELF avec augmentation des risques de santé ont été publiés dans des domaines tels que le cancer (Savitz et coll., 1990; Feytching et coll., 1995), les avortements (Weithermer and Leeper, 1989; Infante-Rivard, 1995) et le suicide ou la dépression (Poole et coll., 1993; Savitz et coll., 1994) ont attiré l'attention des scientifiques et de la population.

Différents modèles animaux ont permis de montrer que l'exposition aux ELF affecte le développement embryonnaire (Delgado et coll., 1982; Berman et coll., 1990; Martin, 1992; Ubeda et coll., 1983; 1994], le système immunitaire (Cadossi et coll., 1992; Walleczek, 1992] ou les fonctions neuro-immuno-endocriniennes (Oroza et al., 1987; Reiter, 1993].

Dans cette étude, nous avons analysé les effets des champs électromagnétiques (EM) produits globalement d'une part par un appareil TV, d'autre part par un ordinateur, sur la mortalité embryonnaire et les modifications neuro-immuno-endocriniennes de poulets.

Nous avons également analysé les effets des radiations EM émises par un téléphone cellulaire GSM en considérant d'abord les émissions EM dans leur ensemble et ensuite en éliminant la majeure partie des micro-ondes par un effet de filtration par un treillis de Cuivre. Cette deuxième analyse a porté sur la mortalité des embryons de poulet et sur les variations des hormones de stress (ACTH et corticostérone) soit de souris saines soit de souris porteuses de tumeur (Lewis Lung Carcinoma ou LLC1). Une analyse du développement accru de métastases a été également effectuée dans ce dernier modèle.

Dans tous les cas, nous nous sommes placés dans des conditions expérimentales comparables à celles d'une étude toxicologique en irradiant les embryons, les jeunes poulets ou les deux catégories de souris continuellement par l'appareil étudié. Ce protocole a été choisi afin de déterminer les fonctions les plus sensibles aux champs EM, ce qui permet ensuite de choisir des modèles expérimentaux adaptés aux déterminations faites dans un cadre d'utilisation plus proche de la réalité.

Nous avons pu démontrer que les modèles aviaire et murin utilisés étaient sensibles aux champs EM émis soit par les écrans de visualisation, soit par les téléphones cellulaires.

Méthodologie

Systemes d'exposition

Ecrans de visualisation

La source d'émission était soit un appareil de télévision (TV) (Thompson, D 55 cm, 55MxP83, 75 Watts/50 Hz) soit un micro-ordinateur (Goupil G5 286 10, 220 V, 50 Hz). Ces appareils sont de type tube cathodique et émettent un ensemble de radiations électromagnétiques qui comprend très peu de radiofréquences, d'infra-rouge, de micro-ondes, de rayons X, et majoritairement la lumière visible, des VLF et des ELF. Les appareils sont contrôlés pour les différentes radiations en particuliers les rayons X. Ce sont essentiellement les VLF et ELF qui semblent particulièrement présents (Tofani et d'Armored, 1991).

Téléphone cellulaire

La source d'émission était constituée par un téléphone GSM digital 900 MHz (SAGEM, France) émettant avec 2W de puissance maximale. Une série d'expériences a été réalisée avec un système mécanique d'appel/réception automatique. Le système mécanique était

placé à 1 m du téléphone dont la face était tournée vers les œufs. Un deuxième système entièrement automatisé mis au point par la suite a été également utilisé. Dans tous les cas, il s'agissait d'appels envoyés automatiquement toutes les 3 minutes.

Une grille métallique (Soulas & Cie, Montreuil Sous-Bois, France) avec mise à la terre de 0.47 m x 0.57 m et de maille de 350 µm de diamètre, interposée entre les œufs ou les souris et le téléphone nous a permis d'arrêter la majeure partie des micro-ondes tout en laissant passer la composante magnétique des ELF. Cette grille ne touchait pas les animaux mais était placée à 1 cm des œufs ou des souris.

Evaluation des émissions de micro-ondes et d' ELF

Les émissions ELF pendant le fonctionnement des écrans de visualisation étaient comprises entre 135 et 270 nT en face de l'appareil TV (expérience 1) et 140 et 660 nT sur le côté à de l'écran de l'ordinateur (expériences 2 et 3). Les œufs ou les jeunes poulets étaient situés entre 50 et 80 cm de l'écran. Les émissions VLF étaient négligeables (entre 2 et 13 nT) (Youbicier et coll., 1997).

La mesure des micro-ondes pendant l'émission du téléphone cellulaire a été réalisée à de nombreux points à environ 1 cm au-dessus de la surface des œufs et 4cm sous le téléphone. Les MW ont été évaluées par leur composante électrique avec une sonde PMM BA 05, Italie (mesures effectuées par la Société Montena, Rossens, Suisse et la Société Emitech, Vendargues, France) pour une fréquence de 900 MHz et sont répartis concentriquement par rapport à l'emplacement du téléphone ; le treillis de cuivre a en réduisant au 1/4 l'exposition des œufs.

Les champs magnétiques ELF ont été mesurés avec une sonde HP 8568 (Hewlett Packard, USA) (mesures effectuées par la Société Emitech, Vendargues, France) fréquence centrale 200 Hz; balayage en fréquence 0 Hz; bande d'analyse 10 Hz; filtre vidéo 3 Hz; vitesse de balayage 20 sec.). Ils ne sont pas arrêtés par le treillis de cuivre.

Matériel biologique

Œufs embryonnés et poulets

Les œufs de poulets embryonnés proviennent de la souche Kabir Blache strain (Couvain Cévennes Camargue, Lédénon, France). Les jeunes poulets utilisés dans les expériences réalisées avec les écrans de visualisation provenaient des poussins survivants irradiés pendant la vie embryonnaire.

Souris

Des souris C57BL/6 j RJ (Janvier, Le Genes-St-Isle, France) de 4 semaines ont été placées dans des cages dépourvues de métal (éclairage 12h/12h, température 22°C, nourriture et eau ad libitum).

Les souris destinées à la cancérisation ont reçu des cellules du carcinome pulmonaire de Lewis (LLC1) cultivées en milieu RPMI 1640 (Eurobio, Les Ulis, France) supplémenté par 10% de sérum de veau foetal (Gibco BRL, Germany), L-Glutamine-Penicilline-Streptomycine à 37°C en atmosphère humide à 5% de CO₂. Les cellules LLC1 ont été injectées dans le muscle de patte arrière droite au début de la 12^{ème} semaine d'irradiation.

Antigène utilisé

L'immunisation des jeunes poulets (expériences VDU) a été réalisée en injectant par voie sous-cutanée de la thyroglobuline porcine à raison de 125 mg/100 g de souris. La première immunisation a été réalisée dans l'adjuvant complet de Freund et les 2^{ème} et 3^{ème} injections dans l'adjuvant de Freund incomplet.

Dosages

Dosage des hormones chez le jeune poulet

La corticostérone plasmatique et la mélatonine ont été titrées respectivement par protein-binding competition et dosage radio-immunologique (Youbicier-Simo et coll., 1993, 1996a, 1996b, 1997).

Dosage des hormones de stress chez la souris

Les taux de corticostérone et ACTH plasmatiques ont été mesurés par dosage radio-immunologique (ICN Pharmaceutical Inc., Costa Mesa, CA, USA). Pour l'ACTH, les coefficients de variation intra et inter-essais allaient de 5% à 7,5% respectivement pour une sensibilité de 10 pg/ml, et pour la corticostérone de 7% pour une sensibilité de 25 ng/ml.

Dosage des anticorps chez les jeunes poulets

Le titre des anticorps de classe IgG anti-thyroglobuline porcine a été déterminé par technique immuno-enzymatique (ELISA) dans les sérums des poulets selon la méthode décrite par Youbicier-Simo et coll., 1993. Le titre des anticorps est défini comme l'inverse de la dilution du plasma ayant une absorbance égale à 1. Les résultats sont donnés sous forme du logarithme décimal du titre du sérum.

Analyse statistique

Les données (moyenne \pm s.e.m.) ont été analysées par le U-Test de Mann-Whitney.

Protocoles expérimentaux

Expérimentations analysant l'effet des écrans de visualisation (VDU) sur la mortalité embryonnaire et le comportement neuro-immuno-endocrinien de jeunes poulets. (Youbicier-Simo et coll., 1997).

-Expérience 1- Les œufs embryonnés ont été placés devant le poste TV allumé mais recouvert d'un écran noir pour éviter les rayons lumineux. Le lot "exposé" de 30 œufs placé entre 50 et 80 cm de l'écran dans la chambre d'incubation a été comparé à un lot témoin de 30 œufs placé devant le même poste éteint. Les œufs ont été irradiés continuellement jusqu'à l'éclosion. Les œufs ont été tournés manuellement et mirés pendant l'incubation afin de suivre la cinétique de mortalité des embryons (cette observation est impossible à partir du jour 13 de l'incubation jusqu'à l'éclosion en raison de l'opacité des œufs). Les jeunes poulets issus de ces groupes (contrôle et irradiés) ont été exposés dans les mêmes conditions que les œufs jusqu'à la fin de l'expérience. Ils ont été immunisés par la thyroglobuline porcine à l'âge de 21, 30 et 39 jours. Le sang était prélevé pour les dosages le jour précédant l'immunisation ainsi qu'au 47^{ème} jour, à la fin de l'expérience.

-Expérience 2- Cette expérience a été en tout point comparable à l'expérience 1 à trois modifications près : l'écran de visualisation appartenait à un ordinateur (voir § système d'exposition) ; les œufs étaient placés à la même distance mais sur le côté de l'appareil ; le sang des poulets a été prélevé aux mêmes jours sauf le dernier point qui correspond au jour 38 pour rester dans le pic élevé de réponse hormonale.

-Expérience 3-

Les deux expériences précédentes ayant permis d'observer une réponse significative de la mortalité des embryons exposés, une 3^{ème} expérience comportant des lots de 60 œufs contrôle et exposés a été réalisée afin de vérifier la valeur de cette observation. L'expérience ne s'est pas poursuivie avec les poussins éclos.

Expérimentations analysant l'effet des téléphones cellulaires sur la mortalité des embryons de poulet

Trois catégories de traitement des embryons ont été utilisées dans ces expériences : le groupe recevant la totalité des émissions du téléphone désigné par Téléphone ; le groupe recevant les émissions filtrées par le treillis de cuivre dont la maille est censée arrêter les micro-ondes en laissant passer les ELF est désigné par Téléphone+treillis ; le groupe

contrôle se développant sans le téléphone désigné par contrôle. N'ayant que deux pièces à incubation permettant de travailler en simultané, les expériences ont été menées par paires : contrôle vs Téléphone ou contrôle vs Téléphone+treillis. Les deux chambres ont auparavant été contrôlées pour vérifier que les conditions de développement étaient les mêmes.

-Expériences 1, 2 et 3 : contrôle vs Téléphone

Le protocole est le même que dans l'expérience 3 des VDU à savoir une exposition de 60 œufs embryonnés soumis aux émissions permanentes du téléphone en système d'appel mécanique toutes les minutes. Le téléphone était placé au centre de la plaque supportant les œufs à une hauteur de 10 cm soit à 5cm de la surface des œufs. Le protocole identique à l'expérience 3 des VDU a permis de dénombrer la cinétique de mortalité jusqu'au 13^{ème} jour ainsi que la mortalité totale à 21 jours. Trois expériences identiques ont été réalisées.

-Expériences 3 et 4 : contrôle vs Téléphone+treillis

Le protocole est identique aux trois expériences précédentes à la différence que une grille de cuivre de maille égale à 350 mm placée à 1cm au dessus des œufs sans les toucher était interposée entre les œufs et le téléphone situé à 5 cm au dessus.

Les conditions d'incubation et la lecture de la mortalité des embryons étaient les mêmes. Deux expériences identiques ont été réalisées.

Expérimentations analysant l'effet des téléphones cellulaires sur les souris saines ou porteuses de tumeur de Lewis.

Le but de ces expériences était de vérifier l'influence de l'exposition aux émissions du téléphone cellulaire sur les taux plasmatiques des hormones de stress des souris (ACTH et corticostérone), soit chez des souris saines soit chez des souris porteuses de la tumeur de Lewis (carcinome pulmonaire). Cette tumeur développant facilement des métastases, une recherche d'une influence éventuelle des rayonnements électromagnétiques du téléphone était également envisagée.

-Expérience 1 (souris tumorisées)

Soixante souris C57BL/6j RJ âgées de 4 semaines ont été randomisées en 4 groupes de 15 souris. Les souris ont été placées dans des cages dépourvues de toute partie métallique. Après une semaine de stabulation et dans des conditions de vie conforme à l'expérimentation sur souris, (voir § matériel biologique), les souris ont été soumises aux émissions produites par le téléphone placé à 4cm en dessous de la cage, en émission automatique permanente en appel toutes les minutes. L'irradiation a duré pendant 15 semaines, depuis l'âge de 5 semaines jusqu'à 20 semaines. Les cellules de la tumeur de Lewis LLC1 ont été injectées dans la patte arrière gauche des souris à l'âge de 17 semaines (12 semaines d'irradiation).

Quatre groupes de souris ont été étudiés : -le groupe contrôle non-irradié non-tumorisé placé en présence du téléphone éteint et recevant du sérum physiologique ; -le groupe tumeur non irradié placé en présence du téléphone éteint mais recevant la tumeur ; -le groupe Téléphone +tumeur recevant la tumeur et irradié par le téléphone ; -le groupe Téléphone+treillis+tumeur recevant la tumeur et protégé des MW du téléphone par le treillis de cuivre. Après 15 semaines d'irradiation (âge des souris 20 semaines), le sang des souris a été prélevé par prélèvement rétro-orbital entre 1000h et 1200h pour dosage des hormones de stress et les souris sacrifiées pour examen des tumeurs et métastases.

-Expérience 2 (souris saines puis tumorisées)

Le protocole est exactement le même que dans l'expérience précédente : cependant deux contrôles supplémentaires des variations éventuelles des hormones de stress chez les souris non encore tumorisées après 2 et 5 semaines d'exposition (souris âgées respectivement de 7 et 10 semaines) ont été réalisés afin d'évaluer l'impact de l'effet du téléphone sur des souris saines et après des expositions plus courtes. L'expérience s'est poursuivie comme précédemment par la tumorigénèse après 12 semaines d'irradiation (âge 17 semaines) et

évaluation des résultats après 15 semaines d'irradiation dont trois en présence de la tumeur (âge des souris 20 semaines).

Résultats

Expérimentations analysant l'effet des écrans de visualisation (VDU) sur la mortalité embryonnaire et le comportement neuro-immuno-endocrinien de jeunes poulets.

Evaluation de la mortalité des embryons effectuée au cours des expériences 1, 2 et 3.
Les résultats ont donné dans les groupes exposés respectivement 57 %, 47 % et 68 % de mortalité dans les groupes exposés et 27 %, 33 % et 10 % dans les groupes témoins pour les expériences 1, 2 et 3. Ces expériences ont été réalisées à des saisons différentes ce qui peut expliquer les variations observées chez les témoins. L'étude cinétique des mortalités a montré que la majeure partie des embryons meurent à la fin du développement embryonnaire chez les contrôles et pendant toute la vie fœtale pour les lots exposés.

Evaluation des réponses immunitaire et hormonales des jeunes poulets exposés.
Les jeunes poulets issus des embryons survivants et eux-mêmes irradiés ont été immunisés par un xéno-antigène (thyroglobuline porcine); ils ont ainsi développé une réponse humorale. Une réduction du titre de près de 50 % en fin d'immunisation chez les animaux exposés comparés aux contrôles a été constatée. Les hormones étudiées (corticostérone et mélatonine) montrent pour la première une chute supérieure à 50% au 38^{ème} jour (pic de régulation de la réponse humorale secondaire) chez les exposés et un effondrement de la mélatonine chez les exposés.

Expérimentations analysant l'effet des téléphones cellulaires sur la mortalité des embryons de poulet

Evaluation de la mortalité des embryons effectuée dans les expériences contrôle vs Téléphone

Les embryons exposés aux champs électromagnétiques émis par le téléphone cellulaire ont été sensibles aux rayonnements totaux (micro-ondes et ELF) désignés par téléphone (expériences 1, 2 et 3). Les taux de mortalité sont assez homogènes dans les trois expériences menées sur des groupes de 60 œufs soit respectivement 59%, 58% et 71% chez les groupes exposés et 12%, 11% et 11% pour les groupes contrôles avec une progression assez constante de la mortalité au cours du temps. La mortalité est contrôlée par mirage au cours de l'incubation des œufs et vérifiée et complétée au moment de l'éclosion. Il n'existe aucun biais de lecture dans ce modèle. La mortalité totale est en moyenne de 11 % d'embryons chez les contrôles dans les trois premières expériences et atteint en moyenne 64% chez les irradiés, ce qui correspond à une mortalité spécifique due aux champs EM d'environ 52%. La densité de mortalité embryonnaire est la plus forte au voisinage du téléphone et de son antenne.

Evaluation de la mortalité des embryons effectuée dans les expériences contrôle vs Téléphone +treillis

La grille de cuivre interposée entre le téléphone et les œufs n'a pas sensiblement modifié le résultat précédent. Avec des lots d'œufs apparemment plus fragiles puisque la mortalité spontanée s'est élevée à 25 % dans les deux expériences menées à la même période, la mortalité des lots exposés et protégés par la grille s'est élevée jusqu'à 75 % en moyenne (mortalité spécifique aux champs EM toujours de 54% en moyenne). La cinétique de mortalité des embryons au cours du temps est pratiquement toujours la même. La densité de mortalité embryonnaire est plus homogène qu'en absence du treillis de cuivre.

Expérimentations analysant l'effet des téléphones cellulaires sur les souris saines ou porteuses de tumeur de Lewis.

Les résultats obtenus avec les souris se divisent en deux approches : un premier travail a concerné des souris destinées à être cancérisées par la tumeur de Lewis (carcinome pulmonaire murin) qui métastase très facilement. L'irradiation de type "toxicologique" donc en continu a été réalisée pendant les 15 semaines qu'a duré l'expérimentation. Les résultats attendus ont été négatifs et aucune incidence vraiment significative de cette exposition en continu au téléphone n'a été observée sur les dimensions des tumeurs induites ou sur le nombre des métastases pulmonaires.

Par contre, les résultats obtenus sur la modification neuro-immuno-endocrinienne des poulets exposés aux écrans de visualisation (Youbicier-Simo et coll., 1997) nous avaient montré qu'une incidence de ce type pouvait se produire. Nous avons donc prélevé le sang des souris (15 souris par lot et par expérience) au moment du sacrifice avant l'anesthésie létale pour doser les hormones de stress (corticotérostérone et ACTH). Les résultats obtenus ont été répétables dans les deux expériences. Nous avons constaté une chute de la corticotérostérone due à la présence de la tumeur : contrôles : 282 ± 13 ng/ml et 234 ± 10 ng/ml ; souris avec tumeur : 234 ± 15 ng/ml ($p < 0,01$) et 223 ± 11 ng/ml ($p < 0,05$). La chute de corticotérostérone est encore accentuée par l'irradiation dans les lots « Téléphone+tumeur » : 107 ± 7 ng/ml ($p < 0,05$ vs lot tumeur) et 110 ± 10 ng/ml ($p < 0,05$ vs lot tumeur) ou irradiés en présence du treillis de cuivre dans les lots « Téléphone+treillis+tumeur » : 113 ± 9 ng/ml ($p < 0,05$ vs lot tumeur) et 95 ± 10 ng/ml ($p < 0,05$ vs lot tumeur). La tumeur n'a pas modifié le taux plasmatique d'ACTH alors que l'irradiation a, de la même façon que précédemment, provoqué une baisse importante de cette hormone dans le plasma des souris exposées dans les lots Téléphone+tumeur soit 58% et 47% dans les deux expériences sans treillis. La présence du treillis de cuivre n'a pas modifié les résultats puisque une chute de 58% et 49% a été respectivement obtenue dans les deux expériences.

Au cours de la deuxième expérience et avant la tumorigénèse qui survient à la 12^{ème} semaine d'irradiation, nous avons vérifié que le début de l'irradiation pouvait déjà avoir un effet sur les taux plasmatiques de corticotérostérone et d'ACTH des jeunes souris encore saines. Deux points de dosage ont été effectués, l'un après 2 semaines d'irradiation (souris âgées de 7 semaines), l'autre après 5 semaines (souris âgées de 10 semaines). Les résultats montrent une chute importante de 42% de corticotérostérone dès la 2^{ème} semaine avec la totalité de l'émission du téléphone (groupe téléphone) et de 30% avec le treillis de cuivre (groupe téléphone+treillis), avec une légère remontée (26 % de diminution) à la 5^{ème} semaine pour le groupe téléphone alors que le groupe avec le treillis de cuivre continue à baisser (35%). L'ACTH chute pratiquement de moitié (43% à 2 semaines) avec une baisse constante (44% à 5 semaines) pour l'émission complète du téléphone (groupe téléphone) alors que la grille de cuivre accentue encore la chute dans le groupe téléphone+treillis (61% et 49% respectivement pour 2 et 5 semaines d'exposition).

Conclusion

Les résultats obtenus avec les différents appareils et les différents modèles in vivo étudiés nous permettent de conclure que les rayonnements électromagnétiques émis par ces appareils sont toxiques. Les conditions expérimentales d'émission en continu que nous avons employées nous permettent de déterminer les cibles qui pourront servir à mettre en évidence un effet lié à une utilisation plus classique de ces appareils. Ils permettent de mettre en garde néanmoins contre une utilisation abusive et rapprochée des écrans d'ordinateurs et des téléphones cellulaires surtout au moment où ceux-ci recherchent le correspondant et déclenche la sonnerie, ce qui correspond à notre modèle.

Les phénomènes observés avec l'intégralité des rayonnements émis par les appareils ne préjugent pas de l'identification précise des fréquences responsables de ces effets. Nos

expériences ne nous permettent que d'identifier la catégorie fréquentielle (ELF-VLF pour les écrans de visualisation ; ELF- MW pour les téléphones cellulaires).

Cependant, l'utilisation du treillis de cuivre constitué de mailles de 350 mm de diamètre nous permet d'incriminer soit les micro-ondes résiduelles dont l'intensité maximale ne dépasse 3 à 4 V/m, soit la composante magnétique des ELF, soit l'association des deux types d'ondes.

Or les effets biologiques provoqués par l'exposition aux rayonnements émis par les écrans de visualisation nous font incriminer les ELF. Les mesures des ELF de fréquence 200 Hz émis par le téléphone cellulaire ont montré qu'ils disparaissaient assez rapidement quand on s'éloigne de quelques centimètres du téléphone. Nous pouvons alors proposer une autre hypothèse qui concerne l'implication des ELF de très basse fréquence (8 Hz) émises par le téléphone : elles interfèreraient soit avec les ELF endogènes de fréquence équivalente (par exemple ondes alpha du cerveau, etc...) soit avec les ELF de l'environnement (ondes de Schumann).(Sentman, 1985). D'autres mécanismes sont actuellement proposés en particulier celui de la résonance par coaction entre un champ statique tel celui du champ terrestre et celui émis par l'appareil électrique (Tenforde, 1993; Portier, 1998) produisant une résonance cyclotronique de l'ion, hypothèse proposée avec réticence par ces auteurs mais soutenue et argumentée dans de récents travaux (Albaret, 1999).

Ces résultats, publiés dans les Proceedings du Congrès "Impact sur l'Homme des rayonnements ionisants et non ionisants", Brest, 23-24 Juin 2000, nous ont permis de démontrer qu'un modèle de type toxicologique (conditions extrêmes d'exposition permanente) pouvait mettre en évidence les cibles biologiques sensibles à de tels rayonnements. Un tel résultat positif est particulièrement important puisqu'il permet de valider le modèle utilisé. En effet, un résultat totalement négatif n'a de valeur que lorsque le modèle expérimental utilisé est validé par des résultats positifs. Sinon, il peut s'agir tout simplement d'un outil expérimental inadapté et d'une hypothèse de travail erronée. Ces résultats doivent permettre d'orienter les recherches de physique dans une nouvelle direction plus efficace. En particulier, on peut en déduire que la vérification de la nocivité éventuelle des téléphones par le "Specific Absorption Rate" ou SAR est totalement insuffisante puisqu'elle ne tient compte que de l'échauffement local dû aux micro-ondes sans préjuger de l'effet des très basses fréquences.

Références

- Albaret J.C.,(1999), Champ électromagnétique en biologie, J.Bot.Soc.Bot. France, 12 :101-106.
- Bastide M., Youbicier-Simo B.J., Lebecq J.C., Giannis J., (2000), Etude toxicologique des rayonnements électromagnétiques émis par les écrans de visualisation (TV, Ordinateurs) et le téléphone cellulaire chez le poulet et la souris, Actes du Colloque Impact sur l'homme des rayonnements ionisants et non-ionisants, Brest, 24 Juin 2000, 181-194.
- Berman E., Chacon L., House D., Koch B.A., Koch W.E., Leal J., Lovtrup S., Mantiply E., Martin A.H., Martucci G.I., Mild K.H., Monahan J.C., Sandström M., Shamsaifar K., Tell R., Trillo M.A., Ubeda A., Wagner P., (1990), Development of chicken embryos in a pulsed magnetic field, Bioelectromagnetics 11, 169-187.
- Braune S., Wrocklage C., Raczek J., Gailus T., Lüking C.H. , (1998), Resting blood pressure increase during exposure to a radio-frequency electromagnetic field, The Lancet, 351, 1857-1858.
- Cadossi R., Barsani F., Cassarizza A., Zucchini P., Emilia G., Torelli G., Franceschi C., (1992), Lymphocytes and low-frequency electromagnetic fields, FASEB J, 6 , 2667-2674.
- Daniells C., Duce I., Thomas D., Sewell P., Tattersall J., Pomerai D., (1998): Transgenic nematodes as biomonitors of microwave-induced stress, Mutation Research, 399 , 55-64.

- Delgado J.M., Leal L., Monteagudo J.L., Garcia M.G., (1982), Embryological changes induced by weak, extremely low frequency electromagnetic fields, *J. Anat.*, 134, 533-551.
- Eulitz, C., Ullsperger P., Freude G., Elbert T., (1998), Mobile phones modulate response patterns of human brain activity, *Neuroreport*, 9, 3229-3232.
- Feychting M., Schulgen G., Olsen J.H., Ahlbom A., (1995), Magnetic fields and childhood cancer - a pooled analysis of two Scandinavian studies, *Eur. J. Cancer*, 31A , 2035-2039.
- Freude G., Ullsperger P., Eggert S., Rupe I., (1998), Effects of microwaves emitted by cellular phones on human slow brain potentials. *Bioelectromagnetics*, 19, 384-387.
- Hardell L., Nasman A., Pahlson A., Hallquist A., Mild K.H., (1999a), Use of cellular telephones and risk for brain tumours: a case-control study, *Int. J. Oncol.*, 15, 113-116.
- Imaida K., Taki M., Watanabe S., Kamimura Y., Ito T., Yamaguchi T., Ito N., Shirai T., (1998a), The 1.5 GHz electromagnetic near-field used for cellular phones does not promote rat liver carcinogenesis in a medium-term bioassay, *Jpn. J. Cancer Res.*, 89, 995-1002.
- Imaida K., Taki M., Yamaguchi T., Ito T., Watanabe S., Wake K., Aimoto A., Kamimura Y., Ito N., Shirai T. (1998b), Lack of promoting effects of the electromagnetic near-field used for cellular phones (929.2 MHz) on rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay, *Carcinogenesis*, 19, 311-314.
- Infante-Rivard C., (1995), Electromagnetic field exposure during pregnancy and childhood leukemia, *The Lancet*, 346, 177.
- Mann K. Röschke J. (1996), Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on human sleep, *Neuropsychobiology*, 33, 4-47.
- Mann R., Wagner P., Brunn G., Hassan F., Hiemke C., Röschke J., (1998), Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on the neuroendocrine system, *Neuroendocrinology*, 67, 139-144.
- Martin A.H., (1992), Development of chicken embryos following exposure to 60 Hz magnetic fields with different waveforms, *Bioelectromagnetics*, 13, 223-230.
- Mild K.H., Oftel G., Sandstrom M., (1998), Comparison of symptoms experienced by users of analog and digital mobile phones: a swedish-norwegian study, *National Institute of Working Life, Sweden*.
- Oroza M.A., Calcicedo L., Sanchez-Franco F., Rivas L., (1987), Hormonal, hematological and serum chemistry effects of weak pulsed electromagnetic fields on rats, *J. Bioelectr.*, 6, 139-151.
- Persson B.R.R., Salford L.G., Brun A., (1997), Blood-brain barrier permeability in rats exposed to electromagnetic fields used in wireless communication, *Wireless Networks*, 3, 455-461.
- Poole C., Kavet R., Funch D., Donelan K., Charry J., Dreyer N., (1993), Depressive symptoms and headaches in relation to proximity of residence to an alternating-current transmission line right-of-way, *Amer. J. Epidemiol.* 137, 318-330.
- Portier C., (1998), Assessment of Health effects from exposure to Power Line Frequency EMF, *NIEHS Working Group Report*, 508.
- Reiter R.J., (1993), Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin, *J. Cell. Biochem.*, 51, 394-403.
- Repacholi M.H., Basten A., Gebiski V., Noonan D., Finnie J., Harris A.W., (1997), Lymphomas in E α -pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields, *Radiat. Res.* 147, 631-640
- Savitz D.A., Boyle C.A., Holmgren P., (1994), Prevalence of depression among electrical workers, *Amer. J. Ind. Med.*, 25, 165-176.
- Savitz D.A., John E.M., Kleckner L.C., (1990), Magnetic field exposure appliances and childhood cancer, *Amer. J. Epidemiol.*, 191, 763-773.

- Stentman D.D., (1985), Schumann Resonances, In "CRC Handbook of Atmospheric Electrodynamics", H Volland Ed, CRC Press, Boca Raton.
- Tenforde T., (1993), Mécanismes d'interaction des CEM avec les systèmes biologiques, Actes du Colloque International sur CEM et Consommateurs organisé par EDF, 24 Juin 1993, Paris, 49-56.
- Tofani S., D'Armour G., (1991), Extremely-low-frequency and very-low-frequency magnetic fields emitted by video display units, *Bioelectromagnetics*, 12, 35-45.
- Ubeda A., Leal J., Trillo, M.A., Chacon L., Jimenez M.A., Delgado J.M.R., (1983), Pulse shape of magnetic fields influences chick embryogenesis, *J. Anat.*, 137, 513-536.
- Ubeda A., Trillo M.A., Chacon L., Blanco M.J., Leal J., (1994), Chick embryo development can be irreversibly altered by early exposure to weak extremely-low-frequency magnetic fields, *Bioelectromagnetics*, 15, 385-398.
- Walleczek J., (1992), Electromagnetic field effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling, *FASEB J.*, 6, 3177-3185.
- Wertheimer N., Leeper E.D., (1989), Fetal loss associated with two seasonal sources of electromagnetic field exposure, *Amer. J. Epidemiol.*, 129, 220-224.
- Youbicier-Simo B.J., Boudard F., Mekaouche M., Baylé J.D., Bastide M., (1996a), A role for bursa Fabricii and bursin in the pineal biosynthetic activity in the chicken, *J. Pineal Res.*, 21, 35-43.
- Youbicier-Simo B.J., Boudard F., Cabaner C., Bastide M. (1997). Biological effects of continuous exposure of embryos and young chickens to electromagnetic fields emitted by video display units, *Bioelectromagnetics*, 18, 514-523.
- Youbicier-Simo B.J., Boudard F., Mekaouche M., Bastide M., Baylé J.D., (1993), Effects of embryonic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune responses of chickens, *Int. J. Immunother.*, 9, 169-180.
- Youbicier-Simo B.J. Boudard F., Mekaouche M., Baylé J.D., Bastide M., (1996b), Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 9, 43-5

140 - O ESTADO DA ARTE DA PESQUISA HOMEOPÁTICA

La particularidad de la homeopatía es, ante todo, una adaptación de cada individuo en la que se considera su globalidad, teniendo en cuenta los síntomas físicos particulares y generales así como también los síntomas psíquicos. Ella no trata las enfermedades, ella trata a enfermos. La homeopatía cura al enfermo en el momento presente, pero sabe prevenir la evolución del sujeto en el tiempo, considerando también la relación de las enfermedades pasadas y el devenir del enfermo en el futuro. Hace falta pues de validar la homeopatía, considerada ella misma, en algunos sectores de la sociedad, como "fundada sobre una postura no científica y meramente comercial", para que ésta terapéutica tome el lugar que le corresponde dentro de las terapéuticas contemporáneas. La opinión de que no es una terapéutica científica, y que es meramente comercial, no tiene ningún fundamento real. Nuestro propósito será el siguiente: vamos primero a desarrollar un recuerdo breve de los principios de la terapéutica homeopática, después aportaremos pruebas científicas de la eficacia del método terapéutico y daremos algunas explicaciones e hipótesis sobre el mecanismo de la homeopatía.

Los tres principios que caracterizan la terapéutica homeopática son el principio de similitud, el principio de globalidad individualización del enfermo y el principio infinitesimal. Según el principio de similitud, el remedio administrado al enfermo está escogido por su capacidad de desarrollar en una persona sana en concentración ponderal (signos tóxicos) o bajo forma de diluciones hahnemannianas (patogenesia), síntomas parecidos (similitud) a los observados en el enfermo. Hay a veces confusión entre la similitud de los síntomas y los métodos que utilizan de diluciones infinitesimales de un producto responsable de la patología del individuo (causalidad mecánica). La similitud perderá entonces su definición auténtica y ella será entonces reemplazada por el principio de identidad, del que vamos a desarrollar más adelante. El principio infinitesimal está representado por la utilización de dosis infinitesimales del remedio preparado bajo la forma de diluciones seriadas a 1/10 o decimales Hahnemannianas (DH) o bien a 1/100 o Centésimas Hahnemannianas (CH). En cada dilución, la preparación está dinamizada por una fuerte agitación vertical de cada tubo. La crítica mayor de la homeopatía concierne precisamente al problema de las diluciones, ya que a partir de la IOCH (es decir, 10 elevado a menos 20) según la masa molecular del producto utilizado y en todos los casos a partir de las 12CH (es decir, 10 elevado a menos 24), las soluciones preparadas no contienen ninguna molécula del producto. En nuestra cultura molecularista, esta noción aparece como inaceptable.

El criterio de totalidad puede estar considerado en el momento en el que observamos la reacción del conjunto del organismo estudiado, lo que es lógico ya que nos referimos a un organismo vivo: es reduccionista de querer descomponer en varios elementos como un objeto, cosa que hace de forma diaria la biología clásica. Un organismo se puede descomponer en células y órganos; pierde entonces su funcionamiento general.

La investigación sobre la acción de las altas diluciones y en particular de los trabajos sobre homeopatía son muy diversas y muy numerosas, y son ya muchas las que han sido publicadas en revistas científicas internacionales. Vamos a analizar sucesivamente modelos experimentales de pura similitud que son los que corresponden perfectamente a los tres principios; después, los modelos de endo-isoterapia que utilizan altas diluciones de moléculas biológicas; después los modelos de isoterapia que utilizan altas diluciones de productos tóxicos capaces de prevenir la intoxicación de varios organismos vivos; y después modelos que suponen la utilización de muy bajas diluciones que no pueden ser una explicación de la homeopatía y que pertenecen más a la regulación cibernética como el efecto rebote en un fenómeno de acción-reacción. Los más interesantes son los modelos con altas diluciones dinamizadas porque están desprovistas de moléculas. Podemos resumir las particularidades observadas en los ensayos con esas diluciones: puede existir un efecto dilución

dependiente; observamos un efecto opuesto según el estado del sujeto (como en la ley de similitud); el efecto puede atravesar el vidrio o ser transmitido o suprimido por un campo electromagnético; el acción de soluciones monderaes puede ser modificada o suprimida en presencia de altas diluciones dinamizadas del mismo; puede existir en algunas situaciones un efecto del solvente diluido y dinamizado.

Es muy difícil de concebir a la homeopatía un mecanismo de acción molecular clásico debido a que los efectos biológicos repetibles han sido observados por acción de las altas diluciones desprovistas de moléculas. Nosotros estamos pues en la obligación de analizar las hipótesis que son propuestas. Vamos a analizar diferentes hipótesis en función de su capacidad a explicar las particularidades experimentales observadas : hipótesis cibernética, hipótesis del efecto rebote, hipótesis de la ley de Arndt-Schultz, la huella molecular electromagnética y otras teorías de física, la teoría informacional de los significantes corporales que supone que esta información específica tomara entonces el hecho de un verdadero objeto semántico capaz de informar al cuerpo como la información simbólica informa a la psique.

Las hipótesis deben tomar en cuenta la similitud, la utilización de soluciones altamente diluidas y dinamizadas y en fin, la individualización dentro de la globalización. No se trata de un cuerpo reducido al estado de objeto de la ciencia mecanicista, pero sí de propiedades del ser vivo, de su originalidad y de su evolución en el curso del tiempo.

145 - POUR UNE DEFINITION DU CONCEPT HOMEOPATHIQUE ET SON APPLICATION A LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

L'homéopathie, thérapeutique très connue et très répandue dans le monde entier, repose sur trois principes fondamentaux proposés par Hahnemann à la suite de ses observations : le principe de similitude, le principe de totalité et le principe d'utilisation de remèdes à doses "infinitésimales", remèdes fortement dilués et "dynamisés" par agitation forte, désignés sous le nom de remèdes homéopathiques.

Les études sur les effets de tels médicaments fortement dilués sont totalement liées à l'utilisation de ces préparations en Homéopathie. Sans un tel exemple, aucun scientifique n'aurait pu imaginer travailler sur des modèles expérimentaux utilisant des solutions tellement diluées qu'elles ne contiennent théoriquement aucune molécule. Cependant, de telles dilutions préparées selon la méthode homéopathique et dans le champ de cette thérapeutique sont utilisées avec succès même quand leur molarité est inférieure à la limite donnée par le nombre d'Avogadro : ceci signifie alors qu'elles ne renferment plus de molécules. Ce type d'observation est d'ailleurs rejeté par la communauté scientifique qui considère cet effet comme une erreur scientifique (La Recherche, 1998). Il est vrai qu'actuellement, personne ne peut encore expliquer comment et pourquoi ces hautes dilutions ont un effet thérapeutique et plusieurs hypothèses ont été proposées.

Cependant les expérimentations étudiant ce phénomène ont été réalisées par divers chercheurs dans le but, pour la plupart d'entre eux, de valider les effets de l'Homéopathie. Nous n'allons pas donner une analyse exhaustive de tous les travaux publiés qui sont analysés d'une part par P.Fisher et M.Van Wassenhoven pour la recherche clinique, et d'autre part par L.Bonamin et B.Poitevin pour la recherche fondamentale. Les modèles cliniques semblent mieux appliquer les principes homéopathiques; on constate cependant un emprunt des règles allopathiques dans le cas des essais cliniques en homéopathie, supposant par là que les principes sont les mêmes. Quant aux modèles de recherche fondamentale, ils semblent très diversifiés et souvent très éloignés de la pensée homéopathique. Il est nécessaire de les clarifier et de vérifier leur adéquation aux principes homéopathiques qui doivent servir de système de référence dans une telle recherche.

Nous allons d'abord rappeler ces principes. Nous analyserons ensuite rapidement les règles de la recherche scientifique auxquelles n'échapperont pas les modèles utilisés. Nous classerons ensuite rapidement les modèles expérimentaux utilisés afin de faire émerger les concepts sous-jacents ayant permis leur réalisation. Nous montrerons ensuite les particularités observées dans les études sur l'action des hautes dilutions non moléculaires et nous présenterons et discuterons les différentes hypothèses proposées qui peuvent aider ou non à l'explication de l'Homéopathie.

Les Principes de l'Homéopathie

Le *principe de similitude*, caractéristique essentielle de l'Homéopathie, peut se définir ainsi : "toute substance capable de provoquer à dose pondérale ou en dilution infinitésimale un ensemble de symptômes chez un sujet sain est capable d'éliminer ces symptômes lorsqu'ils sont présents chez le malade". Les symptômes identifiés par le médecin homéopathe étant exprimés aussi bien au niveau physique que mental, le deuxième principe de l'Homéopathie est le *principe de totalité*. Quant au *principe d'utilisation de doses infinitésimales*, il repose sur les observations d'Hahnemann : les remèdes choisis selon la loi de similitude sont plus puissants quand ils sont fortement dilués et agités à chaque dilution ("dynamisation ou succussion"). Cette dilution-dynamisation augmente l'efficacité du remède qui agit même lorsqu'il n'y a plus de molécules en solution (dilutions au delà de 10^{-23}); la loi d'Avogadro-Ampère dénombre les molécules dans une molécule-gramme et donne le chiffre de 10^{23} molécules; ceci nous permet de dire que, pour une molécule de masse moléculaire égale à 1000 daltons, la dilution homéopathique égale à une 10 CH (dix dilutions au 1/100) ne renferme plus de molécule.

Il faudra donc que les modèles de recherche démontrent la validité des trois principes énoncés pour affirmer la réalité scientifique de l'Homéopathie.

Le principe de similitude qui est à la base même de l'homéopathie n'existe que par l'analyse des *symptômes*, soit chez le malade (pathologie), soit chez le sujet sain recevant le remède à doses pondérales ou infinitésimales (pathogénésie). Le symptôme devient donc l'élément fondamental à définir. C'est alors que commencent les différences qui séparent l'homéopathie du système de prescription classique désigné par Hahnemann (§66 & 67, 1824) par le terme allopathique et/ou antipathique (remèdes provoquant des symptômes différents ou "allo" et opposés ou "anti"). Dans le cas de la thérapeutique classique, les symptômes retenus par le médecin sont ceux qui sont caractéristiques de la maladie (*pathognomoniques*) et qui servent à faire le diagnostic de la maladie donc de la causalité des symptômes. La thérapeutique est alors établie selon l'activité des médicaments sur la pathologie elle-même. La réaction individuelle du malade n'est pas prise en compte, ni les modalités des manifestations symptomatiques. Le diagnostic de la maladie est indispensable au choix thérapeutique et les symptômes généraux sont "neutralisés" par des actions antagonistes (fièvre par antipyrétiques, douleurs par antalgiques, etc..).

L'interprétation des symptômes en homéopathie est tout autre. Pour le médecin homéopathe, l'observation du malade et l'analyse de tous les symptômes caractéristiques du sujet lui-même (*idiosyncrasiques*) sont nécessaires au choix du remède (Hahnemann, § 121 & 122, 1824) sans référence à la maladie elle-même. Les symptômes analysés ne servent donc plus à réaliser le diagnostic de la maladie mais à caractériser le mode réactionnel de l'individu malade (Fisher, 1998). Les symptômes ne servent donc pas à une recherche de causalité de la pathologie ; ils sont plutôt envisagés comme la traduction, par le corps du malade, d'une situation pathologique impossible à traiter qu'il exprime par diverses manifestations à tous les niveaux, physique et psychique. Il devient alors évident que la totalité de l'organisme est concernée. Nous devons en outre faire une discrimination entre les symptômes et les modifications biologiques. En effet, l'existence des maladies inapparentes dont la découverte valut le Prix Nobel à Charles Nicolle en 1923 nous montre

que des modifications biologiques se produisent dans l'organisme sans manifestations symptomatiques, ce qui rend bien les maladies "*inapparentes*". Ceci nous conduit à identifier la modification biologique (apparition d'anticorps, paramètres biochimiques ou cellulaires, etc..) comme une modification de fonction "mécanique" qui existe toujours en cas d'agression alors que les symptômes correspondent à l'expression de l'organisme en souffrance qui ne trouve pas de solution à son problème et exprime cette inadéquation. L'exemple le plus simple peut être donné par les maladies inapparentes infectieuses du type rubéole ou toxoplasmose dont les symptômes sont exprimés seulement chez les sujets immunodéprimés qui expriment alors leur pathologie par des symptômes (fièvre, éruption, etc..). Les "séro-conversions" de diverses pathologies qui seules permettent un diagnostic précoce (SIDA, par exemple) montrent bien que pendant une certaine période, l'organisme peu infecté est arrivé à régler son problème pathologique sans symptômes ; dans ce dernier type de pathologie, ces derniers vont apparaître plus tard quand l'organisme débordé ne peut plus gérer son déséquilibre. Cette distinction entre symptômes et modifications biologiques est importante car ces deux éléments, bien que corrélés dans certaines circonstances, ne sont pas forcément liés et ne fonctionnent pas au même niveau. Mais les modèles expérimentaux les ont fréquemment mêlés, ajoutant à la confusion de l'interprétation des résultats se référant à l'Homéopathie.

Rappel des règles de la recherche scientifique

La recherche scientifique dans le domaine de l'Homéopathie doit suivre les règles classiques de l'investigation expérimentale. Partant d'observations, une théorie bâtie sur ces observations doit être établie ainsi qu'une hypothèse de travail. Puis, des modèles expérimentaux doivent être créés pour vérifier l'hypothèse. Les modèles expérimentaux vont permettre de valider ou d'invalider la théorie. Naturellement, les évaluations des résultats sont dépendantes de l'existence de technologies adaptées. Par exemple, avant l'existence du compteur Geiger-Müller, la radioactivité ne pouvait être quantifiée. Quand les mesures sont possibles, des statistiques adaptées valident les résultats. Puis, les résultats observés doivent être répétables (par la même équipe de recherche) et reproductibles par d'autres. Cependant, répétabilité et reproductibilité dépendent du degré d'isolement du modèle ; plus le modèle dépend de son environnement, plus il est variable, et plus il est difficile de le répéter et de le reproduire. Les modèles physico-chimiques semblent très isolés et sont facilement reproductibles. Mais les effets observés chez les êtres vivants interfèrent avec de nombreux paramètres parfois non maîtrisables : la temporalité est la plus connue puisqu'elle est représentée en partie par la chronobiologie. Pour éviter ces désagréments, les biologistes préfèrent utiliser des modèles "*in vitro*" pour essayer de contrôler au maximum tous les paramètres. Il faut souligner que les trois principes de l'homéopathie (similitude, totalité, doses infinitésimales de remèdes) nécessitent plutôt des modèles *in vivo* ou *ex vivo* avec les difficultés de reproductibilité citées plus haut. D'autre part, il n'existe aucune technologie reconnue capable de contrôler les caractéristiques physiques des hautes dilutions homéopathiques.

Or, comme nous l'avons indiqué (Bastide, 2002), actuellement, l'Homéopathie est considérée comme une thérapeutique empirique. Cette construction phénoménologique n'est pas toujours adoptée par la communauté scientifique moderne, victime d'un certain dogmatisme mécaniste. Une pharmacologie non-moléculaire semble représenter un handicap conceptuel. Pourtant, les effets pharmacologiques des rayonnements ionisants sont depuis longtemps acceptés. La représentation de l'invisible (il n'y a plus « rien » dans les dilutions au delà de la 11CH...) est toujours difficile surtout si elle n'est pas soutenue par des données expérimentales nombreuses et variées. Les scientifiques préfèrent une approche plus constructive que la théorie phénoménologique de Hahnemann (Chibeni, 2001). L'établissement de théories et d'hypothèses étayées par des démonstrations expérimentales de vérification fait actuellement défaut à l'homéopathie qui a pu ainsi être

traitée de « scientisme orthodoxe à œillères" (La Recherche : Editorial, 1998). Nous sommes donc confrontés à l'exercice périlleux qui consiste à démontrer scientifiquement la valeur de l'homéopathie sans théorie, sans outils expérimentaux spécifiquement adaptés et avec une utilisation traditionnelle exclusive dans le vivant.

Rappel rapide des différents modèles expérimentaux publiés

De très nombreux articles ont été publiés en recherche fondamentale comme le montre les diverses revues publiées (Tisseyre, 1996 ; COST B4 report, 1999; Halm, 2001). Divers modèles ont été utilisés ; nous donnons seulement dans une classification simplifiée un exemple de la variété de ces expérimentations. Une revue détaillée est donnée plus loin par L.Bonamin et B.Poitevin.

Très rares sont les modèles expérimentaux en recherche fondamentale appliquant la loi de similitude *stricto sensu*. Par exemple, l'utilisation de *Silicea* homéopathique pour soigner les blessures chroniques d'oreilles de souris porteuses de boucles de métal (Oberbaum et coll., 1992) ou l'action de "*Apis*" homéopathique dans l'érythème UV (Aubin et coll., 1975; Bildet et coll., 1989) sont des applications strictes de la loi de similitude sur des symptômes locaux dont la disparition est objectivable. Il nous faut aussi inclure à ce niveau les quelques essais réalisés en clinique vétérinaire.

Mais la majeure partie des modèles de recherche fondamentale n'ont pas de lien nettement établis avec la loi de similitude telle qu'elle est définie en homéopathie; on en trouve des interprétations éloignées comme dans l'isothérapie (principe d'identité et non de similitude). Nous allons donner rapidement les grandes caractéristiques de ces travaux :

Modèles étudiant l'effet de dilution homéopathique de produits d'origine biologique dans une sorte d' "endo-iso-thérapie" : influence de dilutions homéopathiques de molécules du système immunitaire dans des évaluations de l'immunité (Bastide et coll., 1985, 1995; Doucet-Jabœuf et coll., 1982; Guennoun et coll., 2000; Youbicier-Simo et coll., 1993, 1996a, 1996b). effets de médiateurs de l'inflammation (Poitevin et coll., 1988; Hadji et coll., 1992); hormones (Endler et coll., 1994a, 1994b etc..) et bien d'autres...

Modèles montrant un effet de protection par application de faibles doses ou de dilutions homéopathiques de la substance toxique ou de l'agent pathogène avant ou après l'intoxication ou l'infection avec le même produit (iso-thérapie). De très nombreux modèles appartiennent à ce groupe : faibles doses de Cadmium (Weiss et coll.), faibles doses d'arseniate de sodium ou de métaux lourds (Van Wijk et coll., 1993, 1994a, 1994b), dilutions homeopathiques d'arseniate de sodium (Lapp et al., 1955; Wurmsen et coll., 1984; Betti et coll., 1994, 1997), ou de métaux lourds (Delbancut 1994, Delbancut et coll., 1997), or d'adjuvant de Freund (Conforti et coll., 1995), ou de dilutions homeopathiques de *Belladonna* sur le duodenum de rat traité par l'acetylcholine ou l'atropine (Cristea et coll., 1987, 1991) et bien d'autres.....

Modèles démontrant des effets opposés en fonction de la concentration ou en fonction du temps dans un modèle "d'action-réaction" (modèles d'hormésis , modèles d'effet rebond) tels que les résultats publiés par Wagner et coll., (1988), Southam et coll., (1948), Stebbing (1981), Bellavite et coll.(1997) et bien d'autres...

De très nombreuses publications sur des essais cliniques ont fait l'objet de deux méta-analyses (Homeopathic Medicine Research Group, 1996 et Linde et coll., 1997). Les nombreux essais sont détaillés plus loin par P.Fisher et M.Van Wassenhoven. Dans l'ensemble, on retrouve les mêmes modèles que dans la recherche fondamentale: des vrais *modèles de similitude* pour lesquelles le choix du remède et l'individualisation du malade ont toujours posé des problèmes; des modèles d'*isothérapie* par exemple dans le traitement des allergies (pollens dans les rhinites allergiques, Reilly 1986; Aabel, 2001b, etc...); l'utilisation de dilutions homéopathiques de *molécules endogènes* comme la thymuline en immuno-stimulation (rapportée dans Bastide et coll., 1995).

Dans les cas où les vrais principes de l'homéopathie ne sont pas appliqués, il faudra définir les concepts sous-jacents à de tels travaux et les analyser en fonction des principes homéopathiques.

Particularités des résultats expérimentaux obtenus par action de hautes dilutions non moléculaires

Des résultats expérimentaux étranges et uniques obtenus avec de hautes dilutions homéopathiques permettent de penser que les hautes dilutions non moléculaires ont des propriétés spécifiques. L'étude physique de telles dilutions a été faite par diverses techniques : étude en résonance magnétique nucléaire (RMN) avec des résultats variables montrant soit des modifications de l'état physique (Demangeat et coll., 1992, 2001), soit aucune modification (Aabel, 2001a), Milgrom et coll., 2001); études en microcalorimétrie démontrant des modifications des dilutions homéopathiques (Elia et coll., 1999). A côté de ces travaux étudiant les dilutions, d'autres travaux de physique l'eau révèlent des propriétés surprenantes de l'eau au cours de phénomènes de dilution : par exemple, des formes I_E microscopiques cristallines stables de glace apparaissent dans les solutions diluées dans les conditions normales de températures et de pression et se rassemblent autour des ions (Lo et coll., 1996a, 1996b). Un travail récent montre également que des molécules dissoutes dans l'eau forment des agrégats qui s'élargissent avec le facteur de dilution (Samal et coll., 2001); la démonstration n'existe qu'en solution relativement concentrées de 0,216 à 0,013 mM ce qui fait une valeur estimée de molécules présentes à 10¹⁸ molécules ce qui est considérable si on considère les dilutions homéopathiques (pour 1 ml d'une dilution 5 CH d'un produit de PM égal à 1000, il y a approximativement 10¹⁰ molécules. Et pourtant cette publication a fait le tour de tous les chercheurs s'intéressant à l'homéopathie car le besoin de se rattacher à des concepts classiques est répandu. Ces derniers travaux montrent que les travaux de recherche réalisés avec de très basses dilutions (1CH, 2CH) sont très ambigus au plan de l'interprétation scientifique car l'action moléculaire n'est pas à éliminer; alors que les hautes dilutions dynamisées permettent une analyse univoque de la particularité de l'homéopathie. Ces travaux de physique ne sont donc pas une clef aidant à sa compréhension car les trois principes fondamentaux ne sont pas reliés à la structure de l'eau; ils indiquent seulement que le procédé de dilution-dynamisation peut modifier certaines propriétés de l'eau (Schulte, 1999).

Il est plus intéressant d'analyser les effets particuliers des hautes dilutions homéopathiques observés au cours d'expérimentations scientifiquement validées.

L'effet dilution-dépendant

Des effets en "zig-zag" ont été vus par différents chercheurs dans différents modèles; ces effets ressemblent à des effets aléatoires dont certains sont significatifs. Ils sont vus essentiellement dans des modèles *in vitro*. Il faut néanmoins rappeler que les écarts entre les dilutions homéopathiques, généralement effectuées de 1/100 en 1/100, n'ont rien à voir avec les écarts de concentrations existant lors de mise en évidence d'effet-dose en pharmacologie classique. Ce qui peut être observé, néanmoins, est un effet dilution-dépendant mais entre de très larges écarts de dilution comparables aux échelles de prescription et pouvant sauter de 10.000 en 10.000 ou bien plus. Ceci est observé toujours dans des modèles *in vivo* ou *ex vivo*. Prenons l'exemple du modèle des souris traitées par *Silicea* pour aider au processus de cicatrisation (Oberbaum et coll., 1992), et nous pouvons constater un effet beaucoup plus important pour la dilution 30 CH que pour la 5 CH. De la même façon, la bursine employée chez des embryons de poulets bursectomisés a été capable de régénérer le fonctionnement de l'axe corticotrope chez le poulet devenu adulte quand les dilutions utilisées ont été de plus en plus fortes (2CH presque inactive < 5CH < 7CH) (Guellati et coll., 1991; Youbicier-Simo et coll., 1993).

Effet opposé selon l'état du sujet

Cette observation est une des caractéristiques fondamentales de l'homéopathie puisqu'elle décrit la loi de similitude. Elle n'existe dans aucun autre modèle thérapeutique ou biologique. Mais elle peut se manifester également au cours de résultats expérimentaux *in vivo*, dans des modèles d'"endo-iso-thérapie" et dans des modèles d'"isothérapie". Par exemple, chez des souris saines ou immunodéprimées traitées par différents immunomédiateurs, des effets opposés selon l'état immunitaire ont été obtenus, les souris saines étant immuno-déprimées par le traitement et les souris en immuno-dépression étant stimulées (Bastide, et coll., 1985, 1995). Des effets d'aggravation de symptômes sont souvent observés au début d'un traitement homéopathique; mais des aggravations plus importantes peuvent être observées chez des patients trop faibles recevant une trop grande dilution (trop puissante puisque l'intensité de la réponse augmente avec la dilution). Dans un modèle expérimental de souris irradiées, traitées par un mélange de hautes dilutions de bursine, thymuline, interleukine 3, les souris ont été fortement protégées par le traitement pendant la saison chaude mais une mortalité supérieure aux témoins a été observée pendant la saison froide, période d'immunodépression circa-annuelle (Guennoun & coll., 1996, 1997 ; Guennoun, 2000).

Des conditions environnementales différentes peuvent également modifier la réponse des sujets dans le sens opposé: Reilly (1986) a démontré une amélioration des symptômes du rhume des foins par Pollens 30 CH. Dans l'expérimentation clinique d'Aabel (2000), les sujets allergiques au bouleau recevant *Betula* 30CH ont eu une symptomatologie plus forte que ceux recevant le placebo. Dans ce dernier cas, une augmentation du pollen de bouleau dans l'atmosphère avait été observée ainsi qu'une augmentation de la température (paramètres environnementaux). Nous retrouvons là le rôle de ces paramètres dans la reproductibilité d'une expérience.

Effet des hautes dilutions transmis aux organismes traités sans contact direct

Lors d'essais multicentriques et en aveugle faisant appel à la thyroxine en solution non moléculaire (30 D) sur la métamorphose des têtards (Endler et coll., 1995, 1997, 1998). La solution était placée soit dans l'aquarium, soit dans une ampoule de verre scellée placée dans l'aquarium, soit après digitalisation électronique et transmission à de l'eau par un appareil adapté qui est versée ensuite dans l'aquarium. Ce paramètre électromagnétique semble être un élément de l'activité des dilutions puisque des dilutions homéopathiques d'histamine 30CH traitées par un champ e.m (50 Hz, 150 Oersted, 15 min) ont perdu leur activité sur le cœur isolé de cobaye sensibilisé (Hadji et coll., 1992).

Effet de hautes dilutions annulant un effet moléculaire par administration simultanée

Ces résultats ont été observés dans deux modèles différents et dans deux laboratoires différents. Il a été montré dans des modèles *in vivo* que l'association dans la même administration du produit utilisé à une concentration pharmacologique active et de sa dilution dilution 15 CH faisait disparaître l'activité pharmacologique. Ceci a été démontré pour l'aspirine (Belougne-Malfati et coll., 1998). De la même façon la dexaméthasone a perdu ses propriétés anti-inflammatoires dans l'œdème à la carragénine (Bonamin et coll., 2000).

Effet du solvant dynamisé

L'eau purifiée et distillée qui subit la même préparation (dilution-dynamisation) que la dilution homéopathique mais sans produit de départ est désignée par "solvant dynamisé". Plusieurs chercheurs ont observé que dans certains modèles expérimentaux appartenant plutôt au groupe de l'endo-iso-thérapie *in vivo*, des effets pouvaient être observés dans les groupes d'animaux ne recevant que le solvant dynamisé (Guennoun, 2000). Toutefois, ces résultats sont toujours aléatoires et non répétables. Ils montrent que le traitement dilution-dynamisation confère au solvant des propriétés particulières.

Hypothèses expliquant l'action de l'homéopathie

La pharmacologie classique est construite sur l'interaction molécule-récepteur qui représente une sorte d'unité conceptuelle du modèle d'activité moléculaire. Ce système est validé par les innombrables travaux publiés dans la littérature scientifique et médicale. Malheureusement, les particularités citées plus haut et la nature même des principes homéopathiques nous forcent à éliminer ce type d'explication pour l'homéopathie.

Les effets action-réaction

Le modèle cybernétique

Un échange de fonctions existe dans l'organisme basé sur des "signaux" qui déclenchent directement des modifications d'organisation des molécules qui à leur tour modifient les effets moléculaires : nous sommes dans les fonctions de régulation liées à la transconformation de récepteurs, à la présence de substance à seuil, à l'action de second messagers, etc...C'est ainsi que les modifications de fonctionnement de granulocytes neutrophiles par des différences de concentration d'un facteur chimiotactique (Bellavite & coll., 1993, 1997) ont été confondus avec un mécanisme "homéopathique". Une mise en forme de la théorie a été proposée par Cristea (1991) qui joue sur les modifications des récepteurs en fonction de la concentration mais qui reste plus aléatoire pour expliquer l'effet des hautes dilutions sinon par la présence de « structure de remplacement » des molécules (Cristea, 1997). Les caractéristiques de ce système, en dehors de la fonction signal, est une contrainte mutuelle des parties qui fonctionnent comme un tout et la présence d'une rétroaction conduisant à un effet action-réaction. Ce modèle cybernétique est strictement moléculaire, même si un concept de totalité restreinte au système existe au niveau d'une cellule, ou au niveau d'une fonction (glycémie) par exemple. Mais aucun principe de l'homéopathie ne peut être rattaché à ce modèle moléculaire et en particulier les effets opposés de réponse au remède chez un sujet malade ou sain.

Le modèle du self-recovery (effet rebond et hormesis)

Le "self recovery" présentés par divers chercheurs et certains homéopathes comme l'explication de base de l'homéopathie mérite quelques précisions. C'est une application de l'homéostasie, phénomène biologique bien connu, qui s'appuie en fait sur des régulations cybernétiques pour revenir progressivement à un état d'équilibre après des stimulations fortes. Ce phénomène a même été avancé par Hahnemann (§ 76 de l'Organon, 1824) "chaque effet primitif d'un médicament qui, donné en grande dose, est capable d'altérer fortement l'état d'un corps sain, est suivi d'un état justement opposé produit par notre faculté vitale lorsque cela est positivement possible". On dénomme également cet effet l'effet-rebond puisqu'il est fonction de l'intensité du stress toxique ou pharmacologique et se développe dans le temps. La loi d'Ardnt-Schultz (ou hormesis) est lié à ce phénomène mais de façon plus subtile puisque on observe un effet pharmacologique opposé en fonction de la concentration : par exemple "les doses fortes (d'un toxique) inhibent la croissance, les doses faibles l'excitent" (Southam et coll., 1948; Stebbing, 1981). Les organismes stressés par un toxique à dose non mortelle choisissent le meilleur procédé de survie : le plus simple est une stimulation de la croissance. Tous les organismes, quelle que soit leur place dans l'évolution (bactéries, plantes, champignons, insectes, parasites, mammifères etc..) montrent cette sorte de défense adaptée à l'agression (Stebbing, 1981). S'il s'agit de stress chimique (métaux lourds) ou physiques (chaleur), la défense s'organise au moyen de molécules de protection ou protéines de stress, présentes dans tous les organismes, de la bactérie à l'homme (Jarquier-Sarlin et coll., 1994; Van Wijk et coll., 1993, 1994a, 1994b). Ces molécules sont sécrétées au moment de l'agression. Un système de protection désigné par mithridatisation est une application directe de ces propriétés. Les concentrations pondérales utilisées en prétraitement avant l'intoxication sont une application de l'hormesis puisque elles peuvent provoquer la libération effective des molécules de défense. Une deuxième intoxication consécutive à la première ne sera plus létale en raison de la présence des molécules de stress libérées après la première application du toxique (isothérapie).

L'organisme ainsi prétraité est protégé de façon proportionnelle à la quantité de molécules de défense présentes. Ce processus d'action-réaction ressemble au concept d'immunité et apparaît comme un moyen général de survie des organismes qui utilisent toujours les moyens les plus efficaces en leur possession. L'utilisation de l'isothérapie (principe d'identité) se déduit directement de ces propriétés. Ce modèle, très utilisé dans les expériences visant à expliquer l'homéopathie, est réalisé soit avec des doses pondérales, soit avec des hautes dilutions. Il faut cependant remarquer que nous ne sommes absolument pas dans la loi de similitude puisque l'isothérapie fait appel à la substance causale de la pathologie et que les effets ne sont pas différents selon l'état du sujet. D'autre part, il a été démontré que l'administration de hautes dilutions homéopathiques du toxique (Cadmium, Cisplatine) à des cellules rénales de hamster permettaient bien la résistance à l'intoxication mais *sans production préalable* des molécules de défense (Delbancut 1994, 1997). Les protéines de stress sont libérées *seulement au moment* de l'intoxication létale suggérant que le prétraitement homéopathique agit seulement comme un "avertissement" du danger et est totalement spécifique de ce danger. Ce mécanisme d'isothérapie dû à des dilutions non moléculaires est totalement différent de l'isothérapie moléculaire et sera interprété plus loin.

Les modifications électromagnétiques de l'eau

Le transfert de fréquence pharmacologique ou TFF

Quelles que soient les modifications physiques de l'eau dynamisée montrées par des analyses physiques, elles n'apportent aucune explication à l'action de l'homéopathie. Ces observations peuvent être une aide à l'interprétation du fait que les dilutions homéopathiques transmettent "*quelque chose*" de non moléculaire mais reçu par les sujets (sains s'il s'agit de pathogénésie et malades dans la thérapeutique homéopathique). Quant au transfert d'activité pharmacologique moléculaire par un procédé magnétique (Citro et coll., 1995; Viniateri et coll., 1998; Thomas et coll., 2000), il ne peut être assimilé à un effet de l'homéopathie. L'activité de diverses substances pharmacologiques a été transmise (Citro 1996) telle que celle d'antibiotiques, d'anti-inflammatoires, d'analgésiques, de benzodiazépines et d'herbicides (Viniateri, 1998), toutes ces substances agissant de manière allopathique. Quand les antibiotiques ont été transférés, l'effet antibactérien était maintenu. De telles observations montrent clairement que ce transfert moléculaire se manifeste comme une empreinte magnétique de la molécule et n'a rien à voir avec l'action homéopathique car une dilution homéopathique d'antibiotique n'a jamais eu d'effet inhibiteur sur une bactérie. Par contre, ces résultats pourraient ouvrir des horizons à l'interaction molécule récepteur en pharmacologie pondérale classique.

L'information de l'organisme par les signifiants corporels (Lagache)

Malgré sa différence profonde avec les théories précédentes, elle commence à être envisagée comme un modèle explicatif (Fisher, 1998a, 1998b). Le corps vivant ne fonctionne pas comme un simple objet: il est hétérogène, ne peut être séparé en ses différents éléments puisqu'il fonctionne comme un tout. Ceci représente la principale difficulté pour les sciences biologiques dont le concept appartient au paradigme mécaniste et à l'approche analytique de l'interaction molécule-récepteur. De plus, la temporalité est un élément majeur de l'évolution de l'organisme qui change au cours du temps dans un système irréversible. Il a une mémoire psychique et corporelle comme le montre le système immunitaire : il apprend à combattre les agressions et en garde la trace. Le corps vivant est dans un processus d'apprentissage continu et irréversible (Lagache, 1988 ; 1997a ; 1997b) dans lequel différents niveaux d'information fonctionnent par communication avec l'environnement. Cette communication est non verbale et nous parlerons de signifiants corporels (Lagache, 1988, 1997a, 1997b; Bastide et al. 1992, 1995, 1997, 2000). Cette hypothèse suppose que le corps aussi bien que l'esprit peut recevoir et traiter des informations qui deviennent signifiantes. L'information n'est pas un objet mais une trace, une empreinte médiatisée qui a un sens

pour le receveur et qui n'existe que par lui. Le système minimal d'information est donc constitué par la matrice de l'information, la médiation qui la transmet et le receveur capable de la lire. Ces trois éléments sont indissociables et n'existent que par leur relation réciproque. Dans notre modèle homéopathique, la matrice de l'information est la souche homéopathique, la médiation de l'information est assurée par la préparation diluée et dynamisée, et c'est le receveur sensible qui reçoit, lit et traite cette information. C'est l'organisme du receveur dans sa totalité qui fonctionne, qu'il soit sain (pathogénésie) ou malade (traitement). Par exemple, le remède *Arsenicum album* (anhydride arsénieux), sous sa forme "informationnelle" diluée et dynamisée, administré à un sujet sain même sous forme non moléculaire, sera "décodé" par le sujet sain sensible qui capture les informations apportées, lues à tous les niveaux, aussi bien corporelles que psychiques. Le sujet va alors exprimer ces informations dans son mode personnel qui correspond à son identité profonde puisque ses diverses pathologies, quelles que soient leur causalité, s'expriment avec des symptômes toujours similaires, retrouvés par l'administration du remède homéopathique *Arsenicum album*. L'expression de ces symptômes est tellement particulière chez ce sujet que s'établit une sorte d'identification entre lui et "son" remède et il va jusqu'à être désigné par le nom de son remède. On parlera donc de sujets *Arsenicum album*, *Nux vomica*, *Lycopodium*...etc.. qui manifestent les symptômes caractéristiques de ces remèdes. Lors des pathologies, chaque sujet va s'exprimer par les symptômes qui lui correspondent. Le remède homéopathique est alors choisi dans la similitude de ses symptômes. Lorsque le remède sous forme homéopathique est administré, il apporte à l'organisme l'information sur les symptômes, lui permettant de les traiter puisque l'organisme en interprète la représentation mimétique (Bastide & coll., 1997, 1998 ; Bastide, 2000). Cette information (ou trace) pourrait être véhiculée après formation dans l'eau, suite aux dynamisations, d'un « transporteur électromagnétique » de très faible intensité et de très basse fréquence par exemple (Endler et coll., 1994a, 1994b, 1997) ou par tout autre système (Schulte, 1999). Le transporteur n'est pas l'information mais son altération ou sa modification fait disparaître l'information (Hadjji et coll., 1992). Cette communication par les signifiants corporels suit des règles très précises, très différentes des échanges d'objet. Elle explique les activités des hautes dilutions soit dans le contexte de la similitude (voir plus haut), soit dans le contexte de l'endo-isothérapie puisque les molécules endogènes sont naturellement "lues" par l'organisme auquel elles appartiennent. Dans l'isothérapie avec hautes dilutions (Lapp et al., 1955; Wurmser et coll., 1984; Betti et coll., 1994, 1997, Delbancut 1994, Delbancut et coll., 1997), "l'alphabet" nécessaire à l'interprétation de la dilution informative existe quand il y a identité parfaite entre le produit toxique et la dilution d'"avertissement" utilisée quel que soit le système de défense de l'organisme. Bien que les dilutions homéopathiques de Cadmium n'aient pas induit la libération de protéines de stress (Delbancut 1994, 1997) chez les cellules LLCPK, ces cellules ont résisté à la dose toxique de Cadmium et ont libéré un taux de protéine de stress plus élevé que les contrôles *au moment* de l'intoxication (et non avant comme dans le système pondéral). Lorsque les cellules prétraitées par les dilutions de Cadmium ont été intoxiquées par le CisPlatine, *leur mortalité a augmenté* par rapport au contrôle bien que les mêmes protéines de stress soient induites par ces deux produits administrés à dose pondérale. Cette fausse information a provoqué un effet opposé car une fausse information est plus dangereuse que l'absence d'information. Les diverses particularités observées dans les expériences avec hautes dilutions homéopathiques s'expliquent parfaitement lorsque nous travaillons avec cette hypothèse.

Discussion rapide sur les théories générales proposées

Les hypothèses que nous venons d'exposer appartiennent à des structures de pensées bien précises. Mais la tentative d'inclure l'homéopathie dans des théories connues est un jeu intellectuel dont les chercheurs ne se lassent pas. Nous allons passer les propositions les plus sérieuses en revue en discutant de leur opportunité. Nous allons laisser

rapidement de côté celles qui ramènent l'homéopathie au niveau d'un scientisme décrié avec raison, telle la théorie des signatures que l'on voit régulièrement réapparaître avec son côté ésotérico-pseudo scientifique (Richardson-Boedler, 1999), ou celle proposée récemment par Torres (2002) et qui assimile dans une analogie douteuse l'effet des remèdes à un système comparable à la "toile" de communication du réseau Internet. Ne parlons pas de la théorie proposée par Conte et Berliocchi qui est un amalgame de données scientifiques, philosophiques et mathématiques détournées.

Restent alors des théories ou paradigmes dont la valeur n'est pas à nier. Peuvent-elles nous aider à organiser notre connaissance de l'homéopathie ?

Paradigme mécaniste

Il faut bien le citer, puisqu'il régit toute la science moderne et en particulier la thérapeutique classique dite allopathique. La "bio-médecine" contemporaine s'attache à la correction de tel ou tel mécanisme isolé et ignore la globalité de l'individu ; elle introduit le paradigme mécaniste comme modèle souverain dans la médecine (Picard, 1996). Les héritiers du positivisme assimilent le vivant à une juxtaposition de systèmes mécaniques basée sur le dogme du tout moléculaire. Or le vivant est un système ouvert, qui interagit en permanence à tous les niveaux avec son environnement. Ces échanges concernent matière et énergie. La vision mécaniste est tellement réductionniste qu'elle est en contradiction totale avec les trois principes de l'homéopathie d'où le rejet de cette dernière. On voit qu'en réalité, l'opposition à l'homéopathie est beaucoup plus dogmatique que réfléchie, et que cette structure de pensée ne peut pas être une aide à la compréhension de cette thérapeutique.

La Théorie du Chaos

Elle est souvent proposée pour expliquer les résultats expérimentaux in vitro en zig-zag que nous avons cités plus haut : dans ce cas, il s'agit d'une analogie de forme non soutenue par une expression mathématique. La théorie du chaos déterministe est très construite mathématiquement et la "géométrie de la nature" donnée par les fractales existe bien au plan structural. Proposer cette théorie pour des "symptômes" est plus que réducteur car l'invariance d'échelle peut s'appliquer à des graphiques boursiers ou des débits fluviaux qui sont des mesures objectivables. Nous avons vu que l'homéopathie n'est pas construite sur des variations biologiques mais sur des symptômes qui sont une expression du vivant.

Le Complexisme (Simon, 1977; Le Moigne, 1977, 1990)

Ceci est plus un mode de pensée qu'une théorie explicative. Cette théorie a été proposée comme aide à la compréhension de l'homéopathie (Le Moigne, 1997). Il est assuré que la formalisation systémique est différente de la formalisation analytique qui domine la science mécaniste envahie par le positivisme et la mathématisation, avec les tendances et les dérives que nous venons de voir. Son application à la hiérarchie des symptômes et à l'organisation des pathologies de l'individu qui peut appliquer l'hypothèse téléologique du complexisme permet de réfléchir aux interactions entre l'individu et ses pathologies. Il reste néanmoins un problème qui ne trouve pas sa solution dans cette théorie, c'est l'action thérapeutique elle-même, c'est à dire le moyen dynamique qui permet la disparition des symptômes du patient traité

Le vitalisme

Théorie très prisée à l'époque par Hahnemann, garde dans sa désignation même une connotation ésotérique par la notion de l'élan vital. Il est très difficile de rester dans un raisonnement logiquement construit lorsque celui-ci s'applique au domaine du vivant : soit il retombe dans le tout mécaniste, soit il glisse vers cette notion abstraite et indéfinissable du vivant. Une tentative vient d'être faite par Milgrom (2002) qui essaie de renouveler le vitalisme par une analyse physico-complexiste qui rappelle un peu les amalgames de Conte

et Berliocchi. La théorie a beau "métaphoriser" la comparaison de l'humain au gyroscope, elle laisse perplexe quant à la façon d'élucider la maladie et la thérapie.

La causalité formative de Shelldrake

Elle est souvent proposée par des homéopathes qui butent toujours sur l'énigme de la loi de similitude et pour qui les champs morphogénétiques pourraient apporter une solution. Shelldrake dit lui-même : "la résonance morphique se fonde sur la similitude"(1988). Dans le modèle de Shelldrake, on se retrouve dans une *similitude de forme* alors que la similitude homéopathique est essentiellement dynamique. Les idées sont structurées sur un aspect mathématique sous-jacent et on rejoint là le positivisme qui veut transformer l'analytique par mathématisation (Le Moigne, 1997). La causalité formative dues aux "champs d'information" ne nous éclaire pas sur l'aspect dynamique, l'information étant elle-même non définie.

Le paradigme des signifiants corporels

Plus qu'une théorie, il peut être considéré comme un véritable paradigme. Proposé par Lagache (1988 ; 1997a ; 1997b) pour compléter les possibilités d'échanges dans le vivant, il forme avec le paradigme mécaniste (monde des objets) et le paradigme symbolique (monde de la pensée) un ensemble dans lequel corps et esprit ne sont plus des entités séparées mais communiquent à tous les niveaux. « *Le premier axiome des systèmes vivants est leur impossibilité de ne pas communiquer. C'est si vrai pour le corps qu'on se demande comment on a pu le considérer comme un objet...Il n'y a pas d'indifférence possible dans le rapport physiologique, sensible ou psychologique avec le monde* » (Lagache, 1988). Le paradigme des signifiants corporels nous fait concevoir une autre communication entre les êtres vivants : tout organisme vivant est capable d'échanges d'informations porteuses de sens avec son environnement. L'information retrouve ici sa définition philosophique : il s'agit non d'un objet mais de sa trace, médiatisée, et qui n'existe que par le traitement du receveur, comme dans l'information symbolique. La communication par les signifiants corporels interprétés globalement par l'organisme trouve sa justification expérimentale avec *la communication sensible*. Le seul exemple de support permettant cette communication que l'on puisse proposer dans la limite de nos connaissances actuelles et parce qu'il est apporté par l'expérimentation scientifique est celui des dilutions homéopathiques. Il est particulièrement intéressant de constater que les particularités d'action des hautes dilutions trouvent ici une explication logique : l'effet dilution-dépendant, classique en raisonnement homéopathique, peut être dû à l'action des dynamisations successives agissant sur la transporteur de l'information. L'effet opposé selon l'état du sujet est déjà expliqué dans la loi de similitude, plus haut; mais les effets théoriquement curatifs qui donnent un effet opposé sont très compréhensibles car une information trop forte mal comprise, ou un sujet trop faible incapable de traiter l'information, vont provoquer des effets opposés (comme dans une ironie mal comprise, pour prendre un exemple d'ordre sémantique). L'absence de contact direct est justifié par la nature du transporteur qui semble bien être de nature électromagnétique (comme dans un poste de radio), et l'association molécule active/haute dilution nous ramène à l'avertissement du toxique mais dans un phénomène de simultanéité, ce qui renforce l'idée d'information entendue par le corps dans l'instant. L'homéopathie ne se charge pas de traiter la causalité de la pathologie : elle semble intervenir en médiatisant et en inversant le processus naturel pathologique, soit pour accélérer la guérison (maladie aiguë), soit tout simplement pour assurer le rétablissement de la santé par une atteinte directe du symptôme ; son action est totalement provoquée et artificielle. Ainsi le symptôme apparaît-il comme une sorte d'expression inachevée et quelque peu fourvoyée et la thérapie homéopathique, par la similitude, remet en train la capacité de changement, donc l'équilibre de santé (Lagache, 1988, 1997a, 1997b). Cette hypothèse de travail semble donc se vérifier dans l'interprétation de la recherche fondamentale, par son adéquation avec

la pratique médicale et la pensée homéopathique. Elle est riche de possibilités de construction de modèles d'étude pour l'avenir.

Conclusion

L'analyse de ces théories nous incite à nous poser une question fondamentale concernant l'homéopathie : s'agit-il d'un phénomène de stimulation de l'homéostasie qui permet une auto-guérison ? ou s'agit-il d'un phénomène artificiel dû à l'administration d'un remède qui a ses propres effets curatifs amenant le sujet à un nouvel état d'équilibre ? la démarche intellectuelle est totalement différente. Il nous semble que la première proposition ressemble plus à l'action de "l'allopathie" qui, par des moyens mécaniques puissants, supprime les effets dramatiques de la maladie et permet ainsi au sujet de retrouver son équilibre intérieur (chose impossible dans les pathologies pour lesquelles l'homéostasie est perturbée comme les maladies auto-immunes). La deuxième proposition est plus en faveur des effets de l'homéopathie; En effet, l'être vivant peut entrer en résonance avec ceux des événements de l'environnement qui trouvent en lui un écho et qui ont un sens pour son organisme suivant le principe d'une action mimétique entre formes sensibles. C'est le principe même de la loi de similitude qui caractérise l'homéopathie. Cette communication peut amener l'organisme à se modifier lui-même dans le sens même du message par une régulation différenciante lorsque l'effet mimétique a une valeur thérapeutique dans le contexte homéopathique.

Références

- Aabel S., Fossheim S., Rise F., « Nuclear magnetic resonance (NMR) studies of homeopathic solutions », *Br.Hom.J.*, 90 : 14-20, 2001 a.
- Aabel S., « No beneficial effects of isopathic prophylactic treatment for birch pollen allergy during a low-pollen season : a double blind, placebo-controlled clinical trial of homeopathic *Betula 30C* », *Brit.Hom.J.*, 89 : 169-173, 2001 b.
- Aubin M., "Objectivation expérimentale d'un médicament homéopathique, *Apis* ", *Ann.Hom.Fr.*, 5 : 65-70, 1975.
- Bastide M and Boudard F., " A novel concept of immunomodulation", in *Forum on Immunomodulators*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris, pp303-316, 1995.
- Bastide M, Doucet-Jaboeuf M., Daurat V., "Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers", *Immunol. Today*, 6, pp 234-235, 1985.
- Bastide M, Lagache A., Lemaire-Misonne C., "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.
- Bastide M, Lagache A., *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.
- Bastide M. Lagache A., Unité du savoir, pluralité des méthodes: une introduction à la compréhension de l'homéopathie, *Esculape*, N°9: 2-12, 1997.
- Bastide M., Immunologie et Globalité, *Esculape*, 21 : 19-33, 2000.
- Bastide M., Recherche Fondamentale, in: A.Sarembaud, *Abrégé d'Homéopathie*, Masson Paris Publisher, 221-234, 2002.
- Bellavite P, Chirumbolo S., Santonastaso C., Biasi D., Lussignoli S., Andrioli G., "Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 111-121, 1997.
- Belougne-Malfatti E., Aguejof O., Doutremepuich F., Belon P., Doutremepuich C., « Combination of two doses of acetyl salicylic acid : experimental study of arterial thrombosis », *Thrombosis Res.*, 1998, 90 : 215-221.
- Betti L., Brizzi M., Nani D., Peruzzi M., « A pilot statistical study with homeopathic potencies of *Arsenicum album* in wheat germination as a simple model », *Br.Hom.J.*, 83 : 195-201, 1994.

- Betti L., Brizzi M., Nani D., Peruzzi M., « Effect of high dilutions of Arsenicum album on wheat seeding from seed poisoned with the same substance », *Br.Hom.J.*, 86 : 86-89, 1997.
- Bildet J., Guyot M., Bonnini F., Grignon M.F., Poitevin B., Quilichini R., "Mise en évidence des effets de dilutions d'Apis mel. Et d'Apium virus viv à vis de l'érythème provoqué par un rayonnement UV chez le cobaye. *Ann.Hom.Fr.*, 47 : 24-32, 1989.
- Bonamin L.V., Nina A.L., Caviglia F., Martinho K., « Very low dilutions of dexamethasone inhibit their own pharmacological effect in vivo », *Br.Hom.J.*, 90 : 198-203, 2001)
- Chibeni S.S., « On the scientific status of homeopathy », *Br.Hom.J.*, 90 : 92-98, 2001.
- Citro M, Endler P.C., Pongratz W., Viniatieri C., Smith C W. , Schulte J., Hormone effects by electronic transmission, *FASEB J.*, 12161, 1995.
- Citro M. "TFF and metamolecular informed signal theory", *High dilution effects on cells and integrated systems*, Taddei-Ferreti C & Marotta P. Eds, World Scientific Publisher, Singapore, London, pp 346-349, 1998.
- Conforti A, Lussignoli S., Bertrani S., Ortolani R., Verlato G., Bellavite P., "Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats", *Int.J.Immunopathol.Immunopharmacol.*, 8, pp 113-121, 1995.
- COST Action B4, Final report supplement, « *Basic Research Litterature Review* », Office for Official Publication of the European Committee Publisher, 158-161, 1999.
- Cristea A., « Pour une pharmacologie cybernétique et informationnelle », *Cybernetica*, 2 : 85-93, 1991.
- Cristea A., Dragan G., Darie V., « Potency of pharmacodynamic action and structure of highly diluted aqueous solutions of Belladonna », *Intern. Conf. on Water and Ions in Biological Systems*, Bucharest, Romania, 4, 1987.
- Delbancut A, "Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales", Thèse Université Bordeaux II, France, Juillet 1994.
- Delbancut A., Barouillet M.P., Cambar J., « Evidence and mechanistic approach of the protective effects of heavy metal high dilutions in Rodent and renal cell cultures. ", *in Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 71-83, 1997.
- Demangeat J.L., Demangeat C., Gries P., Poitevin B., Constantinesco A., "Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de silice/lactose", *J.Med.Nucl.Biophys*, 16, 2 : 135-145, 1992.
- Demangeat J.L., Poitevin B., »Nuclear magnetic resonance : let's consolidate the ground before getting excited », *Br.Hom.J.*, 90 : 2-4, 2001.
- Doucet-Jaboeuf M, J.Guillemain, M.Piechaczyk, Y.Karouby., M.Bastide, "Evaluation de la dose limite d'activité du Facteur Thymique Sérique", *C.R.Acad.Sci.*, 295, III 1982.
- Elia V., Nicoli M., « Thermodynamics of extremely diluted aqueous solutions », *Ann. NY Acad.Sci*, 879 : 241-248, 1999.
- Endler P C, Pongratz W., Van Wijk R., Wiegant F.A.C., Waltl K., Gehrler M., Hilgers H., « A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution and the organism in a model of amphibia », In : *Ultra High Dilution, Physiology and Physics.*, Endler PC, Schulte J Editors, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 39-68, 1994a.
- Endler P.C, Pongratz W., Kastberger G., Wiegant F.A.C., Schulte J., "The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs", *J.Vet.Hum.Tox.*, 36, pp 56-59, 1994b.
- Endler P.C, Pongratz W., Smith C.W., Schulte J., "Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regards to 'homeopathic' toxicology".*J.Vet.Hum.Tox.*, 37, pp 259-260, 1995.
- Endler P.C., Heckman C., Lauppert E., Pongratz W., Alex J., Dieterle D., Lukitsch C.,

- Vinattieri C., Smith C.W., Senekowitsch F., Moeller H., Schultze J., « The metamorphosis of amphibians and information of thyroxin storage via the bipolar fluid water and on a technical data carrier ; transference via an electronic amplifier. », in : *Fundamental Research in Ultra High dilution and Homeopathy*, Endler PC, Schulte J Editors, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 155-187, 1998.
- Endler PC, Pongratz W., Smith C.W., Schulte J., Senekowitsch F., Citro M., "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 149-160, 1997.
- Fisher P. The information medicine hypothesis,. In Endler PC, Schulte J Eds, *Fundamental Research in Ultra High Dilution and Homeopathy*, Dordrecht, Kluwer Academic Publisher, : xi-xvi, 1998a.
- Fisher P. Un concept plutôt qu'une technique : l'homéopathie ne traite pas les maladies, elle traite les malades. *La Recherche*, 318: 59-62, 1998b.
- Fisher P. Un concept plutôt qu'une technique: l'homéopathie ne traite pas les maladies, elle traite les malades. *La Recherche*, 318: 59-62, 1998.
- Guellati M, Ramade F., Le Nguyen D., Ibos F., Baylé J.D., Effects of early surgical bursectomy and ophoterapeutic substitution on the functional development of the corticotropic axis, *J.Dev.Physiol.*, 15 :357-363, 1991.
- Guennoun M. « Impact des rayonnements ionisants sur le système immunitaire et effet radioprotecteur d'une préparation à base de bursine, thymuline et interleukine 3 chez la souris BALB/c. »Thèse Doctorat Université Montpellier I, France, 2000.
- Guennoun M., Boudard F., Cabaner C., Robbe Y., Dubois J.B., Bastide M., « Radioprotective effect of immunomediators in total body irradiated BALB/c mice according to the season » *Chronobiology Internat.*, 14, Suppl 1, 119,1997.
- Hadji L, B.Arnoux and J.Benveniste, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.
- Hahnemann S. *L'organon de l'Art de Guérir*, Arnold Publisher, Dresde., 1824.
- Halm R., « Comprendre l'Homéopathie ; actualité et modernité de la recherche fondamentale », CY Editions Publisher, Nice, 403 pages, 2001.
- Homeopathic Medicine Research Group, Direction Générale XII, Commission Européenne. Rapport final, Commission Européenne Ed., 229 pages, 1996.
- Jacquier-Sarlin MR., Polla BS., Protéines de stress: soi, non-soi et réponse immune, *Médecine/Sciences*, 10: 31-41, 1994.
- Lagache A, « What is Information ? »in *Signal and Images*, Bastide M ed., Dordrecht Kluwer Academic Publisher, 279-293, 1997a.
- Lagache A, *Echos du sensible*, Alpha Bleue Publisher, Paris, 1988.
- Lagache A,"Notes on the conceptual basis of Science", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 269-279, 1997b.
- Lapp C., Wurmser L., Ney J., « Mobilisation de l'Arsenic fixé chez le cobaye sous l'influence de doses infinitésimales d'arséniat », *Thérapie*, 10 : 625-658, 1955.
- Le Moigne J.L., "La théorie du système général, théorie de la modélisation", 2^{ème} ed.,3^{ème} ed. augmentée, PUF Publisher Paris, 1977, 1990.
- Le Moigne J.L., Carée H., "on modelling complex system applied to homeopathy", in: *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 203-214, 1997.
- Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects ? *The Lancet*, 350: 834-843, 1997.
- Lo S.Y., « Anomalous state of ice », *Modern Physics Letters B*, 10 :909-919, 1996.
- Lo S.Y., Lo A., Chong L.W., Tianzhang L. , Lia L.H., Geng.X., « Physical properties of water

- with I_E structures », *Modern Physics Letters B*, 10 :921-930, 1996.
- Milgrom L.R., King K.R., Lee J., Pinkus A.S., « On the investigation of homeopathic potencies using low resolution NMR T2 relaxation times : an experimental and critical survey of the work of Roland Conte *et al.* », *Br.Hom.J.*, 90 : 5-13, 2001.
- Milgrom L.R., "Vitalism, complexity and the concept of spin", *Br.Hom.J.*, 91 : 26-31, 2002.
- Oberbaum M, Markovits R., Weisman Z., Kalinkovich A., Bentwich Z., " Wound healing by Homeopathic Silica Dilutions in Mice", *Harefuah*, 123, pp 79-82, 1992.
- Poitevin B., Davenas E., Benveniste J., « In vitro immunological degranulation of human basophils modulated by lung histamin and Apis mellifica », *Br.J.Clin.Pharmac.*, 25 : 439-444, 1988.
- Recherche (la) Le lobby est dans les têtes. [Editorial] *La Recherche*, 318: 5, 1998.
- Reilly D.T., Taylor M.A., Mc Sharry C., Aitchison T., « Is homeopathy a placebo response ? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hayfever as model », *The Lancet*, 881-886, 1986.
- Richardson-Boedler C., "the doctrine of signatures: a historical, philosophical and scientific view", *Br.Hom.J.* 88 : 172-177, 1999.
- Samal S., Geckeler K.E., "Unexpected solute aggregation in water on dilution", *Chem.Commun.*, 2224-2225, 2001.
- Schulte J., « Effects of potentization in aqueous solutions », *Br.Hom.J.*, 88 :155-160, 1999.
- Sheldrake R., "La mémoire de l'Univers", Editions du Rocher Publisher, 1988.
- Simon H.A., "Models of discovery", Reidel Publisher, Dordrecht Holland, 1977.
- Southam CM, J.Erich, "Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture", *Phytopathology*, 33, pp 515-524, 1948.
- Stebbing ARD., "Hormesis- Stimulation of colony growth in *Campanularia flexuosa*, (hydrozoa) by copper, cadmium and other toxicants", *Aquatic Tox.*, 1 : 227-238, 1981.
- Thomas Y., Schiff M., Belkadi L., Jurgens P., Kahhak L., Benveniste J., "Activation of human neutrophils by electronically transmitted phorbol-myristate acetate", *Med Hypotheses*, 54: 33-39, 2000.
- Tisseyre H. "Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie: proposition de critères méthodologiques". *Thèse Doctorat Pharmacie*, Université Montpellier I, Novembre 1996.
- Torres J.L. "Homeopathic effect, a network perspective", *Br.Hom.J.*, 91 : 89-94, 2002.
- Van Wijk R, Welters M., Souren J.A., Ovelgonne H., Wiegant F.A.C. "Serum-stimulated cell cycle progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite", *J.Cell.Physiology*, 155 : 265-272, 1993.
- Van Wijk R, Wiegant F.A.C., *in Cultured mammalian cells in homeopathy research : the similia principle in self-recovery*, University Utrecht Publisher, 1994a.
- Van Wijk R, Ooms H., Wiegant F.A.C., Souren J.E.M., Ovelgönne J.H., van Aken J.M., Bol A.W.J.M., "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homeopathic similia law", *Environ.Manag. Health*, 5 :13-25, 1994b.
- Vinattieri C., Picard G., Citro M., pharmacological frequency transfer on animal models, in "High dilution effects on cells and integrated systems », Taddei-Ferreti C & Marotta P. Eds, World Scientific Publisher, Singapore, London, pp 355-359, 1998.
- Wagner H, Kreher B., Jurcic K., "In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico- and femtogram quantities of cytostatic agents", *Arzneim.Forsch./Drug Res.*, 38, pp 273-275, 1988.
- Weis P, Weis J.S., "Cadmium acclimation and hormesis in *Fundulus heteroclitus* during fin regeneration", *Environ.Res.*, 39, pp 356-363, 1986.
- Wurmser L., « Influence des doses infinitésimales sur la cinétique des éliminations », *Homéopathie Française*, 72 : 165-173, 1984.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . « A role for Bursa

Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. », *J.Pineal Res.*, 21: 35-43, 1996a.

Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . « Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin . », *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 9: 43-51, 1996b.

Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. « Effects of embryonic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens ». *Int.J.Immunotherap*, 9: 169-180, 1993.

146 - RECHERCHE FONDAMENTALE EN HOMEOPATHIE : PISTES POUR LE FUTUR

Comme l'ont souligné tous les orateurs précédents, l'Homéopathie doit trouver sa place dans la communauté scientifique afin d'être reconnue et acceptée comme méthode thérapeutique à part entière. Le problème posé par cette intégration réside dans la particularité de l'homéopathie qui ne se réfère à aucune interprétation scientifique classique. La seule référence est la "tradition" comme l'a souligné le Code de la Santé Publique (Article R5133.Le) pour que le médicament homéopathique puisse accéder aux enregistrements et autorisation de mise sur le marché (AMM). Le JO des Communautés Européennes (Chapitre 2, article 14-3) reconnaît à ce médicament une existence sans que soient apportées les preuves cliniques de son efficacité. Il n'y a donc aucune obligation légale à "prouver" l'efficacité des médicaments homéopathiques. Mais cette particularité administrative, liée à l'originalité de cette thérapeutique, n'aide pas à la crédibilité de l'homéopathie. Celle-ci ne sera vraiment reconnue et acceptée que lorsque son mode de fonctionnement sera élucidé. C'est l'explication des trois principes fondamentaux (similitude, totalité et utilisation de remèdes dilués et dynamisés) qui lui donneront son statut de thérapeutique à part entière.

C'est à la recherche fondamentale de trouver les concepts, les méthodes d'évaluation, les modèles expérimentaux et les applications qui permettront la reconnaissance de l'homéopathie.

Dans notre analyse des pistes de recherche pour le futur, nous allons envisager les points qui nous paraissent essentiels à une bonne recherche scientifique dans une succession chronologique des étapes à suivre. Pour chaque point, nous soulignerons les orientations qui nous paraissent intéressantes. Chaque étape est liée aux autres, elles sont donc toutes interdépendantes.

L'enchaînement des séquences qui nous a paru le plus logique est le suivant :

Choix d'un problème à résoudre dans un concept donné

Bibliographie

Construction du modèle expérimental

Méthodologie

Outils d'analyse expérimentale

Interprétation des résultats (liée au concept)

Répétabilité et Reproductibilité

Publication dans une revue scientifique indexée

Choix d'un problème à résoudre dans un concept donné

L'idée de départ, dans un modèle de recherche, est *toujours* dépendante d'une structure de pensée, même inconsciente. C'est cette structure de pensée qui va guider le chercheur dans le choix de son modèle expérimental, dans la lecture et dans l'interprétation des résultats, dans l'évaluation des résultats.

Le paradigme mécaniste qui régit la science depuis plus de 2000 ans a inspiré en réalité la construction de la presque totalité de la recherche fondamentale dans ce domaine. La notion d'interaction molécule-récepteur est actuellement toujours en filigrane. Si les questions sont posées dans ce contexte, elles demandent des solutions expérimentales adaptées (recherche de récepteurs, expérimentations *in vitro*, utilisation de cellules de lignées etc..). Si un autre concept tel que le paradigme des signifiants corporels est envisagé, il va conduire à l'utilisation des essais *in vivo* ou *ex vivo*, à éviter l'emploi de cellules tumorales, à ignorer les techniques de mise en évidence de récepteurs puis que seule la globalité est en cause.

La lecture et l'interprétation des résultats sont aussi totalement liées à la structure de pensée. Par exemple, les modèles d'isothérapie ou bien l'utilisation des molécules endogènes diluées et dynamisées peuvent conduire dans diverses expériences à l'obtention d'effets positifs et négatifs (cf les expérimentations de Reilly et d'Aabel sur le traitement isothérapeutique de la rhinite allergique; les expérimentations de Guennoun et coll. sur l'action immuno-protectrice de dilutions homéopathiques de molécules du système immunitaire). Si ces résultats sont interprétés en "moyennes" (moyenne des valeurs positives et négatives obtenues dans les divers essais), ceci conduit à la conclusion d'un effet nul. Si les résultats sont interprétés dans le paradigme de l'information corporelle, ils deviennent effets curatifs et effets d'aggravation dus à une fausse interprétation de l'organisme, les résultats sont lisibles et confirment les observations faites en homéopathie clinique.

Chaque chercheur doit d'abord analyser les différentes structures de pensées couramment présentées (paradigme mécaniste, complexisme, chaos déterministe, paradigme des signifiants corporels, théorie physique de l'action de champs électromagnétiques, champs morphogénétiques etc..) en évitant les théories formelles qui ne permettent pas d'imaginer un réel mécanisme d'action. Il va ensuite construire son modèle selon les critères requis dans le système de pensée choisi. Une interprétation uniquement *a posteriori* d'un modèle expérimental réalisé sans gestion préalable de la pensée peut être faite mais demandera de nouvelles expériences pour infirmer ou confirmer la théorie.

Orientations : *discussion sur les concepts analysés en fonction des résultats déjà existants. Formulation de théories reposant sur de solides bases culturelles. Etude de la "faisabilité" de l'homéopathie et de ses principes dans ces diverses théories. Construction de modèles permettant de valider la ou les théories proposées.*

Bibliographie

C'est la base de travail du chercheur qui, avant tout, doit répertorier les travaux faits dans le domaine afin d'éviter des erreurs et de trouver une aide dans des modèles déjà éprouvés. Lorsqu'il s'agit de la recherche fondamentale en homéopathie, nous nous trouvons là devant une grande difficulté. En effet, le scientifique est habitué à consulter des banques de données informatisées au moyen de mots clefs. Logiquement, le mot-clef "homéopathie" devrait lui permettre d'accéder rapidement à toute la littérature scientifique publiée sur ce thème. Actuellement, seulement deux revues traitant de ces sujets sont indexées : la revue Homeopathy (ancien British Homeopathic Journal) et Alternative Therapies. Cette indexation, assez récente, ne permet de retrouver des articles que dans ces deux seules revues. Les journaux scientifiques classiques, pendant longtemps carrément très opposés à l'homéopathie et maintenant encore très frileux, n'acceptent que très rarement ce terme (pourtant maintenant indexé officiellement en mot-clef). Toutes les publications antérieures

sont "masquées" et ce n'est que par recoupement dans des analyses exhaustives qu'elles sont retrouvées (Tisseyre, Cost B4).

Orientations : *Organisation urgente d'une banque de données spécifique à l'homéopathie dans laquelle les chercheurs intéressés pourront rapidement accéder aux travaux déjà publiés. Cette banque doit informer aussi bien sur les articles publiés en revues indexées que sur les revues plus confidentielles qui renferment parfois aussi de bons articles. Si possible indiquer où se procurer l'article. Implication des bibliothèques des industries homéopathiques (?) ou organisation d'une bibliothèque spécifique? Contact avec Mary Goosh (Glasgow Homeopathic Hospital, 1000 Great Western Road, Glasgow G12 ONR, UK) et avec Gerard Delahaye, DUMENAT, UFR Santé-Médecine-Biologie Humaine, Université Paris 13).*

Construction du modèle expérimental

Le modèle qui va être utilisé dépend entièrement du cadre théorique choisi. Il doit prendre obligatoirement en compte les principes de l'homéopathie. Une réflexion simplifiée qui conduirait le chercheur à utiliser un modèle expérimental in vitro de biologie et des concentrations qui paraissent faibles sous prétexte qu'elles sont traduites en CH (centésimales hahnemanniennes) ne conduirait à rien d'autre qu'à la biologie classique.

Les résultats obtenus avec des basses dilutions telles que 1DH, 2DH, 1CH3CH etc... sont ambigus quant au mécanisme d'action. Il faudra donc, dans la mesure du possible, utiliser des dilutions sans activité en biologie classique, c'est à dire *a minima* en 9 CH.

Il faut se référer à la loi de similitude ou expliquer à quelles conditions l'isothérapie, l'utilisation de molécules endogènes diluées et dynamisées, par exemple, peuvent aider à comprendre la loi de similitude dans sa définition homéopathique (cf le texte intitulé "Pour une définition du concept homéopathique et son application à la recherche scientifique").

Orientations : *L'essentiel est de justifier le choix du modèle en prenant l'homéopathie comme référence. Des résultats négatifs n'infirmant pas la valeur de l'homéopathie; il peut tout simplement s'agir du choix d'un mauvais modèle. La construction du modèle est donc l'élément essentiel et demande une réflexion importante.*

Notre expérience personnelle nous a conduit à préférer :

- Les expérimentations in vivo ou ex vivo
- Si l'in vitro est seul possible, ne pas utiliser de lignées tumorales dont les particularités physiologiques sont trop anormales. Par contre, elles conviennent parfaitement à l'étude des interactions molécule-récepteurs lorsqu'elles expriment le récepteur étudié en raison de leur qualité de système isolé.
- L'utilisation de hautes dilutions de molécules endogènes facilement identifiables par l'organisme.

Méthodologie

Elle comporte plusieurs paramètres qui doivent être

-La préparation standardisée des produits dilués et dynamisés : elle nécessite de définir les paramètres concernant le produit lui-même et sa pureté, le diluant et sa pureté, le mode de dilution, le mode de dynamisation qui doit être identifiable (éviter l'agitation manuelle difficilement reproductible et pourtant souhaitée par les homéopathes). Une connaissance approfondie du phénomène de dynamisation et de son rôle doit faire partie des perspectives importantes de recherche.

-Le choix des témoins . Deux témoins "solvant" ou "diluant" doivent être envisagés : le *témoin constitué par le solvant non dynamisé*, et le *témoin solvant dilué-dynamisé* de façon comparable à la préparation. Nous préférons exprimer les résultats par comparaison avec le témoin non dynamisé en raison de l'"effet-solvant dynamisé" (cf le texte intitulé "Pour une

définition du concept homéopathique et son application à la recherche scientifique" et le texte de L.Bonamin). La *solution diluée sans dynamisation* peut être également utilisée comme témoin de l'effet "dynamisation" mais sa préparation reste aléatoire puis qu'aucune agitation même par simple retournement d'un tube ne peut être appliquée sans que l'état de dynamisation commence à apparaître (Cristea et coll.). Cet auteur a pu montrer qu'une telle préparation (dilutions successives sans agitation obtenues simplement par équilibrage des solutions en 24h) gardait seulement l'activité moléculaire classique alors que la préparation dynamisée montrait une activité jusqu'aux hautes dilutions (200 CH). Le dernier témoin qui permet d'accréditer les résultats est une *dilution dynamisée préparée à partir d'un produit dépourvu d'activité*. C'est le témoin utilisé par Youbicier-Simo et coll. constitué par un tripeptide préparé par association au hasard de 3 acides aminés et comparé avec le tripeptide actif (bursine).

-le choix des dilutions homéopathiques testées : les expérimentations avec des solutions concentrées classiques préconisent l'utilisation de solutions à des concentrations très rapprochées pour mettre en évidence un effet-dose. Mais la pratique homéopathique a habitué le thérapeute à utiliser des dilutions successives souvent séparées par log.4 jusqu'à log.10 ou plus (par exemple l'intervalle séparant 5CH et 7 CH, ou 9CH et 12 CH, ou 15CH et 30 CH). On trouve toutes sortes d'intervalles de ce type dans les travaux publiés avec souvent le désir de montrer un "effet dilution". Certains travaux ont été réalisés aussi avec des pools de plusieurs dilutions (Youbicier-Simo et coll.). Le fameux effet en zig-zag observé dans certains modèles n'existe que pour des dilutions successives (1/10 ou 1/100). Tous ces résultats posent le problème du phénomène de dynamisation et de sa traduction en effet biologique ou pharmacologique. Il s'agit là d'un des grands sujets de recherche à prévoir.

Orientations: *connaissance approfondie du phénomène de dynamisation et de son rôle ; signification et rôle des différents témoins ; différence d'effet selon la hauteur de dilution ; traduction de la hauteur de dynamisation en effet biologique ou pharmacologique.*

Outils d'analyse expérimentale

Ils sont essentiels à la bonne qualité de la recherche.

Il faut éviter toute évaluation subjective et ne travailler qu'avec des tests quantitatifs lus objectivement par des appareils. L'effet de hautes dilutions analysé par une équipe de recherche donnée doit être réalisé avec une technologie bien maîtrisée par le groupe et dont les variations sont bien connues. Par exemple, dans les tests de culture in vitro sur plaque, les résultats doivent être indépendants des emplacements respectifs des cupules-tests et des témoins sur la plaque, de la situation dans l'étuve, du manipulateur etc...Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (GLP) devraient toujours être observées.

Le travail en aveugle est indispensable dans la mesure du possible. Ce facteur rend l'interprétation des résultats beaucoup plus confortable car le risque d'une influence subjective existe toujours.

La mise au point de nouvelles méthodes d'analyse physique pour étudier les dilutions dynamisées est plus que jamais d'actualité. Aucune des méthodes physiques actuellement utilisées ne satisfait totalement le chercheur qui veut identifier soit les modifications dues à la dynamisation, soit caractériser une hauteur de dilution lorsque la caractérisation moléculaire n'est plus possible.

La répétabilité des expériences est aussi une règle à respecter comme ce sera souligné au paragraphe 7.

Orientations: *Proscrire les évaluations subjectives; travailler en aveugle; mettre au point des méthodes d'analyse physique des hautes dilutions; observer une rigueur absolue dans l'expérimentation; assurer la répétabilité des expériences au sein de l'équipe de recherche.*

Interprétation des résultats liée au concept fondateur

Ceci paraît d'une évidence telle qu'il ne semble pas nécessaire de le mentionner. Et pourtant, à la lecture des résultats obtenus par différents auteurs, on se demande parfois si la notion de validation de l'homéopathie n'a pas été complètement occultée. On trouve des omissions dans la lecture des résultats, ou des erreurs dues au désir inconscient d'intégrer l'homéopathie dans la science classique. Le plus difficile est donc l'interprétation "objective" des résultats.

Le chercheur utilise, pour valider ses résultats, des tests statistiques dont on peut signaler qu'ils sont parfois inappropriés. Les statistiques sont rassurantes et tellement passées dans les mœurs qu'une publication ne les mentionnant pas ne sera jamais acceptée par un Comité de Lecture Scientifique. Le choix du test, sa signification, son rôle dans la validation des résultats sont liés, nous l'avons vu au §1, au choix du concept et au choix du modèle. Ils apportent évidemment une sécurité dans l'interprétation des résultats. Il faut cependant relativiser leur rôle et savoir les adapter au modèle expérimental utilisé pour que les résultats ainsi interprétés aient un sens.

Orientations: *recherche de tests statistiques adaptés aux particularités de l'homéopathie.*

Répétabilité et Reproductibilité

La répétabilité et la reproductibilité des expériences sont un des dogmes de la recherche expérimentale. *La répétabilité* est la répétition des expériences et l'obtention de résultats équivalents au sein d'une même équipe, dans le même environnement. *La reproductibilité* est obtenue par la réalisation d'une expérience déjà effectuée dans un laboratoire et reproduite par un autre groupe avec obtention de résultats équivalents. La biologie n'est pas une science exacte et plus l'organisme traité est complexe, plus il y aura de difficultés à reproduire exactement les mêmes résultats. Ces résultats sont considérés comme reproductibles s'ils sont comparables à ceux déjà obtenus.

Ces deux qualités ne sont cependant pas des concepts absolus : en effet, *répétabilité et reproductibilité sont fonction de l'isolement du système utilisé*. Or le modèle biologique est déjà, en soi, beaucoup moins isolable que le modèle chimique. La relation à l'environnement va croître avec la complexité du système pris comme support de l'expérience. C'est ainsi qu'un modèle *in vitro* comportant comme élément d'étude une lignée tumorale sera beaucoup plus isolé que des cellules euploïdes en culture, séparées de leur contexte normal; celles-ci seront encore plus isolables que des organes en survie utilisés comme supports expérimentaux ; les organismes vivants, quant à eux, seront de plus en plus dépendants de leur environnement en fonction de leur place dans l'évolution. Dans ce cas, les échanges plus importants avec le milieu extérieur font que les systèmes sont de moins en moins isolés et que les manifestations obtenues sont de moins en moins répétables, d'où, par exemple, la difficulté des essais cliniques.

Comme nous l'avons déjà mentionné (Aabel, Reilly et coll. d'une part et Guennoun et coll. d'autre part), la qualité même du message homéopathique renforce cette instabilité de réponse.

Orientations: *analyse des modèles expérimentaux répétables et reproductibles et leur adéquation aux lois de l'homéopathie; propositions d'interprétation de ces deux paramètres en fonctions des différentes structures de pensée proposées; analyse des conditions expérimentales et justification éventuelle des problèmes de reproductibilité.*

Publication dans une revue scientifique

Nous voici revenus à nos problèmes initiaux. L'isolement de l'homéopathie du courant scientifique classique rend difficile la publication des résultats obtenus dans les revues classiques. Une amélioration apparente a été obtenue par l'indexation des deux revues spécialisées à Medline, mais le problème reste entier. En effet, le microcosme homéopathique s'est agrandi sans pour autant faire intégrer l'homéopathie comme une

science reconnue par les autres scientifiques. Les revues spécialisées en homéopathie ne sont lues que par les homéopathes et le mot-clef homéopathie n'est utilisé que par eux. Le brassage des idées et des observations scientifiques nécessaires à l'expansion de cette discipline ne se fait toujours pas. Il semble qu'une des solutions soit une augmentation du nombre et de la qualité des travaux de recherche et le passage obligé de la publication dans des revues scientifiques.

Conclusion

Le travail à réaliser est donc immense et la recherche fondamentale doit s'arrêter de tourner en rond comme elle le fait depuis environ 40 ans. Pendant ce laps de temps, la recherche médicale classique est passée des balbutiements des antibiotiques jusqu'à la thérapie par les cellules souches ; il est vrai que ni le coût de la recherche, ni le nombre de chercheurs ne sont comparables puisque 2000 milliards de \$ sont consacrés chaque année à la recherche médicale classique. Cependant, un regard critique sur le travail effectué, une plus grande diffusion médiatique des résultats obtenus, une réflexion poussée sur les concepts et les méthodes et une discussion constructive comme celle qui est réalisée ce jour devraient permettre à l'Homéopathie de progresser.

Il nous faut garder en mémoire cette remarque d'Einstein qui prend toute sa valeur puisqu'elle concernait la théorie de la relativité et qu'elle peut aussi s'appliquer à l'homéopathie : *"l'absence de preuves n'est pas une preuve d'absence"* et travailler en réunissant toutes nos capacités et notre diversité, en *"nous enrichissant de nos différences"* (Paul Valéry).

Références

- Aabel S., « No beneficial effects of isopathic prophylactic treatment for birch pollen allergy during a low-pollen season : a double blind, placebo-controlled clinical trial of homeopathic *Betula* 30C », *Brit.Hom.J.*, 89 : 169-173, 2001.
- COST Action B4, Final report supplement, « *Basic Research Litterature Review* », Office for Official Publication of the European Committee Publisher, 158-161, 1999.
- Cristea A., Dragan G., Darie V., « Potency of pharmacodynamic action and structure of highly diluted aqueous solutions of Belladonna », *Intern. Conf. on Water and Ions in Biological Systems*, Bucharest, Romania, 4, 1987.
- Guennoun M. « Impact des rayonnements ionisants sur le système immunitaire et effet radioprotecteur d'une préparation à base de bursine, thymuline et interleukine 3 chez la souris BALB/c. »Thèse Doctorat Université Montpellier I, France, 2000.
- Guennoun M., Boudard F., Cabaner C., Robbe Y., Dubois J.B., Bastide M., « Radioprotective effect of immunomediators in total body irradiated BALB/c mice according to the season » *Chronobiology Internat.*, 14, Suppl 1, 119,1997.
- Journal Officiel des Communautés Européennes, L 311/77, 28/11/2001.
- Reilly D.T., Taylor M.A., Mc Sharry C., Aitchison T., « Is homeopathy a placebo response ? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hayfever as model », *The Lancet*, 881-886, 1986.
- Tisseyre H. "Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie: proposition de critères méthodologiques". *Thèse Doctorat Pharmacie*, Université Montpellier I, Novembre 1996.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . « A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. », *J.Pineal Res.*, 21: 35-43, 1996a.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . « Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin . », *Intern. J. Immunopathol.*

Pharmacol., 9: 43-51, 1996b.

Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. « Effects of embryonic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens ». *Int.J.Immunotherap*, 9: 169-180, 1993.

147 - PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR ET DE LA SOUFFRANCE PAR LA MEDECINE HOMEOPATHIQUE

L'homéopathie est une thérapeutique très connue et très répandue dans le monde entier.

On confond parfois l'homéopathie avec :

- la phytothérapie
- la naturopathie
- l'infinitésimal
- l'orientalisme
- un mysticisme

C'est une thérapeutique occidentale qui date de deux siècles et qui a été inventée et développée par un médecin allemand Samuel HAHNEMANN¹. Le principe de l'homéopathie fut découvert en 1790.

En 1790² Hahnemann va prendre pendant plusieurs jours des gouttes de teinture de quinquina deux fois par jour et noter avec soin ce qu'il ressent. Il écrit : "Au début mes pieds et les extrémités de mes doigts sont devenus froids; je suis devenu languissant et somnolent; ensuite j'eus des palpitations; mon pouls devint dur et rapide... en bref, tous les symptômes qui pour moi sont typiques de la fièvre intermittente... Les paroxysmes duraient deux à trois heures chaque fois et recommençaient lorsque je répétais la dose et pas autrement. Je cessai la médication et recouvrai à nouveau la santé".

Le plus troublant pour Hahnemann était que le quinquina fût aussi un remède utilisé contre le paludisme. Il conclut en écrivant que :

"l'écorce péruvienne qui est utilisée comme remède dans le cas de fièvre intermittente, agit parce qu'elle peut produire des symptômes similaires à ceux de la fièvre intermittente chez les sujets sains".³

Hahnemann se rappelle Hippocrate et son *Similia similibus curentur*

« On peut traiter les semblables par les semblables. »

C'est à partir de 1810 dans l'"Organon" que Hahnemann a développé la théorie de la médecine homéopathique jusqu'à sa mort survenu à l'âge de 88 ans en 1843.

L'homéopathie, repose sur trois principes fondamentaux proposés par Hahnemann à la suite de ses observations : le principe de similitude, le principe de totalité et le principe d'utilisation de remèdes à doses "infinitésimales", remèdes fortement dilués et "dynamisés" par agitation forte, désignés sous le nom de remèdes homéopathiques.

¹ né e 1755 à Meissen et mort à Paris en 1843 à l'âge de 88 ans.

² déçu par la médecine de l'époque, il se met à la traduction

³ HAHNEMANN utilise l'arrêt – réintroduction" du remède pour diminuer l'incertitude de la causalité entre la prise de substance et l'effet observé

Le *principe de similitude*, caractéristique essentielle de l'Homéopathie, peut se définir ainsi : "toute substance capable de provoquer à dose pondérale ou en dilution infinitésimale un ensemble de symptômes chez un sujet sain est capable d'éliminer ces symptômes lorsqu'ils sont présents chez le malade".

Les symptômes identifiés par le médecin homéopathe étant exprimés aussi bien au niveau physique que mental, le deuxième principe de l'Homéopathie est *le principe de totalité*.

Quant au *principe d'utilisation de doses infinitésimales*, il repose sur les observations d'Hahnemann : les remèdes choisis selon la loi de similitude sont plus puissants quand ils sont fortement dilués et agités à chaque dilution ("dynamisation ou succussion"). Cette dilution-dynamisation augmente l'efficacité du remède qui agit même lorsqu'il n'y a plus de molécules en solution (dilutions au delà de 10^{-23}); la loi d'Avogadro-Ampère dénombre les molécules dans une molécule-gramme et donne le chiffre de 10^{23} molécules; ceci nous permet de dire que, pour une molécule de masse moléculaire égale à 1000 daltons, la dilution homéopathique égale à une 10 CH (dix dilutions au 1/100) ne renferme plus de molécule.

Le principe de similitude qui est à la base même de l'homéopathie n'existe que par l'analyse des *symptômes*, soit chez le malade (pathologie), soit chez le sujet sain recevant le remède à doses pondérales ou infinitésimales (pathogénésie). Le symptôme devient donc l'élément fondamental à définir. C'est alors que commencent les différences qui séparent l'homéopathie du système de prescription classique désigné par Hahnemann (§66 & 67, 1824) par le terme allopathique et/ou antipathique (remèdes provoquant des symptômes différents ou "allo" et opposés ou "anti"). Dans le cas de la thérapeutique classique, les symptômes retenus par le médecin sont ceux qui sont caractéristiques de la maladie (*pathognomoniques*) et qui servent à faire le diagnostic de la maladie donc de la causalité des symptômes. La thérapeutique est alors établie selon l'activité des médicaments sur la pathologie elle-même. La réaction individuelle du malade n'est pas prise en compte, ni les modalités des manifestations symptomatiques. Le diagnostic de la maladie est indispensable au choix thérapeutique et les symptômes généraux sont "neutralisés" par des actions antagonistes (fièvre par antipyrétiques, douleurs par antalgiques, etc.).

L'interprétation des symptômes en homéopathie est tout autre. Pour le médecin homéopathe, l'observation du malade et l'analyse de tous les symptômes caractéristiques du sujet lui-même (*idiosyncrasiques*) sont nécessaires au choix du remède (Hahnemann, § 121 & 122, 1824) sans référence à la maladie elle-même. Les symptômes analysés ne servent donc plus à réaliser le diagnostic de la maladie mais à caractériser le mode réactionnel de l'individu malade. Les symptômes ne servent donc pas à une recherche de causalité de la pathologie ; ils sont plutôt envisagés comme la traduction, par le corps du malade, d'une situation pathologique impossible à traiter qu'il exprime par diverses manifestations à tous les niveaux, physique et psychique. Il devient alors évident que la totalité de l'organisme est concernée. Nous devons en outre faire une discrimination entre les symptômes et les modifications biologiques. En effet, l'existence des maladies inapparentes dont la découverte valut le Prix Nobel à Charles Nicolle en 1923 nous montre que des modifications biologiques se produisent dans l'organisme sans manifestations symptomatiques, ce qui rend bien les maladies "*inapparentes*". Ceci nous conduit à identifier la modification biologique (apparition d'anticorps, paramètres biochimiques ou cellulaires, etc..) comme une modification de fonction "mécanique" qui existe toujours en cas d'agression alors que les symptômes correspondent à l'expression de l'organisme en souffrance qui ne trouve pas de solution à son problème et exprime cette inadéquation.

Mais qu'est-ce qu'un symptôme ? il correspond, chez le malade, à une *expression* de sa maladie ; une expression n'est rien d'autre que la réalisation de soi dans une forme donnée, sous le double auspice de la finalité et de la totalité, en fonction des données et de

l'histoire. Cependant les circonstances pathologiques font que le symptôme est une expression qui n'aboutit pas à une résolution, une expression inachevée, bloquée.

Le symptôme devient alors pour le médecin une représentation corporelle de la maladie qui résulte de la conjonction de circonstances externes et internes : il devient une création signifiante de l'individu dans son ensemble, dans sa globalité, qui correspond à l'expression que le sujet donne à sa maladie. On retrouve la notion freudienne du symptôme comme tentative de guérison : le malade subit ses symptômes comme "imposés" , mais ils sont toujours une tentative active de solution.

On comprend alors pourquoi la thérapeutique homéopathique possède une telle puissance : par observation de l'expression de la maladie lue dans sa globalité, le thérapeute peut renvoyer à cet organisme malade *une image semblable* de cette expression grâce au remède dilué et dynamisé. Cette image semblable reproduit les symptômes observés chez un sujet sain ayant reçu ce remède sous forme informationnelle (pathogénésie). Cette image joue un rôle de ré-information sur la pathologie et l'organisme est alors capable de traiter lui-même ses symptômes par un effet qui pourrait être de type cathartique.

Lors de la maladie aiguë, la thérapeutique allopathique permet d'alléger la charge pathologique (par exemple l'antibiothérapie) en attendant que le système naturel de défense non spécifique et spécifique fonctionne pour éliminer l'objet causal. Dans la maladie chronique, le problème est autre puisque la causalité initiale est soit inconnue (maladies auto-immunes, cancers, etc..) soit difficile à traiter. L'homéopathie ne se charge pas de traiter cette causalité: elle semble intervenir en médiatisant et en inversant le processus naturel pathologique, soit pour accélérer la guérison (maladie aiguë), soit tout simplement pour assurer le rétablissement de la santé par une atteinte directe du symptôme ; son action est totalement provoquée et artificielle. Ainsi le symptôme apparaît-il comme une sorte d'expression inachevée et quelque peu fourvoyée et la thérapeutique homéopathique, par la similitude, remet en train la capacité de changement, donc l'équilibre de santé.

La douleur est un symptôme. Douleur et souffrance sont des symptômes subjectifs.

douleur : dolor (1050) est issu du latin dolorem accusatif de dolor : souffrance physique ou morale

dolere : souffrir.

souffrir : est issu du latin populaire suffire , altération du latin classique sufferre, supporter, se soutenir, se maintenir et au figuré endurer.⁴

On distingue la douleur, classiquement physique de la souffrance morale. La douleur est un processus localisé du corps liée à une excitation neurologique. La souffrance morale est liée au vécu, à la mémoire ou à l'imaginaire. Elle n'est pas localisable physiquement mais elle peut être parfois localisée dans le temps. La douleur physique peut entraîner un souffrance morale.

La douleur signale :

- un dysfonctionnement cellulaire
 - o un manque: j'ai des crampes d'estomac car j'ai faim - les besoins inassouvis peuvent être douloureux
 - o un danger : la flamme brûle lésion tissulaire
 - o un dysfonctionnement : maladie douloureuse
 - o un processus ignoré qui se révèle de façon douloureuse

La souffrance s'exprime sous forme d'angoisse ou de dépression sans objet : impossibilité de symboliser ou de concevoir l'événement dans la frustration ou le deuil.

Algie et souffrance sont des signaux qui montrent le danger mais aussi des témoins d'un vécu qui fait irruption, qui est irreprésentable ou insupportable et va s'exprimer de façon

⁴ ROBERT : dictionnaire historique de la langue française.

subjective sur un mode douloureux. L'organisme en souffrance ne trouve pas de solution à son problème et exprime ce conflit sous forme de symptômes.

1- Conception de la maladie en homéopathie

1.1 - la Dynamis - la force vitale

Hahnemann - Organon :

§ 9 *"Dans l'état de santé, l'énergie vitale (souveraine) immatérielle – Dynamis - animant la partie matérielle du corps humain (organisme), règne de façon absolue.*

Ente toutes les parties de l'organisme vivant elle maintient dans leurs activités fonctionnelles et réactionnelles une harmonie qui force l'admiration. L'esprit doué de raison qui habite cet organisme peut ainsi librement se servir de cet instrument vivant et sain, pour atteindre au but élevé de son existence."

§ 10 *"Sans force vitale l'organisme matériel est incapable de sentir et de maintenir sa propre conservation. C'est uniquement à l'essence immatérielle (principe de vie – énergie vitale), l'animant en état de santé et de maladie qu'il doit ses sensations et l'accomplissement de ses fonctions vitales...."*

§ 11 *"Quand l'homme tombe malade, cette énergie vitale immatérielle (principe de vie), active par elle-même et partout présente dans son corps, est, dès le début de la maladie, la seule qui ressent l'influence dynamique de l'agent morbide hostile à la vie.*

Seul le principe vital, après avoir été ainsi désaccordé, peut procurer à l'organisme les sensations désagréables qu'il éprouve et le pousser aux actions insolites que nous appelons maladies."

§ 29 *"Toute maladie, ne relevant pas exclusivement de la chirurgie, provient d'un désaccord morbide spécifique de l'énergie vitale – principe vital – de nature immatérielle ce désaccord se manifeste par des perturbations dans les fonctions et sensations de l'organisme vivant."*

La démarche hahnemannienne prend ses racines dans de nombreuses écoles, en particulier dans le sillage de l'animisme de Stahl. Mais sa conception est proche de celle de l'école montpelliéraine (P.J Barthez 1734-1806) selon laquelle la vie n'est pas entièrement soumise à l'équilibre de la machine humaine (mécanisme de Descartes) ou à la force issue d'une puissance divine mais à l'influence d'une force vitale dont le caractère complexe en fait un élément impossible à réduire totalement par un modèle logique. La force vitale s'exprime dans les grandes fonctions physiologiques (immunologiques, endocriniennes etc..) mais ne se réduit pas à l'ensemble de leurs actions. Hahnemann n'a pas cité Barthez.

1.2 - système informatif

Plutôt qu'un système vital il est plus intéressant de considérer le système vivant comme un système informatif, un système de sens.

Le système vital informatif s'exprime de façon privilégiée dans les fonctions nobles essentielles du vivant : système nerveux central et périphérique, soit immunologique, système neuroendocrinien etc.. La maladie est le témoin d'un dysfonctionnement individuel dû à un blocage du système informatif, entre le conscient, l'inconscient et l'environnement.

Il paraît difficile de dissocier totalement corps et esprit, et de considérer l'esprit organe privilégié du système nerveux central totalement séparé d'un soma vide de sens. Cette notion moderne issue de la pensée grecque semble avoir vécu. Il a synchronicité entre le corps et l'esprit.

Les symptômes sont des tentatives compensatoires de retour à un équilibre homéostatique. La maladie chronique est l'échec du processus compensatoire. L'idée moderne d'homéostasie témoigne de cette tendance de la structure vivante à s'auto-équilibrer sous l'influence d'un hypothétique centre organisateur qui aurait horreur du déséquilibre.

2 – Le symptôme homéopathique

Le symptôme homéopathique est une projection personnalisée du conflit informatif d'un individu. Il est le témoin de ce conflit sur l'écran du malade. A cet égard il faut distinguer :

□ le symptôme pathognomonique

les symptômes pathognomoniques d'une maladie permettent de faire un diagnostic nosologique. Le plus souvent ces symptômes ne sont pas utiles pour trouver le remède homéopathique.

□ Le symptôme homéopathique n'est pas forcément un symptôme pathognomonique : il l'est même rarement

il n'y a pas adéquation entre le diagnostic de la maladie et le choix du remède homéopathique

la maladie homéopathique n'est pas la maladie nosologique

les symptômes non pathognomoniques qui sont les manifestations réactionnelles personnelles de la force vitale du malade face à une force nocive qui l'afflige. Ces symptômes sont de la plus haute importance pour trouver le remède homéopathique.

ex. : une douleur

ALLOPATHIE

HOMÉOPATHIE

c'est une inflammation

antalgiques et
anti-inflammatoires

on continue l'examen et l'interrogatoire

depuis quand ?
à la suite de quoi ?
quelle sensation et comment ?
etc...

symptôme homéopathique : manifestation objective ou subjective que le médecin cherche au cours de son échange avec le malade pour déceler les indices de son déséquilibre vital psychosomatique.

Organon § 153 : ... il faut surtout et presque exclusivement dans la recherche du remède homéopathique spécifique, s'attacher aux symptômes objectifs et subjectifs caractéristiques

les plus frappants
les plus originaux

les plus inusités et les plus personnels

... Au contraire, les symptômes communs et vagues comme les maux de tête, la lassitude, le mal de tête, le manque d'appétit, un mauvais sommeil, etc... méritent peu d'attention, soit à cause de leur caractère banal et imprécis, soit aussi parce qu'on les rencontre dans presque toutes les maladies et dans presque tous les médicaments.

3 – La réponse homéopathique aux symptômes

Le remède homéopathique est une image miroir du conflit. Le malade « ne voit pas » sa maladie. On lui administre l'image vibratoire de sa maladie pour provoquer une mimesis salutaire.

3.1 - La similitude

Elle est différente de :

- *l'analogie* qui est une ressemblance vague ou correspondance partielle
ex : ressemblance vague d'une personne avec un autre, avec un animal, une plante etc..
- *l'identité* : tous les traits sont respectés = tous les symptômes
ex : la photo d'identité; parfois on ne reconnaît pas la personne sur la photo (surtout si elle n'est pas récente) alors qu'il y a identité
- dans la similitude les traits caractéristiques sont présents ; nous sommes devant la « totalité des symptômes » qui ne sont pas « tous les symptômes »
ex : la caricature : les traits caractéristiques sont respectés alors que tous les détails n'y sont pas; souvent la similitude est plus ressemblante que l'identité.⁵

La maladie est un déséquilibre vital à expression psychosomatique. La *totalité des symptômes* de cette maladie pourra être identifiée à une image homéopathique semblable. Cette image médicamenteuse correspond à une problématique dont on n'identifie pas toujours le sens conscient. Il y a aura *imitation* de cette problématique par le truchement d'une médication informative homéopathique. Ce processus d'imitation d'un conflit est une fonction humaine archaïque fondamentale qui a valeur thérapeutique : que ce soit dans la répétition de mythes créateurs, dans l'analogie symbolique, dans le drame psychanalytique ou dans la relation homéopathique, nous sommes en présence du même processus, celui de la thérapeutique imitative.

Le but du remède homéopathique sera d'accéder plus vite et plus sûrement à cet équilibre

3.2 - la guérison homœopathique

Une des activités fondamentales de l'individu lors de la structuration de sa personnalité est l'imitation. L'enfant imite, joue à faire semblant : c'est ainsi qu'il se développe au contact de l'environnement maternel puis général et qu'il mature les couches supérieures de l'encéphale. Il communique et symbolise, il se forme un "langage" pour aboutir au langage. Le sujet peut ainsi communiquer avec son environnement aussi bien par la pensée que par

⁵ LONG – Vivre avec l'homéopathie. Montpellier : Indigène Editions ; 2008. p. 12

le corps capable d'expression par la manifestation des symptômes. La tentative compensatoire des symptômes et de la maladie se manifeste pour sortir d'un déséquilibre dû au blocage de l'information, de la communication.

Le remède homéopathique, "image-miroir" de la maladie obtenue chez un sujet sain, est porteur de sens pour le corps qui va identifier ainsi ses propres symptômes par son aspect semblable. Il va mimer, imiter la tentative de sortir du blocage de l'organisme et, par son information de haut degré hiérarchique et énergétique, il va pouvoir libérer le courant des échanges en tenant compte du sujet vivant dans sa totalité.

Si les symptômes et donc la maladie est une tentative de symbolisation qui ne trouve pas de sens, on peut considérer que dans son expression elle est compensatoire. Donc le remède-miroir qui va imiter cette tentative d'expression du *Soi*, par sa force dynamique signifiante va permettre de surmonter cette expression inachevée ou de raccourcir son apparition.

- symptôme compensatoire
- maladie compensatoire
- remède compensatoire

Le symptôme est une tentative de compensation de l'organisme pour revenir à l'homéostasie. Il en est de même pour la maladie.

En homéopathie, l'image médicamenteuse est l'image miroir de la maladie :

L'énergie perturbée du malade sous forme d'affection individualisée rencontre une énergie médicamenteuse sous forme d'image-miroir. Il existe au moment de cette rencontre une synchronicité (phénomène non causal) qui témoigne d'un lien sémantique existant entre deux mondes distincts, celui du malade et celui du remède⁶. Le remède homéopathique est un objet sémantique qui est un élément concret, ni symbolique ni linguistique, traité en tant qu'élément d'information⁷. Cette information n'existe pas en soi : elle n'a de réalité que reçue et traitée par le receveur. Elle joue le rôle d'une médiation, c'est à dire un lien qui réunit deux éléments tout en maintenant leur différence et en ayant une fonction d'opérateur. Une médiation est une différence créatrice qui lie deux états avec changement de niveau : par exemple, la psychanalyse révèle la somatisation d'états psychiques; de même, les remèdes dilués et dynamisés provoquent un changement (il y a causalité) de l'état pathologique à l'état de guérison⁸. Il y a eu information mimétique active, mimesis active, principe d'une transmission agissante de l'information, complexe et créative⁹. Enfin, le "remède miroir" semblable à la maladie peut être considéré comme une force signifiante dont le mode d'action ne semble pas chimique compte tenu des doses infinitésimales généralement employées. Cette force qui dans le corps malade est inséparable du phénomène vital s'exprime de façon centrifuge et avec une direction de haut en bas dans la géographie de l'individu.

4 – La réponse homéopathique à la souffrance

Il n'existe pas dans la médecine homéopathique de métaphysique rédemptrice de la douleur et de la souffrance. La douleur physique ou morale n'est pas le résultat d'une punition métaphysique. Elle est plutôt le résultat de la méconnaissance du désaccord de

⁶ LONG - Homéopathie et synchronicité. Homéopathie et synchronicité – Cahiers du Groupement hahnemannien – 1996; n°6 : 205-220.

⁷ BASTIDE M., LAGACHE A. - Le paradigme du sens – Paris : Atelier Alpha Bleue ; 1992.

⁸ BASTIDE - Proposition de modèles pour la compréhension de l'homéopathie, Echos du CLH – 996, 54. pp. 13-14.

⁹ BASTIDE, LAGACHE - Le paradigme du sens.

l'équilibre vital de l'individu dont l'image miroir sera le remède homéopathique, véritable révélateur de la nature souffrante du malade qui s'ignore lui-même. La révélation de son image vitale par un remède informatif qui lui est semblable va permettre de surmonter le processus compensatoire bloqué de l'individu qui cherche à se sortir de son déséquilibre. Bien entendu ce traitement pourra s'accompagner de conseils d'hygiène physique et mentale qui ne sont pas des conseils moraux mais des règles de conduire qui évitent la douleur et la souffrance.

DOULEUR et SOUFFRANCE

L'homéopathie prend en charge la souffrance humaine (et animale) et la douleur en concevant le sujet souffrant dans sa globalité et dans son expression existentielle personnelle en s'éloignant (sans le perdre de vue) parfois radicalement du cadre nosologique classique.

Comme tous les symptômes homéopathiques, ceux de « douleur et souffrance » doivent être circonstanciés.

Le vécu du malade est fondamental :

je ressens
les circonstances déclenchantes
les modalités
les localisations
les concomitances (mentales pour le physique et inversement).

Exemple d'une femme de 63 ans qui consulte pour des migraines.

C'est une femme distinguée.

« J'ai des migraines de temps en temps ; elles ont été plus nombreuses cette année. J'ai perdu mon père il y a quelques mois. Je dois soutenir ma mère. »

« J'ai des migraines à gauche. Ça débute dans la nuque et ça va jusqu'à l'œil gauche. ; avec des vomissements. Je ressens des pulsations et j'entends un bruit métallique, comme si on tapait sur du métal; c'est un *bruit argentin*. Je suis mieux en serrant la tête. Je planifie beaucoup. »

On trouve dans le remède *phellandrium* le symptôme homéopathique : *sounds in brain of striking a piece of silver*.

Traitement proposé : *phellandrium* 30 CH, une dose globules.

Le traitement homéopathique tient compte :

- de la personne
- de son vécu
- de son individualité
- de la totalité des symptômes
- de la similitude entre le remède et la maladie en question

C'est une notion fondamentale.

Conclusion

Certes l'homéopathie n'est pas une panacée, toutefois, entre des mains expertes elle peut véritablement venir en aide à quelqu'un qui souffre. Aucune médecine ne peut avoir la

prétention de couvrir la totalité de la compréhension du vivant. A côté des remarquables avancées du mécanisme il ne faudrait pas balayer d'un revers de manche doctoral et sentencieux l'existence de techniques qui reposent sur un paradigme scientifique différent, dont la condamnation dogmatique à priori ne correspondrait pas vraiment à la curiosité nécessaire à un chercheur et à un amoureux du savoir.

148 - L'HOMÉOPATHIE, UNE AVENTURE SCIENTIFIQUE

Les travaux portant sur l'efficacité thérapeutique de l'homéopathie et sur l'action des hautes dilutions sont maintenant nombreux. Plusieurs d'entre eux sont publiés dans des revues scientifiques classiques internationales à comité de lecture. Deux revues spécialisées sont analysées dans les banques de données scientifiques et médicales : le mot-clé « *homeopathy* » est identifié et permet des recherches bibliographiques spécifiques qui étaient impossibles auparavant. Les dix dernières années ont été particulièrement favorables à la reconnaissance de l'homéopathie comme méthode thérapeutique.

Un groupe de travail a été créé en 1993 au sein de la Direction Générale XII de la Commission Européenne. Ce "Homeopathic Medicine Research Group" (HMRG) réparti en 6 commissions, a analysé les deux questions qui lui avaient été posées : « Is the therapeutic model underlying homeopathy researchable ? » et « Is the clinical efficacy of homeopathy measurable ? ». Après trois années de travail, le groupe a pu conclure que "la recherche clinique et fondamentale en Homéopathie était possible". La recherche clinique doit être améliorée par l'utilisation des recommandations méthodologiques préparées par le HMRG ; la recherche fondamentale « menée selon de bonnes conditions expérimentales et une culture épistémologique correcte est nécessaire à la compréhension du mécanisme d'action de l'homéopathie ». Le HMRG a publié une méta-analyse de 184 essais cliniques contrôlés portant sur la thérapeutique homéopathique : le résultat a donné une réponse positive significative en faveur de l'Homéopathie. Ces résultats sont publiés dans le rapport publié (Homeopathic Medicine Research Group, Directorate Général XII (Science, Research and Development, European Commission. Final Report, European Commission Publisher, 1996; 229 pages).

Le programme européen COST B4 sur les Médecines non Conventionnelles réalisé de 1964 à 1967 confirme que « l'homéopathie est une des médecines non conventionnelles les plus utilisées en Europe. Cette thérapeutique est communément utilisée en combinaison avec la thérapeutique conventionnelle. Les médecines non conventionnelles peuvent jouer un rôle important dans les systèmes de santé (healthcare systems). La recherche clinique en homéopathie a été orientée presque complètement sur la question : est-ce un placebo ? ». Une deuxième méta-analyse a été publiée en 1997 (The Lancet, 1997; 350: 834-843) portant sur 119 travaux après sélection selon des critères d'inclusion bien définis. La conclusion est que les résultats de la méta-analyse ne sont pas compatibles avec l'hypothèse que les effets cliniques observés sont complètement dus à l'effet placebo. Il est intéressant de noter que les travaux analysés dans les deux méta-analyses ne se recouvrent que partiellement.

Une analyse bibliographique récente de plus de 400 publications de recherche fondamentale dans ce domaine (Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Montpellier I, H.Tisseyre, 1996) fait état de 34 publications parues dans des journaux scientifiques à comité de lecture et validant l'action de remèdes préparés selon la méthode homéopathique. On ne peut donc pas affirmer que les hautes dilutions sont inactives, même si elles sont dépourvues de molécules. Diverses hypothèses sur le mécanisme d'action de l'homéopathie sont proposées. Un « Entretien du Carla » proposé par le groupe Pierre-Fabre et qui fait le point sur les derniers travaux a eu lieu les 24-25 octobre 2002. Cette aspect de la thérapeutique est plus que jamais à l'ordre du jour en raison de son efficacité (40 % de la

population l'utilise). Elle a un avenir certain en médecine vétérinaire en raison des nouvelles dispositions concernant les animaux de rente. Son efficacité est d'ailleurs intéressante pour cette catégorie d'animaux. Des travaux sont bien sûr encore nécessaires pour avancer dans ce domaine. La question est d'ailleurs soulevée au Parlement Européen qui après les travaux des commissions déjà cités, a décidé de donner une base juridique permettant le financement de ce processus de recherche (document PE 270.313/43 du 17-06-98)

150 - TELECOMS HEALTH RELATED ASPECTS : STATE OF THE ART IN THE FIELD OF RESEARCH

Les travaux publiés

La dernière édition des recommandations de l'ICNIRP (Commission Internationale pour la protection contre les radiations non ionisantes) après analyse de plus de 200 publications scientifiques (études épidémiologiques et études d'effets biologiques confondues) a conclu à une absence de preuves d'effets sur la santé. Il faut cependant préciser que parmi les travaux évalués par cette commission, beaucoup montrent des résultats d'effets réels soit sur la santé (épidémiologie) soit sur des organismes vivants (effets biologiques). Les normes proposées ne tiennent compte que des effets thermiques et ne limitent les puissances que pour les effets à court terme. Ces normes, actuellement imposées aux USA, sont recommandées par la Commission Européenne et sont également en vigueur en France. L'hétérogénéité dans le monde des normes standard d'exposition est à souligner (exprimées en densité de puissance) puisqu'elles vont de 0,001 W/cm² (New South Wales en Australie) jusqu'à 1000 - 10000 W/cm² au Royaume Uni (normes courantes aux USA et en Europe de 200 à 1000 W/cm²). Il convient d'emblée d'observer que ces normes ne tiennent pas compte des effets non thermiques, des actions prolongées avec risques d'accumulation, de la modulation par les basses fréquences (ELF), ou des effets potentiellement liés à des faibles absorptions spécifiques (ex : on ignore tout de l'effet à distance de 50m d'une station de base relais avec un SAR = 1mW/kg qui correspond à une densité de puissance de 1 W/cm² donc bien inférieur aux normes préconisées). D'autres instances ont analysé les effets des champs électromagnétiques sur la santé : par exemple, l'IARC (Agency for Research on Cancer) et d'autres groupes de travail ont souligné que les champs électromagnétiques (ELF) pouvaient avoir un effet carcinogène potentiel chez l'homme, en précisant qu'il s'agirait plutôt de pathologies de type leucémie en particulier chez l'enfant et non de tumeurs solides. Les champs incriminés sont résidentiels ; cet organisme va publier ses conclusions sur les champs de radiofréquence.

Pour simplifier l'analyse des effets des champs électromagnétiques de radiofréquence sur la santé, il faut considérer : l'effet thermique et l'effet non thermique ; l'effet biologique et l'effet épidémiologique ; l'effet des hautes fréquences (micro-ondes) et des basses fréquences émises par les téléphones GSM ou les antennes-relais en précisant tous les paramètres (intensité, fréquence, durée d'exposition, nature du sujet receveur, absorption spécifique, effet chronique, etc...)

Une analyse des derniers travaux publiés fait apparaître deux caractéristiques : la majeure partie de ces travaux utilise des champs simulés de l'appareil étudié (téléphone GSM) ou des fréquences artificiellement sélectionnées ; les supports d'études sont des humains volontaires ou des supports (cellules) d'origine humaine, ou des animaux. La contradiction entre les résultats obtenus existe toujours, avec des expérimentations démontrant un effet réel et d'autres infirmant cet effet. Les résultats récents publiés sont résumés ci-dessous :

Effets biologiques

Présence d'effets biologiques :

-Effets dus à des expositions à de faible intensité :

Sur des cellules: augmentation des protéines de stress{1, 2}, diminution de la prolifération cellulaire {3} ;

Sur des animaux: souris moins reproductrices avec stérilité à la 5^e génération {4} ; sensibilisation des animaux au long terme ce qui entraîne des effets pour des seuils de densité de puissance bien inférieurs aux normes . A ce jour, très peu d'expérimentation au long terme ont été réalisées.

-Effets dus à l'exposition globale de téléphones GSM :

Chez des sujets volontaires: modification de la production de mélatonine(évaluée indirectement par l'excrétion du métabolite urinaire) {5} ; modification de la fonction neuronale selon la durée d'utilisation {6} ; augmentation de la performance cognitive et de la capacité d'attention {7} ; effet positif sur la vigilance dans la narcolepsie{8} ; augmentation de l'attention{9} ; modification du flux sanguin cérébral lors de l'éveil et de l'électro-encéphalogramme du sommeil ou de l'éveil {10}.

Chez des animaux : effet léthal sur des embryons de poulets par action continue de GSM en phase d'appel{11} ; modification de la perméabilité de la barrière méningo-encéphalique {12}.

Sur des cellules: modification de l'expression génique, de la prolifération et de la morphologie chez des fibroblastes cutanés humains {13} ; activation non thermique de la protéine de stress HSP 27 dans les cellules endothéliales (conséquence possible de la détérioration du tissu cérébral){14} ; modification du stress oxydatif des radicaux libres par augmentation de la peroxydation lipidique et diminution de la SOD dans des érythrocytes humains{15} ; génotoxicité sur des lymphocytes humains{16} ; altération de l'activité électrique de l'hippocampe (siège cérébral de la mémoire à court terme) chez le rat sans effet thermique {17} ; effet génotoxique sur des leucocytes périphériques humains pour un SAR de 5,0 W/kg {18} .

-Effets observés après exposition à des radiofréquences spécifiques:

Sur des animaux: action d'ELF sur la diminution de HSP 70 donc diminution de la cytoprotection chez l'embryon de poulet {19} ; augmentation de la SOD et diminution du NO dans les cerveaux de lapin exposés {20} ;

Absence d'effets biologiques observés :

-Effets dus à l'exposition globale de téléphones GSM :

Chez des sujets volontaires: pas d'effet du GSM sur les facultés auditives{21} ; pas d'effet sur le taux de mélatonine{22} ; pas d'effet sur divers paramètres hormonaux ou cardiovasculaires {23} ou sur des paramètres immunitaires {24} ; pas de relation avec le mélanome malin oculaire{25} ; absence d'hypersensibilité chez des sujets exposés et absence de symptômes subjectifs comparés au témoins {26} et {27} .

Sur des animaux: pas de stimulation du développement de tumeurs induites par le diméthylbenzène(a)anthracène (DMBA) chez le rat {28} ; ruptures négligeables de la barrière méningo-encéphalique de la souris après effets prolongés {29} ; pas de différence dans des performances d'apprentissage chez le rat {30}.

Sur des cellules : pas de modification du calcium dans les cellules tumorales Jurkat {31} ; pas d'effets cytogénétiques dans les lymphocytes humains {32} .

-Effets observés après exposition à des radiofréquences spécifiques:

Sur des cellules: pas de transformation néoplasique de cellules C3H10T (835,62 MHz FDMA et 847,74 MHz CDMA){33} ; pas d'induction de micronoyaux dans les cellules du sang périphérique ou les cellules médullaires de rats exposés à 2450 MHz {34} ou

humaines à 847,74 MHz {35 ,36 } ; pas d'induction de micronuclei chez les cellules C3H10T(1/2){34} à 835,62 MHz FDMA et 847,74 MHz CDMA{37} .

Sur des animaux : pas d'augmentation de l'incidence de lymphomes chez des souris transgéniques E-mu-Pim-1 après exposition prolongée aux micro-ondes 898,4 MHz{38} .

Etudes biologiques

Effets observés sur la santé : pas de relation directe avec les tumeurs cérébrales ou des glandes salivaires mais une tendance dans l'association aux gliomes {39} ; une analyse comparative de 14 publications sur les effets du GSM sur l'activité cérébrale donnant un effet des ELF sur l'augmentation des ondes alpha {40} ; coup de chaleur, de fatigue et de maux de tête identiques pour les GSM et les téléphones analogiques mais proportionnel à la durée de l'appel et au nombre d'appels {41}.

Cette analyse rapide des derniers travaux publiés confirme les observations précédentes : on compte à peu près autant de publications montrant des effets soit biologiques, soit sur la santé que des publications apportant des résultats négatifs. Ceci nous conduit à exprimer une série de réflexions et de commentaires concernant la recherche dans ce domaine.

Reflexions et commentaires sur ce type de recherche

Il est très rare que le monde scientifique se divise ainsi. Chaque groupe est persuadé de la valeur de ses propres résultats et infirme les constatations de l'autre groupe, ce qui instaure une polémique.

Ce thème scientifique est dans un climat peu objectif :

- La téléphonie mobile dans son ensemble est d'abord une réalité économique importante qui implique un aspect financier qui devient rapidement politique. Le plus petit événement est médiatisé et amplifié. On parvient vite aux extrêmes : conséquences d'énormes investissements, ou crainte d'un danger « épidémique » qui effraie la population. Aucune publication d'innocuité ou de risque ne peut laisser indifférent.
- Cette technologie touche la population entière soit par la « consommation », soit par la répartition imposée dans le pays des antennes relais, les uns exigeant encore plus de communications, les autres demandant un droit à l'éviction des antennes-relais.
- Des troubles ont été observés par la population qui sont trop constants et homogènes pour être dus au seul effet « nocebo », même si quelques cas particuliers ont été constatés.
- Les industriels sont donc confrontés au principe de précaution qui les oblige à apporter la preuve de l'innocuité des technologies diffusées (téléphones et stations-relais).

On voit donc se dessiner les deux courants qui correspondent à la dualité des résultats obtenus, ceux qui vont dans le sens des effets nocifs et ceux qui vont dans la direction de l'innocuité.

Problèmes posés par cette recherche :

- Choix du modèle expérimental :

L'abondance de modèles utilisés donnant à peu près en nombre égal des résultats négatifs et positifs soulève fortement le problème du choix du modèle expérimental. Quels sont les risques d'erreur dans les deux cas ?

Un modèle donnant des résultats négatifs *peut* ne pas être approprié. *Il faut alors qu'un contrôle positif valide le modèle choisi et l'expérimentation.* Le résultat négatif prend alors toute sa valeur.

Inversement, *un résultat positif doit être également validé* afin qu'aucun biais ne puisse faire croire à une fausse positivité. Les contrôles négatifs sont alors nécessaires.

La seule différence entre les deux types de résultats est que le contrôle négatif est toujours présent pour valider l'expérience alors que le contrôle positif et la validation du modèle sont généralement absents des expérimentations. Le résultat négatif est pris pour ce qu'il paraît être sans justification du modèle.

- Multiplicité des paramètres

Dans les modèles étudiés (effet biologique ou analyse épidémiologique), l'action des ondes électromagnétiques est particulièrement difficile à mettre en œuvre étant donné la multiplicité des paramètres : ceux qui concernent la partie biologique (état, nature de l'organisme étudié ; paramètres biologiques mesurés) et ceux, innombrables, qui concernent les champs (fréquences, formes de l'onde, association d'ondes, intensité, durée, nombre d'applications, intervalles, sujet immobile ou mobile,), qui se combinent et expliquent les différences observées dans un modèle biologique donné selon les expérimentateurs. Comment par exemple analyser l'effet des radiofréquences sur des variations d'hormones de stress d'un animal mobile ? l'évaluation de l'absorption spécifique demande l'immobilité qui engendre alors elle-même un stress ?

Un modèle expérimental peut être totalement indépendant des paramètres externes : il est alors isolé. S'il est soumis à de nombreux paramètres externes (radiations parasites, température, saisons, etc..), il n'est plus isolé. Ceci nous conduit à rappeler que moins le modèle expérimental est isolé, moins il est reproductible, ...et inversement. Ce type d'expérimentation correspond plutôt à des systèmes non isolés qui concernent des organismes vivants donc complexes. Ceci peut expliquer les résultats tantôt positifs, tantôt négatifs obtenus avec certains modèles. C'est aussi une difficulté pour l'épidémiologie puisque les paramètres électromagnétiques externes sont presque impossibles à maîtriser dans le cadre de vie, les plus impliqués étant sans doute les écrans de visualisation (téléviseurs, ordinateurs, etc..)

- Difficulté pour le chercheur

Ces expérimentations sont dans l'interdisciplinarité complète. Le travail relève des compétences du physicien et de celles de biologiste ou du médecin. Chacun a tendance à s'exprimer plutôt dans sa formation initiale. Le biologiste ne maîtrise qu'en second lieu la physique, et la réciproque est vraie pour le physicien. Il s'agit donc d'investigations difficiles qui demande beaucoup de contrôles et de compétences.

Perspectives

Quelle que soit l'importance économique de la téléphonie mobile, on ne peut gommer les innombrables résultats démontrant les effets des champs électromagnétiques sur le vivant. Le nombre et la qualité des publications s'accroît, faisant apparaître des effets non thermiques et un rôle des ELF qui n'étaient traditionnellement pas envisagés. Les cibles sont variées, métaboliques, cellulaires, membranaires, cérébrales, permettant d'imaginer tout un monde d'interaction de nature électromagnétique en biologie. On constate que les normes de sécurité proposées actuellement sont totalement obsolètes et qu'un nouveau travail d'expertise doit être réalisé. On se trouve actuellement dans un ensemble d'idées reçues aussi bien dans le monde scientifique que dans le public. Pour le public, il ne s'agit

pas d'un « peur ancestrale de la nouveauté » comme cela est dit parfois puisque le public a adopté sans sourciller les écrans de visualisation qui ont aussi un effet biologique. Les plaintes correspondent à une réalité qu'il faut étudier, en particulier dans le cas des structures imposées comme les antennes-relais.

Il faut quitter le cadre de la polémique et s'attacher, d'une part, à vérifier les dommages éventuels causés par ces diverses radiations, et d'autre part, enrichir notre connaissance par ce nouvel aspect de la biologie.

Les thèmes des futures recherches pourraient être :

- Intensification des études des effets à long terme afin d'aménager les normes en fonction des effets non thermiques.
- Inscription du principe de précaution dans les normes concernant l'incertitude sur l'impact sanitaire des effets non thermiques.
- Tests d'innocuité biologique sur les nouvelles générations d'appareils mis sur le marché en incluant des contrôles positifs.
- Réalisation d'études sur les antennes-relais actuellement inexistantes (facteur d'exposition involontaire et chronique de la population générale).

Références

- 1- Daniells C, Duce I, Thomas D, Sewell P, Tattersall J, de Pomerai D. Transgenic nematodes as biomonitors of microwave-induced stress. *Mutat Res* 13;399(1):55-64
- 2- de Pomerai D, Daniells C, David H, Allan J, Duce I, Mutwakil M, Thomas D, Sewell P, Tattersall J, Jones D, Candido P. Non-thermal heat-shock response to microwaves. *Nature* ;405(6785):417-8
- 3- Velizarov S, Raskmark P, Kwee S. (1999), The effects of radiofrequency fields on cell proliferation are non-thermal. *Bioelectrochem Bioenerg* , 48(1):177-80.
- 4- Magras IN, Xenos TD. (1997), RF radiation-induced changes in the prenatal development of mice, *Bioelectromagnetics* 1997;18(6):455-61.
- 5- Burch JB, Reif JS, Noonan CW, Ichinose T, Bachand AM, Koleber TL, Yost MG. (2002), Melatonin metabolite excretion among cellular telephone users. *Int J Radiat Biol* 11:1029-36
- 6- Croft RJ, Chandler JS, Burgess AP, Barry RJ, Williams JD, Clarke AR. (2002) Acute mobile phone operation affects neural function in humans. *Clin Neurophysiol* 10:1623-32.
- 7- Edelstyn N, Oldershaw A, (2002), The acute effects of exposure to the electromagnetic field emitted by mobile phones on human attention, *Neuroreport* 21;13(1):119-21.
- 8- Jech R, Sonka K, Ruzicka E, Nebuzelsky A, Bohm J, Juklickova M, Nevsimalova S. (2001), Electromagnetic field of mobile phones affects visual event related potential in patients with narcolepsy, *Bioelectromagnetics*, 22(7):519-28.
- 9- Lee TM, Ho SM, Tsang LY, Yang SH, Li LS, Chan CC, Yang SY, (2001), Effect on human attention of exposure to the electromagnetic field emitted by mobile phones, *Neuroreport* ;12(4):729-31.
- 10- Huber R, Treyer V, Borbely AA, Schuderer J, Gottselig JM, Landolt HP, Werth E, Berthold T, Kuster N, Buck A, Achermann P. (2002), Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG, *J Sleep Res* ;11(4):289-95.

- 11- Bastide M, Youbicier-Simo BJ, Lebecq JC, Giaimis J,(2001), Toxicological study of electromagnetic radiations emitted by television and video display units screens and cellular telephones on chickens and mice, *Indoor Built Environ*, 10: 291-298.
- 12- Schirmacher A, Winters S, Fischer S, Goeke J, Galla HJ, Kullnick U, Ringelstein EB, Stogbauer F.(2000), Electromagnetic fields (1.8 GHz) increase the permeability to sucrose of the blood-brain barrier in vitro, *Bioelectromagnetics* ;21(5):338-45.
- 13- Pacini S, Ruggiero M, Sardi I, Aterini S, Gulisano F, Gulisano M. (2002) Exposure to global system for mobile communication (GSM) cellular phone radiofrequency alters gene expression, proliferation, and morphology of human skin fibroblasts. *Oncol Res*;13(1):19-24.
- 14- Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R. (2002) Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation*;70(2-3):120-9.
- 15- Moustafa YM, Moustafa RM, Belacy A, Abou-El-Ela SH, Ali FM.(2001), Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidant activities in human erythrocytes, *J Pharm Biomed Anal* ; 26(4):605-8.
- 16- d'Ambrosio G, Massa R, Scarfi MR, Zeni O.(2002) Cytogenetic damage in human lymphocytes following GSMK phase modulated microwave exposure. *Bioelectromagnetics* ;23(1):7-13.
- 17- Tattersall JE, Scott IR, Wood SJ, Nettell JJ, Bevir MK, Wang Z, Somasiri NP, Chen X.(2001), Effects of low intensity radiofrequency electromagnetic fields on electrical activity in rat hippocampal slices, *Brain Res* ;904(1):43-53.
- 18- Tice RR, Hook GG, Donner M, McRee DI, Guy AW.(2002). Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics* ;23(2):113-26.
- 19- Di Carlo A, White N, Guo F, Garrett P, Litovitz T.(2002), Chronic electromagnetic field exposure decreases HSP70 levels and lowers cytoprotection. *J Cell Biochem*;84(3):447-54.
- 20- Irmak MK, Fadillioglu E, Gulec M, Erdogan H, Yagmurca M, Akyol O.(2002), Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits, *Cell Biochem Funct* ;20(4):279-83.
- 21- Ozturan O, Erdem T, Miman MC, Kalcioğlu MT, Oncel S.(2002) Effects of the electromagnetic field of mobile telephones on hearing. *Acta Otolaryngol*; 122(3):289-93
- 22- Bortkiewicz A, Pilacik B, Gadzicka E, Szymczak W.(2002), The excretion of 6-hydroxymelatonin sulfate in healthy young men exposed to electromagnetic fields emitted by cellular phone -- an experimental study., *Neuroendocrinol Lett*; 23 Suppl 1:88-91.
- 23- Braune S, Riedel A, Schulte-Monting J, Raczek J.(2002), Influence of a radiofrequency electromagnetic field on cardiovascular and hormonal parameters of the autonomic nervous system in healthy individuals, *Radiat Res* ;158(3):352-6.
- 24- Radon K, Parera D, Rose DM, Jung D, Vollrath L.(2001), No effects of pulsed radio frequency electromagnetic fields on melatonin, cortisol, and selected markers of the immune system in man, *Bioelectromagnetics* ;22(4):280-7.
- 25- Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Christensen HC, Olsen JH., (2002), Mobile phones and malignant melanoma of the eye, *Br J Cancer* ;86(3):348-9.
- 26- Hietanen M, Hamalainen AM, Husman T (2002), Hypersensitivity symptoms associated with exposure to cellular telephones: no causal link, *Bioelectromagnetics* ;23(4):264-70.

- 27- Koivisto M, Haarala C, Krause CM, Revonsuo A, Laine M, Hamalainen H.(2001), GSM phone signal does not produce subjective symptoms, *Bioelectromagnetics* ; 22(3):212-5.
- 28- Bartsch H, Bartsch C, Seebald E, Deerberg F, Dietz K, Vollrath L, Mecke D.(2002), Chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) does not stimulate the development of DMBA-induced mammary tumors in rats: results of three consecutive studies. *Radiat Res*;157(2):183-90.
- 29- Finnie JW, Blumbergs PC, Manavis J, Utteridge TD, Gebiski V, Davies RA, Vernon-Roberts B, Kuchel TR. (2002), Effect of long-term mobile communication microwave exposure on vascular permeability in mouse brain. *Pathology*;34(4):344-7.
- 30- Dubreuil D, Jay T, Edeline JM.(2002), Does head-only exposure to GSM-900 electromagnetic fields affect the performance of rats in spatial learning tasks?, *Behav Brain Res* ;129(1-2):203-10.
- 31- Cranfield CG, Wood AW, Anderson V, Menezes KG.(2001), Effects of mobile phone type signals on calcium levels within human leukaemic T-cells (Jurkat cells). *Int J Radiat Biol*;77(12):1207-17.
- 32- Maes A, Collier M, Verschaeve L.(2001), Cytogenetic effects of 900 MHz (GSM) microwaves on human lymphocytes. *Bioelectromagnetics* ;22(2):91-6.
- 33- Roti Roti JL, Malyapa RS, Bisht KS, Ahern EW, Moros EG, Pickard WF, Straube WL.(2001), Neoplastic transformation in C3H 10T(1/2) cells after exposure to 835.62 MHz FDMA and 847.74 MHz CDMA radiations. *Radiat Res*;155 (1 Pt 2):239-247.
- 34- Vijayalaxmi, Pickard WF, Bisht KS, Prihoda TJ, Meltz ML, LaRegina MC, Roti Roti JL, Straube WL, Moros EG.(2001), Micronuclei in the peripheral blood and bone marrow cells of rats exposed to 2450 MHz radiofrequency radiation, *Int J Radiat Biol* ;77(11):1109-15.
- 35- Vijayalaxmi, Bisht KS, Pickard WF, Meltz ML, Roti Roti JL, Moros EG. (2001), Chromosome damage and micronucleus formation in human blood lymphocytes exposed in vitro to radiofrequency radiation at a cellular telephone frequency (847.74 MHz, CDMA). *Radiat Res*;156(4):430-2.
- 36- Vijayalaxmi, Leal BZ, Meltz ML, Pickard WF, Bisht KS, Roti Roti JL, Straube WL, Moros EG.(2001), Cytogenetic studies in human blood lymphocytes exposed in vitro to radiofrequency radiation at a cellular telephone frequency (835.62 MHz, FDMA). *Radiat Res*;155 (1 Pt 1):113-21.
- 37- Bisht KS, Moros EG, Straube WL, Baty JD, Roti Roti JL.(2002), The effect of 835.62 MHz FDMA or 847.74 MHz CDMA modulated radiofrequency radiation on the induction of micronuclei in C3H 10T(1/2) cells. *Radiat Res* ;157(5):506-15.
- 38- Utteridge TD, Gebiski V, Finnie JW, Vernon-Roberts B, Kuchel TR. (2002), Long-term exposure of E-mu-Pim1 transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence. *Radiat Res* ;158(3):357-64.
- 39- Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS.(2002), Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology* ; 13(3):356-9.
- 40- Hamblin DL, Wood AW.(2002), Effects of mobile phone emissions on human brain activity and sleep variables. *Int J Radiat Biol* ;78(8):659-69.
- 41- Sandstrom M, Wilen J, Oftedal G, Hansson Mild K. (2001), Mobile phone use and subjective symptoms. Comparison of symptoms experienced by users of analogue and digital mobile phones. *Occup Med (Lond)*;51(1):25-35.

151 - INVESTIGACION CIENTIFICA EN HOMEOPATIA Y SU ADECUACION CON LOS PRINCIPIOS HOMEOPATICOS

Les études sur les effets des médicaments fortement dilués et dynamisés sont totalement liées à l'utilisation de ces préparations en Homéopathie. Sans un tel exemple, aucun scientifique n'aurait pu imaginer travailler sur des modèles expérimentaux utilisant des solutions tellement diluées qu'elles ne contiennent théoriquement aucune molécule. Cependant, de telles dilutions préparées selon la méthode homéopathique et dans le champ de cette thérapeutique sont utilisées avec succès même quand leur molarité est inférieure à la limite donnée par le nombre d'Avogadro : ceci signifie alors qu'elles ne renferment plus de molécules. Ce type d'observation est rejeté par la communauté scientifique qui considère cet effet comme une erreur scientifique (La Recherche, 1998). Cependant les expérimentations étudiant ce phénomène ont été réalisées par divers chercheurs dans le but, pour la plupart d'entre eux, de valider les effets de l'Homéopathie. Nous n'allons pas donner une analyse exhaustive de tous les travaux publiés en recherche fondamentale ; ils sont très diversifiés et souvent très éloignés de la pensée homéopathique. Il est nécessaire de les clarifier et de vérifier leur adéquation aux principes homéopathiques qui doivent servir de système de référence dans une telle recherche.

Le *principe de similitude*, caractéristique essentielle de l'Homéopathie, peut se définir ainsi : "toute substance capable de provoquer à dose pondérale ou en dilution infinitésimale un ensemble de symptômes chez un sujet sain est capable d'éliminer ces symptômes lorsqu'ils sont présents chez le malade". Les symptômes identifiés par le médecin homéopathe étant exprimés aussi bien au niveau physique que mental, le deuxième principe de l'Homéopathie est le *principe de totalité*. Quant au *principe d'utilisation de doses infinitésimales*, il repose sur les observations d'Hahnemann : les remèdes choisis selon la loi de similitude sont plus puissants quand ils sont fortement dilués et agités à chaque dilution ("dynamisation ou succussion"). Cette dilution-dynamisation augmente l'efficacité du remède qui agit même lorsqu'il n'y a plus de molécules en solution (dilutions au delà de 10^{-23}). Il faudra donc que les modèles de recherche démontrent la validité des trois principes énoncés pour affirmer la réalité scientifique de l'Homéopathie.

Le principe de similitude qui est à la base même de l'homéopathie n'existe que par l'analyse des *symptômes*, soit chez le malade (pathologie), soit chez le sujet sain recevant le remède à doses pondérales ou infinitésimales (pathogénésie). Le symptôme devient donc l'élément fondamental à définir. C'est alors que commencent les différences qui séparent l'homéopathie du système de prescription classique désigné par Hahnemann (§66 & 67, 1824) par le terme allopathique et/ou antipathique (remèdes provoquant des symptômes différents ou "allo" et opposés ou "anti"). Dans le cas de la thérapeutique classique, les symptômes retenus par le médecin sont ceux qui sont caractéristiques de la maladie (*pathognomoniques*) et qui servent à faire le diagnostic de la maladie donc de la causalité des symptômes. La thérapeutique est alors établie selon l'activité des médicaments sur la pathologie elle-même. La réaction individuelle du malade n'est pas prise en compte, ni les modalités des manifestations symptomatiques. Le diagnostic de la maladie est indispensable au choix thérapeutique et les symptômes généraux sont "neutralisés" par des actions antagonistes (fièvre par antipyrétiques, douleurs par antalgiques, etc..).

L'interprétation des symptômes en homéopathie est tout autre. Pour le médecin homéopathe, l'observation du malade et l'analyse de tous les symptômes caractéristiques du sujet lui-même (*idiosyncrasiques*) sont nécessaires au choix du remède (Hahnemann, § 121 & 122, 1824) sans référence à la maladie elle-même. Les symptômes analysés ne servent donc plus à réaliser le diagnostic de la maladie mais à caractériser le mode réactionnel de l'individu malade. Les symptômes ne servent donc pas à une recherche de causalité de la pathologie ; ils sont plutôt envisagés comme la traduction, par le corps du malade, d'une situation pathologique impossible à traiter qu'il exprime par diverses manifestations à tous les niveaux, physique et psychique. Il devient alors évident que la totalité de l'organisme est concernée. Nous devons en outre faire une discrimination entre les symptômes et les modifications biologiques. En effet, l'existence des maladies inapparentes dont la découverte

valut le Prix Nobel à Charles Nicolle en 1923 nous montre que des modifications biologiques se produisent dans l'organisme sans manifestations symptomatiques, ce qui rend bien les maladies "*inapparentes*". Ceci nous conduit à identifier la modification biologique (apparition d'anticorps, paramètres biochimiques ou cellulaires, etc..)comme une modification de fonction "mécanique" qui existe toujours en cas d'agression alors que les symptômes correspondent à l'expression de l'organisme en souffrance qui ne trouve pas de solution à son problème et exprime cette inadéquation. L'exemple le plus simple peut être donné par les maladies inapparentes infectieuses du type rubéole ou toxoplasmose dont les symptômes sont exprimés seulement chez les sujets immunodéprimés qui expriment alors leur pathologie par des symptômes (fièvre, éruption, etc..). Les "séro-conversions" de diverses pathologies qui seules permettent un diagnostic précoce (SIDA, par exemple) montrent bien que pendant une certaine période, l'organisme peu infecté est arrivé à régler son problème pathologique sans symptômes ; dans ce dernier type de pathologie, ces derniers vont apparaître plus tard quand l'organisme débordé ne peut plus gérer son déséquilibre. Cette distinction entre symptômes et modifications biologiques est importante car ces deux éléments, bien que corrélés dans certaines circonstances, ne sont pas forcément liés et ne fonctionnent pas au même niveau. Mais les modèles expérimentaux les ont fréquemment mêlés, ajoutant à la confusion de l'interprétation des résultats se référant à l'Homéopathie.

De très nombreux articles ont été publiés en recherche fondamentale comme le montre les diverses revues publiées (Tisseyre, 1996 ; COST B4 report, 1999; Halm, 2001).

-Modèles suivant les principes de l'homéopathie stricto sensu :

-Modèles étudiant l'effet de dilution homéopathique de produits d'origine biologique dans une sorte d' "endo-iso-thérapie" .

-Modèles montrant un effet de protection par application de faibles doses ou de dilutions homéopathiques de la substance toxique ou de l'agent pathogène avant ou après l'intoxication ou l'infection avec le même produit (iso-thérapie).

Modèles démontrant des effets opposés en fonction de la concentration ou en fonction du temps dans un modèle "d'action-réaction" (modèles d'hormésis , modèles d'effet rebond)

Dans les cas où les vrais principes de l'homéopathie ne sont pas appliqués, il faudra définir les concepts sous-jacents à de tels travaux et les analyser en fonction des principes homéopathiques.

Références

COST Action B4, Final report supplement, « *Basic Research Litterature Review* », Office for Official Publication of the European Committee Publisher, 158-161, 1999.

Hahnemann S. *L'organon de l'Art de Guérir*, Arnold Publisher, Dresde., 1824.

Halm R., « Comprendre l'Homéopathie ; actualité et modernité de la recherche fondamentale », CY Editions Publisher, Nice, 403 pages, 2001.

Recherche (la)Le lobby est dans les têtes. [Editorial] *La Recherche*, 318: 5, 1998.

Tisseyre H. "Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie: proposition de critères méthodologiques". *Thèse Doctorat Pharmacie*, Université Montpellier I, Novembre 1996.

155 - EXISTE-T-IL UNE COMMUNICATION DE SENS ENTRE LA MATIERE MEDICALE ET LA SOUCHE EN HOMEOPATHIE ?

Doit-on croire que chaque minéral, chaque plante, chaque insecte et autres souches servant à la préparation de médicaments homéopathiques, ont une relation privilégiée avec

tel ou tel individu ? la matière chimique peut-elle avoir un sens pour le vivant ? C'est une question majeure pour qui s'intéresse à l'homéopathie ; de sa réponse découlera toute l'interprétation explicative d'une telle thérapeutique. Il y a tant de coïncidences entre le sujet sensible à un remède et le « comportement » de la matière première d'origine. De l'animal, bien sûr : « *Sitôt qu'un Lachesis est là, en plein Paris, il semble qu'on est en guerre. Toutes les valeurs, soudain, ont la couleur de la faim. Peur de manquer, peur d'être en reste, peur d'être volé, peur d'être lésé, peur d'être à nouveau un animal, quand, dans un salon, monte la sensation que, de toutes choses, il n'y a pas assez pour tout le monde : cherchez le Lachesis* » (Raphaële Billetdoux, *Je frémis en le racontant*, Plon Publisher 2000). Du végétal, avec ce bel exemple de China raconté par Philippe Servais (Conférence INHF, « *Le simillimum, histoire d'une vie* », 18 Janvier 2003, Paris) : *China*, écorce du quinquina, a perdu sa peau, a peur des couteaux qui coupent, a une douleur d'écorché vif, a la terreur des animaux qui mordent, souffre de ses pertes liquidiennes (sève), et permet de retrouver la problématique de l'écorce protectrice. Quant au monde minéral, « *Même certains minéraux, certains végétaux, d'un règne pourtant inférieur, ont évolué plus que (les) reptiles et leur sont déjà supérieurs.(....) A chaque règne, son rythme d'évolution et sa hiérarchie du lent au rapide, du primitif à l'évolué. Ainsi le Mercurius est-il, pour le règne minéral, particulièrement vif, le Calcareo carbonica particulièrement lent. Le sel marin Natrum muriaticum, prompt à se dissoudre, est inachevé* (Raphaële Billetdoux, *Je frémis en le racontant*, 2000). Ces systèmes d'expression, servant en quelque sorte de références dans l'application de la loi de similitude, se retrouvent dans les expressions symptomatiques des humains (ou des animaux) pour lesquels la thérapeutique homéopathique est envisagée. Nous voici alors confrontés à la définition de l'homéopathie et à son originalité. Il va falloir abandonner les conceptions classiques du « corps-machine et du corps-système sur lesquelles s'appuie la médecine conventionnelle en usage aujourd'hui » (Dominique Sorrente, *in* « Homéo et Juliette », par Patricia Le Roux, 2003). L'homéopathie demande l'« ouverture d'un nouveau champ de vision du réel » (*ibid.*).

Ceci nous oblige à rechercher une nouvelle logique. Il ne s'agit plus seulement des interactions moléculaires seules considérées dans le « corps-machine ». Si on s'en tenait là, le vivant ne serait qu'une auto-organisation. La structure en réseau du métabolisme, où tout s'enchaîne avec le voisin, suggère le « corps-système ». Des sous-systèmes s'organisent, qui vont à leur tour interagir entre eux. Mais, « *ce que dit la biologie de tous les sous-systèmes dont elle dévoile les mécanismes ne dit pas le premier mot sur la manière dont les sous-systèmes s'intègrent à un ensemble qui seul m'intéresse, le corps du bien-être ou le corps de la maladie* » (A. Lagache, *Echos du Sensible*, 1988). Cette vision systémique du vivant ne peut, par exemple, expliquer la globalité qui est une propriété importante de l'homéopathie.

Le vivant est bien différent, car il interagit en permanence à tous les niveaux avec son environnement. Ces échanges concernent matière et énergie. L'idée de globalité émerge de ce concept : en effet, la globalité transcende la somme des interactions et des sous-systèmes. Un nouveau modèle logique est alors nécessaire qui ne sera ni systémique, ni cybernétique.

Nous devons à Agnès Lagache *le paradigme des signifiants corporels* mettant en jeu la communication analogique qui permet des communications non symboliques au niveau corporel : « *le corps et l'esprit ne sont pas des objets, ni non plus des "boîtes" closes sur leur substance, mais des réseaux d'information vivants, organisés selon des lois régulières et intelligibles* ». (A. Lagache, *Echos du Sensible*, 1988). Le corps dans son ensemble reçoit des « informations » qui vont infléchir son comportement biologique et psychique : « *En fait, l'information est dans le récepteur ; c'est le corps qui donne sens à l'information qu'il reçoit, il crée du sens en fonction de ce qu'il est, c'est à dire de son rapport au monde déterminé*

comme processus interne » (*ibid.*). L'être vivant fonctionne comme un système ouvert ; il entre en résonance avec ceux des événements de l'environnement qui trouvent en lui un écho et qui ont un sens pour son organisme suivant le principe d'une mimesis entre formes sensibles. Cette communication peut l'amener à se modifier lui-même soit dans le sens même du message, ceci d'une manière passive (ce que l'on retrouve dans la pathogénésie), soit au contraire dans le sens d'une régulation différenciante qui correspond à l'action bénéfique du médicament.

Certains objets pourront devenir le support d'une information. Le seul exemple de support que l'on puisse proposer dans la limite de nos connaissances actuelles est validé par l'expérimentation scientifique : c'est celui des dilutions homéopathiques. Ces dilutions auraient le pouvoir de transmettre des informations au corps. Les informations ainsi reçues jouent le rôle de « signifiants corporels », capables de provoquer des modifications physiologiques après traitement de l'information par l'organisme.

Dans quel cadre ces « informations corporelles » fonctionnent-elles ?

Considérons *la loi de similitude*, principe de base de la thérapeutique homéopathique : elle repose sur une analogie de symptômes, ceux provoqués par des doses toxiques, pondérales ou infinitésimales d'un remède chez un sujet sain (pathogénésie), et ceux observés chez le malade. Toute la thérapeutique homéopathique est fondée sur l'analyse de ces différents symptômes se manifestant dans ces deux situations différentes et sur les circonstances de leur apparition. Or, le symptôme n'a rien à voir avec la perturbation biologique quantifiable. Les travaux de Charles Nicolle sur la naissance, la vie et la mort des maladies qui lui ont valu le prix Nobel en 1929, lui ont aussi permis découvrir l'existence des maladies inapparentes. Celles-ci sont une preuve de l'indépendance du symptôme et de la modification biologique : une maladie inapparente (rubéole, toxoplasmose par exemple) ne devient "visible" que chez l'immunodéprimé incapable de traiter l'affection de façon inapparente. Lui seul manifeste sa pathologie par des symptômes ; mais la « cicatrice sérologique » constituée par les anticorps spécifiques est constante chez tous les sujets atteints de façon inapparente ou visible. Si la modification biologique est la preuve de l'agression pathogène, le symptôme traduit « l'expression » de la pathologie par le malade qui a des difficultés à la surmonter. Les circonstances pathologiques font que le symptôme devient une expression qui n'aboutit pas à une résolution, une expression inachevée, bloquée. Ces deux manifestations de la maladie se situent à deux niveaux différents, l'un moléculaire et « mécanique » dans une dynamique « d'action-réaction » commune à tous les sujets et liée spécifiquement à la pathologie, l'autre dans une dynamique d'« impression-expression » particulière du sujet, selon des modalités qui lui sont propres et qui traduisent son mode d'expression singulier.

On comprend alors l'importance de l'étude de tous les symptômes, ceux présentés par le malade comme ceux développés par le sujet sain dans la pathogénésie d'un remède, avec leur variété, leurs modalités, la précision de leur mode d'expression. Le symptôme devient pour le médecin une représentation corporelle de la maladie personnelle du sujet qui résulte de la conjonction de circonstances externes et internes : il est une création signifiante de l'individu dans son ensemble, dans sa globalité . On retrouve la notion freudienne du symptôme comme tentative de guérison : le malade subit ses symptômes comme "imposés", ils sont une tentative improductive de solution .

La puissance de la thérapeutique homéopathique s'explique alors : par observation de l'expression de la maladie lue dans sa globalité, le thérapeute peut renvoyer à cet organisme malade *une image semblable* de cette expression grâce au remède dilué et dynamisé. Cette image joue un rôle de ré-information sur la pathologie et l'organisme est alors capable de

traiter lui-même ses symptômes par un effet qui pourrait être de type cathartique. L'homéopathie ne se charge pas de traiter la causalité matérielle de la maladie : elle semble intervenir en médiatisant et en inversant le processus naturel pathologique, soit pour accélérer la guérison (maladie aiguë), soit tout simplement pour assurer le rétablissement de la santé par une atteinte directe du symptôme ; son action est totalement provoquée et artificielle. Ainsi le symptôme apparaît-il comme une sorte d'expression inachevée et quelque peu fourvoyée et la thérapeutique homéopathique, par la similitude, remet en train la capacité de changement, donc l'équilibre de santé .

Cette étude des communications et des échanges entre les organismes vivants peut alors être envisagée comme une nouvelle lecture du réel ; il semble que l'homéopathie en soit une illustration rare. Restent alors à envisager les correspondances troublantes qui existent entre les « choses » inanimées, celles qui n'existent que par leurs propriétés moléculaires comme les minéraux ou les gaz, ou des organismes vivants comme les plantes, les animaux même inférieurs et l'homme. Tout semble coexister par des échanges ou par des identifications mimétiques ; le parasite communique avec son hôte ; le poisson échange et traduit sa forme par communication avec le milieu ambiant ; chaque organisme vivant s'exprime et les signifiants corporels paraissent se glisser partout dans la nature. *"On retrouve la pensée traditionnelle de nombreuses ethnies, de tant de cultures pour lesquelles il y avait des concordances entre tous les vivants, qui se communiquaient en quelque sorte des informations"*Jean-Marie Pelt, 1994.

Il semble bien que l'étude pathogénétique de telles substances permette à l'être vivant sensible de décoder leurs signifiants qui se traduisent alors en symptômes. Nous sommes toujours dans une communication signifiante révélée par le seul modèle d'étude connu actuellement : l'homéopathie, qui illustre si bien les connivences existant entre les choses et les êtres : *« Il n'existe rien dans le monde dont on ne risque - et plutôt plusieurs fois qu'une - de rencontrer quelque part l'homologue, sous une forme attendue ou sous une autre, d'abord déconcertante, mais qui, à l'examen, s'avère y correspondre terme à terme »*(Roger Caillois, Le Champ des Signes, 1978).

159 - FUNDAMENTAL RESEARCH IN HOMEOPATHY

1- Scientific papers on the pharmacological effect of homeopathic high dilutions.

The similia law is the specificity of homeopathy. It is based on analogy of symptoms observed in proving (healthy subject receiving the substance tested diluted or not) and patient (who is cured by this substance in homeopathic preparation). The main part of the treatments uses very diluted remedies, sometimes beyond the Avogadro-Ampere boarder. So, scientific studies on the effects of high dilutions started with homeopathic therapy. Without such an example, no scientist could imagine to test such diluted substances that theoretically contain no molecules. It has been proved by therapeutic use that extremely diluted solutions (even beyond Avogadro number) could have biological effects. This is a very controversial statement considered by the scientific community as a scientific error. It looks like an error because nobody is able to explain why and how these high dilutions can be active. However, experiments investigating this phenomenon have been performed by various scientists, most of them attempting to prove the effects of homeopathy. Many papers have been published in peer-reviewed scientific journal as well on basic as clinical research. An analysis of more than 300 papers on basic research in the field (Tisseyre, 1996; COST B4 report, 1999) shows that 34 papers validate the pharmacological effect of homeopathic high dilutions published in peer-reviewed scientific journals. After examining

184 clinical trials in a meta-analysis, the *Homeopathic Medicine Research Group (HMRG)* of the DG XII of the European Commission conclusion was that research in this field was valuable (1996) ; another meta-analysis of homeopathic clinical trials covering 89 trials (out of 185 studied) showed that the results were not compatible with the hypothesis that the clinical effects observed were completely due to placebo (Linde *et al*, 1997).

Since many papers have been published, this work does not claim to list exhaustively all published research. To avoid ambiguous interpretation, the models we propose are only non-molecular homeopathic dilutions or molecular dilutions so highly diluted than no classical pharmacology may be obtained: homeopathic dilution $\geq 9\text{CH}$ or 10^{-18} g (1 attogram) per treatment. We have only chosen papers published in peer-reviewed scientific publications to illustrate our argumentation. We will discuss then various theoretical approaches that may bring some explicative elements to such an important curing method.

1-1- Experimental models using high dilutions of endogenous molecules.

We will first present models using high dilutions of biological products designed by the term « endogenous molecules ». Many experimental models have been carried out with endogenous molecules, most of them relevant to the immune system. Descriptions of an immuno-modulatory activity of succussed dilutions of thymulin were described (Bastide *et al*, 1985, 1987, 1995 ; Doucet-Jaboeuf *et al*, 1982; Doucet-Jaboeuf, 1986; Daurat, 1988). High dilutions of bursin were able to replace the Bursa of Fabricius in chickens operated during the embryonic life (3rd day) and treated during the same period at 6th and 9th day (Youbicier-Simo *et al*, 1993, 1996a, 1996b). Highly diluted histamin even placed in sealed vials or the highly diluted antigen itself was administered in isolated hearts of guinea pigs immunized with ovalbumin induced significant coronary flow variations (Hadjji *et al*, 1992 ; Benveniste *et al* ,1992 ; Litime *et al*, 1992). Thyroxin was administered in highly diluted succussed solution (10^{-30}) to frogs at the end of the metamorphosis of the tadpoles. The number of the two-legged or four-legged tadpole observed by Endler *et al* (1994, 1995, 1997a, 1997b) was significantly in the treated amphibians when compared to the control (evaluated by climbing activity). The observation was similar even though the effect of the succussed dilution of thyroxin was transmitted through an electronic device.

1-2- Experimental models based on the prevention of intoxication by homeopathic high dilutions of the same toxic substance (isotherapy)

Observations were processed using succussed high dilutions of the poison itself before poisoning the organisms by the same one. This may be observed either with a treatment before or after poisoning: in the first case, the living organism is in the situation of being informed of the danger. In the second case, the process of natural defence is extended by the high dilution treatment. A meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology has been published (Linde *et al*, 1994). Examples of protection by succussed high dilutions of heavy metals using 10^{-30} or 10^{-40}M of Cadmium, Cis-Platinum (Delbancut, 1994, Delbancut *et al* ,1997) or mercury chloride (Cal *et al*,1986) were published. No cross-reaction exists even though the organisms are treated before with a poison very similar (i.e. two heavy metals) (Delbancut, 1994). Moreover, when the "prevention" is processed by using high dilutions of Cadmium and the toxic effect by Cis-Platinum, no protection occurs but a contrary effect: the treated cells (LLCPK in culture) dye in greater number than the cell-control (Delbancut, 1994). The protective effect of Arsenicum album 30C against arsenite trioxyde has been demonstrated in mice (Mitra *et al*, 1999; Kundu *et al*, 2000) or in plants (Betti *et al*, 1997; Brizzi *et al*, 2000). Another model on neuroprotection using high dilutions of glutamate of cultured rat neurons against toxicity of 25microM of glutamate has

been published (Jonas et al, 2001). However, this cross-reaction exists when the protection is induced by molecular classic concentrations (Van Wijk *et al* , 1993, 1994). Taddei *et al* (1995) studied the effect of high dilutions of different teratogenic substances administered before and after the teratogenic challenge. The results demonstrated the specificity of the isotherapeutic treatment (identity between the first and second stressor) as the best results preventing caffeine teratogenic effects were obtained with coffee; however the adenine did not protect against the adenine itself.

Doutremepuich *et al* (1987, 1990, 1994) have shown in vivo and in vitro that high dilutions of aspirin had a thrombogenic effect whereas classical ponderal doses have an antithrombogenic effect. The same principle of experimentation was presented by Pongratz on plants (Pongratz *et al*, 1994) by using silver nitrate to stimulate the growth of wheat.

In clinical trials based on the isotherapy with homeopathic high dilution principle, contrary effects were also observed: curative effects were published by Reilly *et al*.(1986) when pollen hay-fever was treated by Pollen 30CH while Abel (2001) in a similar model with birch pollen did not observe any curative effect but an increase of the clinical manifestations.

1-3- Experimental models based on the *stricto sensu* similia principle of homeopathy

Experimental models based on the similia principle exist but for practical reasons, few of them are published. Two parameters are concerned: a scientific experimentation needs to compare groups of animals (test group and control group). The similia principle is based on the specific effect of homeopathy on each individual, each one expressing its own symptoms. So it is rather difficult to find groups needing the same medicine except when the symptoms are very local. For instance, one of the local symptoms of the homeopathic medicine *Silicea* is the decrease of cicatrisation. To prove the efficacy of this remedy, local lesions on ears of mice allowed to demonstrate that *Silicea* 5 CH, 30 CH and 200 CH increase the cicatrisation process measured by image analysis of the hole induced in the mouse ears (Oberbaum *et al*, 1992). Another experimental model using *Silicea* was performed studying its effects directly on macrophages (Davenas *et al*, 1987). Other models based on a more mechanistic approach of regulation proved the activity of succussed high dilutions of Apis or histamine on allergic patients basophils (Poitevin *et al*, 1986, 1988). The effect of Arnica 30C was tested on sonicated mice protecting against induced genotoxicity (Chakrabarti *et al*, 2001). A reduced genotoxicity was observed in p-DAB induced hepatocarcinoma in mice treated by Chelidonium 30 C or 200 C (Biswas *et al*, 2002). Of course, all the clinical trials used in veterinary medicine are a useful demonstration of the activity of homeopathy and not a placebo effect (Entretiens du Carla, 2002).

1-4- Physical studies of homeopathic high dilutions

The physical properties of high dilutions were also studied. A high dilution is a solution of a material (pure chemical or biological substance, vegetal or biological extract etc...) serially diluted with "succussion" (strong vertical agitation) between each dilution in a solvent, classically water or ethanol (currently 60%). This is also designed by "potentised dilutions". The physical state of the "potentised dilutions" have been tested by NMR by Demangeat *et al* (1992, 1997). It seems that the succussed dilute solution presents significant differences compared to the succussed water control allowing the hypothesis of a remaining modification related to the original molecule. But no scientific repeatable study was really performed (Abel, 2001). Two very recent papers demonstrate that the physical state of the succussed homeopathic solutions without any molecule is different from the controls: it has been shown by thermoluminescence (Rey, 2003) that differences exist but no explanation is given by the author; this has been observed also by discharge gas visualization (Bell *et al*, 2003) with specific characteristics allowing to differentiate four 30C remedies; these two analysis may

involve a link with electromagnetic parameters. Two approaches may be proposed: the structuralist one, inspired from the mechanistic paradigm, demonstrating a conservative structure of the original molecule printed in the solvent (Agnastostatos 1994, Del Giudice *et al*/1988, Schulte, 1994). The second one is based on the diffusion of an "information" carried from the succussed solution. This "information" was transferred by Endler *et al* (1997) or Van Wijk *et al* (1994) as an electromagnetic signal by mean of an input coil linked to a filter and an amplifier (Endler *et al*, 1997b). However, these results are hard to repeat. The high dilution signal of histamin transmitted to an isolated guinea-pig heart was inhibited by a magnetic field (Hadji, 1992). From all these observations, it looks like an electromagnetic parameter exists in the process of transmission of this therapy.

2 Researches on the mechanism of action of homeopathy

2-1- The qualities of classical experimental design

The concept of experimental method was introduced by Galileo Galilei at the end of the XVIth century and was perfectly presented by Descartes in the first half of the XVIIth century. Subsequent methodological criteria are universal and no one could imagine that a modern scientific demonstration could actually deny this proposition. In the context of classical science, the following criteria are required: the evaluation must be within an experimental design and the observed effect must be measurable and reproducible.

An *experimental design* construction is related to the underlying theory : this may concern a very narrow concept : for instance, is this molecule interacting with this secondary messenger in this type of cell ? or this may concern more general concepts. The experimental design is built to verify a hypothesis itself built according to empirical observations to reach the deductive demonstration as proposed in experimental methodology. It is necessary to create the model according to the theory that will be validated or invalidated.

Measurement depends on the existence of technical; it is not an intrinsic property of the studied object. For instance, before the existence of Geiger-Müller counter, nobody was able to measure the radioactive effect: this did not mean that this radiation did not exist since earth formation. When the measurement is possible, statistics validate it as a confirmation of the quality of the measurement. The appropriate test has to be chosen.

Reproducibility depends on the degree of isolation of the studied phenomenon from its environment. The more the phenomenon depends on environmental parameters, the greater is the variability and the more difficult the reproducibility. Of course, physico-chemical models seem to be very independent and they are easily reproducible; but biological effects observed in living organisms interfere with many parameters: temporal and environmental parameters are the best known. To avoid such difficulties, biologists classically study basic mechanisms by using *in vitro* models in order to control the main part of environmental conditions.

2-2- Particularities observed in high dilution research

Some particularities are observed in experimental models using homeopathic high dilutions :

- pharmacological effects of solutions in which the "substance" has disappeared.
- memory effect observed in clinical practice (the first action is often different from the following one).
- contrary effects according to the health condition of the subject (the similia principle itself). This was also observed in some experimental models (thymulin and interferon, in Bastide *et al*, 1985, 1987 ; Doucet-Jaboeuf *et al*, 1982; Doucet-Jaboeuf, 1986; Daurat, 1988)

-contrary effects may be observed according to environmental conditions, i.e. in allergic treatments by birch pollen "Betula 30 CH" (Aabel, 2000), in which the treated patients showed more symptoms than the control; the concomitant variations were increase of temperature and pollen in the atmosphere. Another study performed on irradiated mice demonstrated that the effect of high dilutions of bursin / interleukin 3 / thymulin in total body irradiated mice was protective in warm season but increased the mortality of treated mice in cold season (Guennoun *et al.*, 1996, 1997; Guennoun, 2000).

- suppression of the current pharmacological molecular effect when the treatment by the same product in high dilution (15 CH) is associated (dexamethasone in carrageenan oedema (Bonamin *et al.*, 2001)

2-3- Working hypothesis and general theories applied to homeopathy

Provided active dilutions are molecule-free and taking in account experimental observations, a working hypothesis concerning mechanisms underlying the effects of succussed highly diluted compounds is necessary. We will distinguish working hypothesis and the general theories. The first may concern the transmission of the effect of the homeopathic dilutions; the second is more related to the three principles of homeopathy: similarity, whole organism effect, curing operation.

2-3-1- Working hypothesis

Starting from phenomena observations, working hypothesis has to be formulated and the experimental design of research will be organized according to the theory. For example, when a virologist tries to find the pathogenic agent of a new infectious disease, he uses the "pastorian concept" and organizes his experiments according to the biological properties of the viruses. He will avoid to seed viruses on mineral support because he knows virus growth requires living cells; on the contrary, bacteria may grow on adapted synthetic medium. However, the theory may be more general and may concern the conceptual framework of reasoning.

Provided active dilutions are molecule-free and taking in account the experimental observations published in scientific papers (see above), working hypothesis concerning mechanisms underlying the effects of highly diluted are necessary. We must remind that Avogadro, physicist of the XVIIIth century and contemporary of Hahnemann, proposed the hypothesis (actually « Avogadro-Ampère » law) that is a quantitative modern chemistry law as it allows to count molecules number in molecule-gram ($N=6,022 \times 10^{23}$). This number indicates that a dilution greater than 10^{23} does not contain any molecule. This boarder is between homeopathic dilutions 10CH (10^{-20}) and 12 CH (10^{-24}) according to the molecular weight of the diluted product.

As the dilution-succussion is a fundamental modality to obtain pharmacologically active high dilutions in homeopathy, we will distinguish this kind of preparation even though they contain still molecules i.e. diluted less than 10C (10^{-20}) from the unsuccessful very low concentrations that we can find in classical research: such as very low concentrations of pheromons which act at the level of 10^{-16} M (Andersen *et al.*, 1991), or neuropeptides introduced directly into the brain at 10^{-6} pg i.e. one attogram (Pavel *et al.*, 1977), or kinds of catalytic effects of metal at picomolar concentrations (Markovac *et al.*, 1988) or immunomediators (Leung-Tack *et al.*, 1986) and neuropeptide activity on lymphocytes (Boudard *et al.*, 1991) at 10^{-14} M. In these cases, no comparison with the effects of succussed high dilutions is available.

The papers presented above demonstrate effectiveness of high dilutions starting from 9 CH homeopathic dilution (10^{-18} g) and above. In these experiments, the pharmacological effect cannot be related to the presence of molecules. Our choice is to discuss only about the "non-

molecular" activity nevertheless low dilutions with remaining molecules (4CH, 5 CH, 7 CH) are very commonly used in homeopathy according to the similia principle. Choosing only non-molecular high dilution activity will simplify the discussion as no reference to molecular activity is possible. For that reason, we may suppress the following molecular hypothesis such as cybernetic regulation, rebound effect and self recovery (Van Wijk *et al*, 1994) that claims a necessary strong molecular effect to stimulate the "self recovery" as a function of time. This self-recovery belongs to the "action-reaction" working hypothesis. It is the reaction of the organism to aggressions and self-recovery concerns the appropriate auto-regulation and specific tools to reach a new equilibrium. The forces it uses in order to find a new balance are so strong that no non-molecular treatment is able to provoke this. According to the same logic, the "Arndt-Schultz law" or so-called "hormesis" cannot be a help to understand the mechanism of homeopathic high dilutions. It was shown that "high concentrations inhibit growth, low concentrations increase growth" (Southam *et al*, 1948; Stebbing, 1981). This observation is very old and was also published by Arndt and Schultz (1877) : it is verified for every type of organism. This is relevant of the "action-reaction" mechanism : but the result is obtained with concentrations close to the toxic one. This is used in the protective system so-called "mithridatization" in which low doses of poison taken every day inhibit the poisoning effect by permanent production of inhibitory compound such as heat shock proteins in the "action-reaction system. The contrary effect obtained with lower dose of the toxic substance and the application to the protective effect is often proposed to explain homeopathy (Bellavite *et al*, 1999). However, the production of the contrary effect by synthesis of defence molecules is related to the presence of a real presence of molecular substance. This is not observed when high dilutions of a toxic are administered (Delbancut, 1994) even though this treatment amplifies the synthesis of defence molecules at the moment of the poisoning. As we indicated (see §1-5-1-2), a cross reaction is observed in the molecular model (Van Wijk *et al*, 1994c) : in the high dilution treatment, opposite effects may be observed , the cross reaction increasing the sensitivity of the pre-treated cells instead of protecting them (Delbancut, 1994, 1997). Working hypothesis concern also effects of electromagnetic fields, based on ideas as bioenergy (Kiang *et al*, 2002; Hintz *et al*, 2003), biofield (Rubik, 2002) or systemic memory resonance (Schwartz *et al*, 2000). It is a hard work to analyse how electromagnetic fields could operate precisely in the field of homeopathy: so many parameters are concerned : frequency, wave shape, intensity, origin and targets, etc.. tis part is always in fringing science and much work has to be done.

2-3-2- Proposed theories:

Some of the proposed theories seem very far from the homeopathy problematic. For instance, deterministic chaos was suggested or complexism (Le Moigne, 1990; Le Moigne *et al*, 1997). The complexism is interesting when applied to hierarchy of the symptoms in homeopathy or to explain the organization of the pathologies of a patient that applies the teleological hypothesis to the interactions between a subject and his pathologies. But in these models, no operational phenomenon can explain the curing effect of homeopathy.

The most adapted theory seems to be the Lagache theory (Lagache 1988, 1997a, 1997b; Bastide *et al*, 1992, 1995, 1997, 2001, 2002). Is is really a new paradigm : just as the mechanistic paradigm seizes the material interactions between objects and the symbolic paradigm assumes linguistic facts, Lagache introduces the paradigm of corporal signifiers. It is based on the informative communication of the body, not only at a symbolic level. The living organism is a complex structure able to exchange information with the external world; information also circulates in its internal world allowing exchanges at every level: the living organism is an informed-informing structure. Living beings communicate with their world in a "non verbal" way. These exchanges concern matter and energy. The concept of totality (one

principle of homeopathy) emerges from this concept: totality transcends the sum of interactions and sub-systems. A new framework is necessary that is neither cybernetic nor systemic.

The paradigm of the corporal signifiers is based on an analogical communication at the body level. The living body operates as an open system; it is resonant with the environmental events that have a sense for it. This communication leads it to modify itself either in the sense of the message by a passive mimesis (proving) or in a differentiating regulation corresponding to the beneficial remedy action. Lagache proposes that this system functions as a relationship communication between the "informative minimum system" including the active molecule which will be the matrix of information ("raw material and/or stock"), the sensitive receiver able to read and treat this information (healthy subject for proving or patient) and the mediation of information which is represented by the succeeded homeopathic dilutions. Here the electromagnetic field working hypothesis are interesting to explain how is transmitted information. Information is not an object but needs a carrier that could be electromagnetic waves. Information exists only when exists a sensitive receiver. This information (corporal signifiers) will be received and treated by the organism if it has a sense for it. But what is "read" by the body receiving corporal signifiers?

At the first chapter, analysing the published experimental models, we have classified the effects of homeopathic high dilutions in three categories: models with biological molecules (§ 1-5-1-1), models of isotherapy (§1-5-1-2), models using the similia principle (§1-5-1-3). We must define how the organism will read and treat each one through experimental demonstration. Once again, exchange of information does not follow the same logic as exchanges of objects.

The information of biological molecules produced by the body is automatically recognized and is always significant for the body when it is used in the logic of the organism (physiological function). When the models are built according to physiologic function, effects are significant and reproducible (Youbicier-Simo *et al*, 1993, 1996a, 1996b).

In the isotherapy models, the identity between the substance used for the homeopathic high dilution and the toxic must be perfect, or else contrary effects (or no effect) are observed. A false information not understood at the moment of the toxic effect shows no effect or the misunderstanding provoke an adverse effect. The phenomenon of information is instantaneous and explain the suppression of the dexamethasone molecular by high dilution of the same (Bonamin, 2001).

The similia law is the specificity of homeopathy. It is based on analogy of symptoms observed in proving (healthy subject receiving the substance tested diluted or not) and patient (who is cured by this substance in homeopathic preparation). This precise definition is very important to avoid confusion. So, it is necessary to define the homeopathic symptoms. Charles Nicolle (Nobel Prize 1929) discovered the "life and death of the diseases" and identified the "inapparent diseases" that do not show any symptoms but provoke biological modifications such as antibodies ...(i.e. rubella, toxoplasmosis ...). It means that the symptom is independent from the biological signs. The symptom is an expression by the subject when he is unable to treat his pathology. The biological sign belongs to the mechanistic world in the action-reaction system (including the cybernetic one); the symptom is an expression in the world of affect (impression-expression system). In homeopathy, the interesting symptoms are those in which the patient expresses his singularity (idiosyncrasic symptoms). These symptoms are an attempt to find an impossible answer. The analogical communication allowed by the informative dilutions of the remedy that is able to provoke the similar symptoms brings to the organism the answer it is looking for. Then, the body is able to recognize and treat this information that helps the patient as a cathartic phenomenon. This general theory could be an help to understand what is homeopathy. It was necessary to develop to show the specificity of a therapy based on the properties of the living organism.

We have to follow a very long road and we have to do many experiments to find

explanations to this therapy. Whatever the working hypothesis that have to be confirmed, we must always remind the three principles of homeopathy that give its specificity without extrapolating to the mechanistic functions of classical medicine. The more difficult is to build new experimental models keeping in mind the particularity of homeopathy because the three principles of this therapy are interdependent.

References

- Aabel S., Fosshiem S., Rise F., « Nuclear magnetic resonance (NMR) studies of homeopathic solutions », *Br.Hom.J.*, 90 : 14-20, 2001.
- Agnastostatos G.S., "Small water clusters (clathrates) in the preparation process of homeopathy", 121-128, 5-19, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-2676-8, 1994.
- Andersen O., K.B.Doving, "Gonadotropin releasing hormone, a novel olfactory stimulant in fish", *Neuroreport*, 2 : 458-460, 1991.
- Bastide M, Daurat V., Doucet-Jaboeuf M., Pelegrin A., Dorfman P. "Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice", *Int.J.Immunotherapy*, 3 : 191-200, 1987.
- Bastide M, Doucet-Jaboeuf M., Daurat V., "Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers", *Immunol. Today*, 6 : 234-235, 1985.
- Bastide M, Lagache A., Lemaire-Misonne C., "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.
- Bastide M, Lagache A., The paradigm of Signifiers, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.
- Bastide M., Boudard F., A novel concept of immunomodulation, in *Forum sur l'Immunomodulation*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris, 303-316, ISBN 2-7420-0076-3, 1995.
- Bastide M., Recherche Fondamentale, in: A.Sarembaud, *Abrégé d'Homéopathie*, Masson Paris Publisher, 221-234, 2002.
- Bell IR, Lewis DA2nd, Brooks AJ, Lewis SE, Schwartz GE, « Gas discharge visualisation evaluation of ultramolecular doses of homéopathique medjidihs under blinded , controlled conditions », *J altern complement med*, 9 : 25-38, 2003.
- Bellavite P., Andrioli G., Lussignoli S., Bertani S., Conforti A. « Homeopathy in the perspective of scientific research », *Ann.Ist. Super Sanita*, 35 : 517-527, 1999.
- Benveniste J., B.Arnooux and L.Hadji, " Highly dilute antigen increases coronary flow of isolated heart from immunized guinea-pigs", *FASEB* n° 3900, 1992.
- Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Effect of high dilutions of Arsenicum album on wheat seedlings from seeds poisoned with the same substance, *Br Hom J*, 86 : 86-89, 1997.
- Biswas S, Khuda-Bukhsh A, « Effect of homeopathic drug, *Chelidonium*, in amelioration of p-DAB induced hepatocarcinogenesis in mice », *BMC Complement Altern Med*, 2 : 4, 2002.
- Bonamin L.V., Nina A.L., Caviglia F., Martinho K., « Very low dilutions of dexamethasone inhibit their own pharmacological effect in vivo », *Br.Hom.J.*,90 :198-203, 2001.
- Boudard F., M.Bastide, "Inhibition of mouse T-cell proliferation by CGRP and VIP: effects of these neuropathies on IL-2 production and cAMP synthesis", *J.Neurosc.Res.*, 29, pp 29-41, 1991.
- Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Betti L, « Statistical analysis of the effect of high dilutions of arsenic in a large dataset from a wheat germination model », *Br Hom J*, 89 :63-67, 2000.
- Cal J.C., F.Larue, J.Guillemain, J.Cambar, "Chronobiological approach of protective effects of *Mercurius corrosivus* against mercury-induced nephrotoxicity", *Ann. Rev. Chronopharmacol.*, 3 : 99-102, 1986.

- Chakrabarti J, Biswas SJ, Khuda-Bukhsh AR, « Cytogenetical effects of sonication in mice and their modulations by actinomycin D and a homeopathic drug, *Arnica 30* », *Indian J Exp Biol*, 39 : 1235-1242, 2001.
- COST Action B4, Final report supplement, « Basic Research Litterature Review », *Office for Official Publication of the European Committee Publisher*, 158-161, 1999.
- Daurat V., "Modulation de la réponse immunitaire de la souris par des doses infrapharmacologiques d'immunomédiateurs", *Thèse Docteur ès Sci.Pharm. & Biol., Université de Montpellier 1, France*, 1988.
- Davenas E., Poitevin B., Benveniste J., « Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of *Silicea* » ; *Europ.J.Pharmacol.*, 135 : 313-319, 1987.
- Del Giudice E., "Is the memory of water a physical impossibility", 117-119, 5-19, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-2676-81994.
- Delbancut A, "Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales", *Thèse Université Bordeaux II, France*, Juillet 1994.
- Delbancut A., Barouillet M.P., Cambar J., « Evidence and mechanistic approach of the protective effects of heavy metal high dilutions in Rodent and renal cell cultures. ", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-4466-9, 71-83, 1997.
- Demangeat JL., C.Demangeat, P.Gries, B.Poitevin, A.Constantinesco, "Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de silice/lactose", *J.Med.Nucl.Biophys*, 16 :135-145, 1992.
- Demangeat JL., P.Gries, B.Poitevin, "Modification of 4 MHz N.M.R. water proton relaxation times in very high diluted aqueous solutions", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-4466-9, 95-110, 1997.
- Doucet-Jaboeuf M, J.Guillemain, M.Piechaczyk, Y.Karouby., M.Bastide, "Evaluation de la dose limite d'activité du Facteur Thymique Sérique", *C.R.Acad.Sci.*, 295, III 1982.
- Doucet-Jaboeuf M., "Activité de très faibles doses d'hormones thymiques sur la réponse immunitaire humorale de la souris: incidence sur le rythme circannuel", *Thèse Docteur es Sciences Pharm.& Biol., Université de Montpellier 1,France* ; 1986.
- Doutremepuich C, Aguejouf O., Pintigny D., Sertillanges M.N. and De Seze O., "Thrombogenic properties of ultra-low-doses of acetylsalicylic acid in a vessel model of laser-induced thrombus formation", *Thrombosis Res.*, 76, pp 225-229, 1994.
- Doutremepuich C, De Seze O., Le Roy D.,Lalanne M.C., Anne M.C., "Aspirin at very ultra low dosage in healthy volunteers effects on bleeding time, platelet aggregation and coagulation", *Haemostasis*, 20, pp 99-105, 1990.
- Doutremepuich C., Pailley D., Anne M.C., De Seze O, Paccalin J., Quilichini R., « Template bleeding time after ingestion of ultra low dosages of acetylsalicylic acid in healthy subject », *Thrombosis Res.*, 48 :501-504, 1987
- Endler P.C, Pongratz W., Kastberger G., Wiegant F.A.C., Schulte J., "The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs", *J.Vet.Hum.Tox.*, 36 : 56-59, 1994.
- Endler P.C., Heckman C., Lauppert E., Pongratz W., Alex J., Dieterle D., Lukitsch C., Vinattieri C., Smith C.W., Senekowitsch F., Moeller H., Schultze J., « The metamorphosis of amphibians and information of thyroxin storage via the bipolar fluid water and on a technical data carrier ; transference via an electronic amplifier. », in : *Fondamental Research in Ultra High dilution and Homeopathy*, Endler PC, Schulte J Editors, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN , 0-7923-5051-0, 155-187, 1997b.
- Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, "Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regard to homeopathic toxicology", *Vet.Human Tox.*, 37 : 259-260, 1995.

- Endler PC, W.Pongratz, C.W.Smith, J.Schulte, F.Senekowitsch, M.Citro, "Non molecular information transfer from thyroxine to frogs", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, , 0-7923-5051-0, 149-160, 1997a.
- Entretiens du Carla, « L'homéopathie : relations entre les recherches actuelles et la pratique médicale et pharmaceutique », Laboratoires Pierre-Fabre, 24 & 25 octobre 2002.
- Guennoun M. « Impact des rayonnements ionisants sur le système immunitaire et effet radioprotecteur d'une préparation á base de bursine, thymuline et interleukine 3 chez la souris BALB/c. » *Thèse Doctorat Université Montpellier I, France*, 2000.
- Guennoun M., Boudard F., Cabaner C., Robbe Y., Dubois J.B., Bastide M., « Radioprotective effect of immunomediators in total body irradiated BALB/c mice according to the season » *Chronobiology Internat.*, 14, Suppl 1, 119,1997.
- Hadji L., Arnoux B and Benveniste J, "Effect of dilute histamine on coronary flow of guinea-pig isolated heart. Inhibition by a magnetic field". *FASEB*, n°7040, 1992.
- Hintz KJ, Yount GL, Kadar I, Schwartz G, Hammerschlag R, Lin S, « Bioenergy definitions and research guidelines », *Altern Ther Health Med*, 9 :A13-30, 2003.
- Homeopathic Medicine Research Group Report, Direction Générale XII, Commission Européenne. *Rapport final*, Commission Européenne Ed. , 229 pages, 1996.
- Kiang JG, Marotta D, Wirkus M, Wirkus M, Jonas WB, « External bioenergy increases intracellular free calcium concentration and reduces cellular response to heat stress », *J Invest Med*, 50 :38-45, 2002.
- Kundu SN, Mitra K, Khuda Bukhsh AR, « Efficacy of a potentized drug (*Arsenicum album* 30) in reducing cytotoxic effects produced by arsenit trioxyde in mice : IV. Pathological changes, proteine profile, and content of DNA and RNA », *Complement Ther Med*, 8 : 157-165, 2000.
- Jonas W, Lin Y, Tortella F, « Neuroprotection from glutamate toxicity with ultra-low dose glutamate », *Neuroreport*, 12 : 335-339, 2001.
- Lagache A, « What is Information ? » in *Signal and Images*, Bastide M ed., Dordrecht Kluwer Academic Publisher, ISBN 0-7923-5051-0, 279-293, 1997a.
- Lagache A, *Echos du sensible*, Alpha Bleue Publisher, Paris, 1988.
- Lagache A, "Notes on the conceptual basis of Science", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-5051-0, 269-279, 1997b.
- Le Moigne J.L., "La théorie du système général, théorie de la modélisation", 2^{ème} ed., 3^{ème} ed. augmentée, PUF Publisher Paris, 1977, 1990.
- Le Moigne J.L., Carée H., "on modelling complex system applied to homeopathy", in: *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-5051-0, 203-214, 1997.
- Leung-Tack J., J.Martinez, J.L.Sansot, Y.Manuel, A.Coll, "Inhibition of phagocyte functions by a synthetic peptide lys-pro-pro-arg (postin)", *Protides Biol.Fluids Proc.Colloq.*, 34 : 205-208, 1986.
- Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB, « Are the clinical effects of homeopathy placebo effects , a meta-analysis of placebo-control trials » ; *Lancet*, 350 : 834-843, 1997.
- Litime M.H., J.Afssa and J.Benveniste, "Antigen signalling at high dilution", *FASEB*, n° 3488, 1992.
- Markovac J., G.W.Goldstein "Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C", *Nature*, 334, pp 71-73, 1988.
- Mitra K, Kundu SN, Khuda Bukhsh AR, « Efficacy of a potentized drug (*Arsenicum album* 30) in reducing cytotoxic effects produced by arsenit trioxyde in mice : II. On alterations in body weight, tissue weight and total protein», *Complement Ther Med*, 7 : 24-34, 1999.
- Oberbaum M, Markovits R., Weisman Z., Kalinkovich A., Bentwich Z., " Wound healing by Homeopathic Silica Dilutions in Mice", *Harefuah*, 123 : 79-82, 1992.

- Pavel S., D.Psatta, R.Goldstein, "Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain", *Brain Res. Bull.*, 2, pp 251-254, 1977.
- Poitevin B., Aubin M., Benveniste J., « Approche quantitative de l'effet d'*Apis mellifica* sur la dégranulation des basophiles humains in vitro », *Innovation et Technologie en Biologie et Médecine*, 7 : 64-68, 1986.
- Poitevin B., Davenas E., Benveniste J., « In vitro immunological degranulation of human basophils modulated by lung histamin and *Apis mellifica* », *Br.J.Clin.Pharmac.*, 25 : 439-444, 1988.
- Pongratz W. , P.C.Endler, " Reappraisal of a classical botanical experiment in ultra high dilution research. Energetic coupling in a wheat model", 19-26, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-2676-8, 1994.
- Reilly D.T., Taylor M.A., Mc Sharry C., Aitchison T., « Is homeopathy a placebo response ? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hayfever as model », *The Lancet*, 881-886, 1986.
- Rey L, « Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride », *Physica*, A 323 : 67-74, 2003.
- Rubik B, « The biofield hypothesis : its biophysical basis and role in medjidié », *J Altern Complement Med*, 8 : 703-17, 2002.
- Schulte J, "Conservation of structures in aqueous ultra high dilutions", pp 105-115, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-2676-8, 1994.
- Schulte J. « On the dynamiques of Fullerene multiprogrammation. Supramolecular Science, 2-3, 1996.
- Schultz H., "Uber die theorie der arzneimittelwirkung", *Virchows Archiv*, 108, pp 423-434, 1877.
- Schwartz GE, Russek LG, Bell IR, Riley D, « Plausibility of homeopathy and conventional chemical therapy : the systémique memory resonance hypothesis », *Med Hypotheses*, 54 :634-7, 2000.
- Southam C.M., J.Erich, "Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture", *Phytopathology*, 33 : 515-524, 1948.
- Stebbing A.R.D., "Hormesis- Stimulation of colony growth in *Campanularia flexuosa*, (hydrozoa) by copper, cadmium and other toxicants", *Aquatic Tox.*, 1 : 227-238, 1981.
- Taddei Ferreti C., A Cotugno, "Treatment of the teratogenicity induced in mice by caffeine or adenine", *Progr.Biochem.Biotechnol.*, 3, 1995.
- Tisseyre H. Analyse et évaluation de la recherche fondamentale en Homéopathie: proposition de critères méthodologiques. *Thèse Doctorat Pharmacie*, Université Montpellier I, Novembre 1996.
- Van Wijk R, Ooms H., Wiegant F.A.C., Souren J.E.M., Ovelgönne J.H., van Aken J.M., Bol A.W.J.M., "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homeopathic similia law", *Environ.Manag. Health*, 5 :13-25, 1994c.
- Van Wijk R, Welters M., Souren J.A., Ovelgonne H., Wiegant F.A.C. "Serum-stimulated cell cycle progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite", *J.Cell.Physiology*, 155 : 265-272, 1993.
- Van Wijk R. and F.A.C.Wiegant, "Physiological effects of homeopathic medicines in closed phials; a critical evaluation", 81-95, in *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*, Endler and Schulte Eds, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-2676-8, 1994.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . « A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. »,

J.Pineal Res., 21: 35-43, 1996a.

Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . « Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly tern. *J. Immunopathol. Pharmacol.*, 9: 43-51, 1996b.

Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. « Effects of embryonic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens ». *Int.J.Immunotherap*, , 9: 169-180, 1993.

160 - LA LOGIQUE DE LA VACCINATION

Je suis très heureuse d'être ici avec vous pour parler d'un sujet qui peut être parfois polémique mais extrêmement important dans notre société. Nous allons essayer de comprendre ensemble ce qu'est une vaccination. Je ne vais pas vous faire un cours d'immunologie mais nous allons voir « la logique de la vaccination ».

Nous allons envisager d'abord la vie des organismes vivants de la bactérie à l'homme. C'est un système universel puisque tout être vivant doit survivre en se battant contre diverses agressions, ceci depuis la nuit des temps. On va dire que pour les êtres supérieurs (et l'on verra à partir de quel embranchement) sans le système immunitaire, aucun n'aurait survécu. Il existe un assortiment de systèmes qui permettent de survivre aux différentes agressions. Tout être vivant doit survivre en se battant contre les substances toxiques, les virus, les bactéries, les levures, les parasites etc.. avec un ensemble de moyens adaptés aux agressions.

La défense de l'organisme.

L'idée acceptée est toujours celle de la lutte, qui n'est peut-être pas toujours très juste, mais se battre contre les agressions est obligatoire pour assurer sa propre survie.

Il existe, de façon très simplifiée, 3 sortes de défenses :

- la défense contre les toxiques qui est très mal connue, qui porte le nom d'*hormesis* : c'est une défense sans mémoire,

- la défense immunitaire non spécifique : c'est le système immunitaire qui fonctionne. Cette défense non spécifique est immédiate, est elle aussi sans mémoire et débouche sur la défense spécifique.

- la défense immunitaire spécifique d'un antigène donné. Celle-ci est très sophistiquée, et elle comporte une mémoire.

Vous avez déjà compris que la vaccination est basée sur un problème de mémoire immunitaire, elle entre dans le 3^{ème} modèle.

La première notion de défense, l'hormesis.

Nous allons réfléchir à ce qui va permettre à un organisme vivant de connaître le danger et de se défendre. C'est une immunologiste dénommée Paula Matzinger qui a introduit en immunologie cette notion de « sens du danger ». Elle a introduit une nouvelle dimension non mécaniste en immunologie, qui est extrêmement importante.

Qu'est-ce que ce sens du danger ?

On va trouver le « sens du danger » dans trois exemples:

- 1 : on le retrouve dans l' *hormesis* (défense contre les substances toxiques prises au sens large)

- 2 : la deuxième application porte le nom de « *mithridatisation* »

- 3 : la réponse immunitaire spécifique et non-spécifique représente l'application de ce sens du danger traité par le système immunitaire.

Il faut essayer de bien comprendre comment un être vivant va fonctionner et ce qui lui « fait peur ».

Nous allons d'abord parler de l'hormesis qui est une propriété dynamique du vivant. L'hormesis (ou loi d'Arndt-Schultz) s'énonce ainsi : « *les fortes concentrations inhibent et les faibles concentrations stimulent* ». C'est donc un effet opposé selon la concentration.

Ceci peut être représenté par une observation faite sur un antibiogramme. L'antibiogramme permet de vérifier la sensibilité d'une souche microbienne à des substances inhibitrices de leur croissance comme les antibiotiques. Les antibiotiques sont fixés sur des rondelles d'un support capable d'absorber l'humidité d'un milieu de culture solide placé dans une boîte de verre. Ce phénomène met en solution l'antibiotique qui diffuse autour de la pastille sous forme d'un gradient continu de concentration. Les concentrations les plus fortes sont près de la pastille puis diminuent. La surface du milieu de culture estensemencé avec le microbe à tester. Lorsque l'antibiotique agit, le germe ne peut pas se développer et le milieu reste transparent. Puis, les concentrations diminuent petit à petit et on voit se développer autour de la zone claire sans culture un anneau blanc au niveau duquel la croissance des germes est plus forte qu'en absence d'antibiotique . Cette recrudescence de croissance correspond à la réaction de survie du microbe (effet opposé). Lorsque le produit est de plus en plus dilué, l'anneau de culture intense disparaît et la densité de la culture redevient normale.

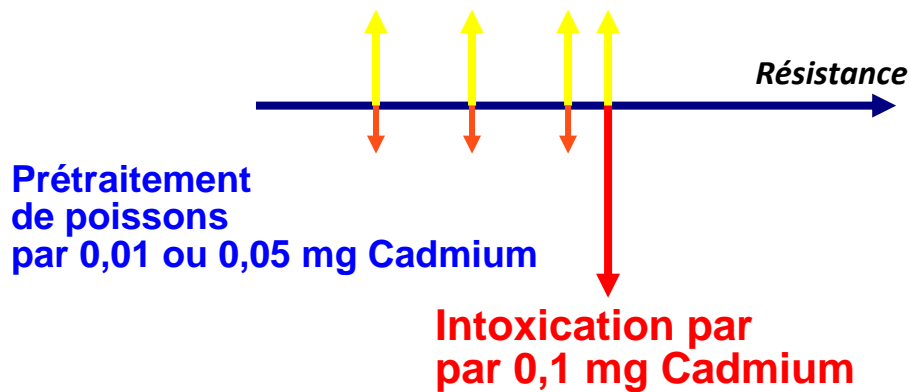
Ce mécanisme de résistance est sans mémoire sauf lorsque les microbes assurent leur survie en maintenant cette résistance par « réveil » d'un gène codant pour une molécule aidant à contrer l'antibiotique ou par l'amplification de la synthèse d'une protéine utile dans ce contexte. Cette propriété est alors transmise à la descendance qui est automatiquement sélectionnée. En effet, les germes sensibles meurent et seuls les germes résistants survivent et sont donc sélectionnés.

Application de ce phénomène à la mithridatisation.

Vous connaissez l'histoire de Mithridate. C'est aussi ce que faisait Raspoutine : il prenait un peu de poison tous les matins à son réveil de façon à se protéger. Ces 2 personnages ont été tués à l'arme blanche car aucun poison ne pouvait les éliminer. On a gardé ce terme de « mithridatisation » car c'est une application exacte de ce que l'on vient de voir, c'est-à-dire que l'organisme va utiliser ses systèmes de défense contre de faibles quantités de toxique qui ne sont pas mortelles mais qui induisent la synthèse de molécules de défense. Lorsqu'il y a intoxication très forte, il y a protection grâce aux molécules de défense déjà présentes en quantité suffisante pour contrer l'effet toxique. Pour les personnes qui s'occupent d'environnement, c'est une notion très importante. Je vous citerai un travail qui avait été publié sur l'effet d'un métal lourd (le cadmium) sur un poisson (Figure 1). Le cadmium altère les nageoires des poissons et les détruit : mais si l'on prétraite ces poissons avec des quantités très proches de la dose toxique (0,1 mg), par exemple la moitié de la dose toxique (0,05 mg), on se rend compte que la régénération des nageoires est beaucoup plus rapide chez les poissons qui ont été traités. Nous avons ainsi une preuve expérimentale de cette mithridatisation. Au plan environnemental, c'est ce qui se passe lorsque des substances toxiques inhibitrices de la croissance de divers organismes sont rejetées dans des cours d'eau. La diminution de leur concentration va favoriser la croissance d'organismes tels que algues, bactéries, champignons etc.. dans les cours d'eau ou dans les estuaires et le bord de mer.

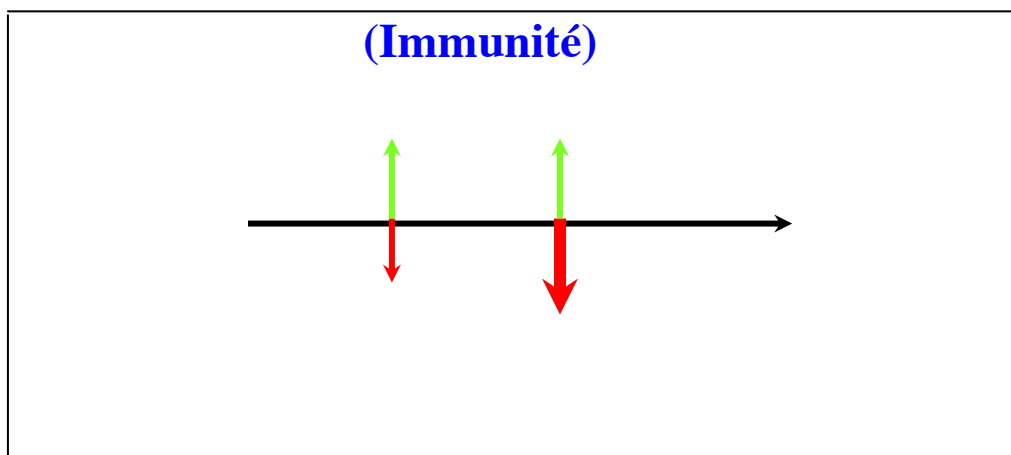
FIGURE 1

Weiss P., Weiss J.S., Cadmium acclimatation and hormesis in *Fundus heteroclitus* during fin regeneration; 1986, *Environmental Research*, 39:356-363.



Le système immunitaire va fonctionner selon ce principe mais avec d'autres outils et avec une mémoire. L'organisme va choisir de façon globale et adaptée les moyens de contrer l'agression. Les phénomènes d'activation du système immunitaire seront déclenchés. La vaccination est l'application directe de la mithridatisation (Figure 2). Les outils sont adaptés à la défense contre les agresseurs (virus, bactéries, parasites, etc.). Cette fois il y aura une mémoire portée par certains lymphocytes ; quand il y aura une infection correspondante à ce germe, la mémoire acquise va permettre de résister spécifiquement.

FIGURE 2



Comment les systèmes de défense se sont-ils organisés au cours de l'évolution ?

On sait qu'il existe 2 grandes orientations de l'évolution : à partir du tronc commun qui va des bactéries aux cœlentérés en passant par les protozoaires et les éponges, deux bras différents se sont individualisés, l'un passant par les vers et aboutissant aux mollusques, crustacés et insectes ; l'autre passant par les hémichordés et les chordés, les poissons, les reptiles et amphibiens, jusqu'aux oiseaux et aux mammifères. Tous ces organismes possèdent le « sens du danger » et savent protéger leur survie en synthétisant des molécules adaptées pouvant les protéger des agressions diverses. En particulier, les organismes rassemblés dans le bras conduisant aux insectes fonctionnent ainsi, seulement par mithridatisation, sans mémoire mais avec les phénomènes de résistance déjà cités. Mais de l'autre côté, à partir des hémichordés, il existe déjà un phénomène de « reconnaissance » du soi avec des systèmes de plus en plus sophistiqués de défense basés sur le comportement des lymphocytes et une mémoire : il s'agit alors vraiment d'immunité. L'exemple le plus simple peut être donné au niveau des hémichordés : les tuniciers vivent en colonie ; si un tunicier provenant d'une autre colonie s'introduit dans la colonie, il est rejeté. Cela signifie que, quelque part, les tuniciers ont la capacité d'identifier leur colonie et donc leur identité : c'est un système de reconnaissance, c'est une identification du soi. Les mammifères que nous sommes ont donc des outils extrêmement sophistiqués pour détecter ce qui est « différent » de soi et pour rejeter tout ce qui peut présenter un danger pour l'intégrité de l'organisme : c'est le système immunitaire.

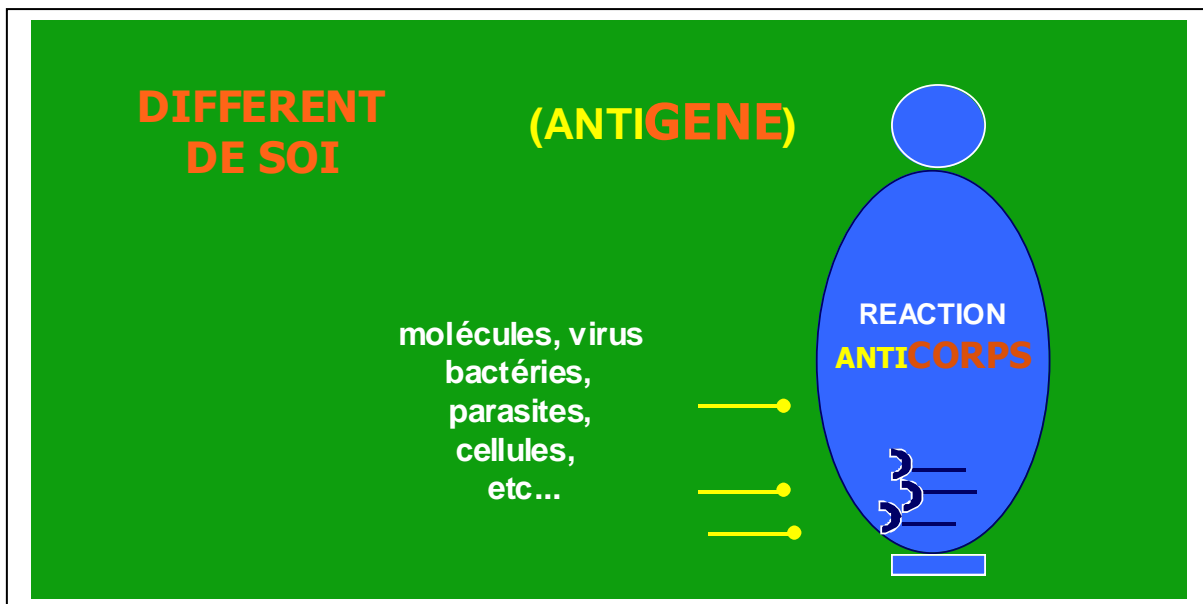
La fonction de reconnaissance et la fonction effectrice de destruction de l'agresseur sont portées par des molécules d'une même famille issues d'un ancêtre commun (500 millions d'années). Cet ancêtre commun ou peptide de base d'environ 100 acides aminés constitue un « domaine ». Les molécules caractérisant le soi immunologique (complexe majeur d'histocompatibilité HLA) appartiennent à cette famille de même que les récepteurs de lymphocytes, les immunoglobulines (anticorps), les molécules d'adhésion etc.. On désigne parfois le système immunitaire comme « un cerveau mobile » puisqu'il a la capacité de reconnaissance et la mémoire des agresseurs

Qu'est-ce que l'immunité ?

Le premier élément de base commun à tous, c'est le sens du danger. Le deuxième, c'est la reconnaissance qui va se faire avec ces molécules toutes dérivées de ce petit peptide. L'organisme apprend d'abord à identifier le soi (notre système immunitaire est fabriqué pour cela). Tout ce qui est *différent du soi* va être détruit.

Les ANTIGENES sont ceux qui engendrent une réaction « anti ». par exemple, les vaccins sont des antigènes.

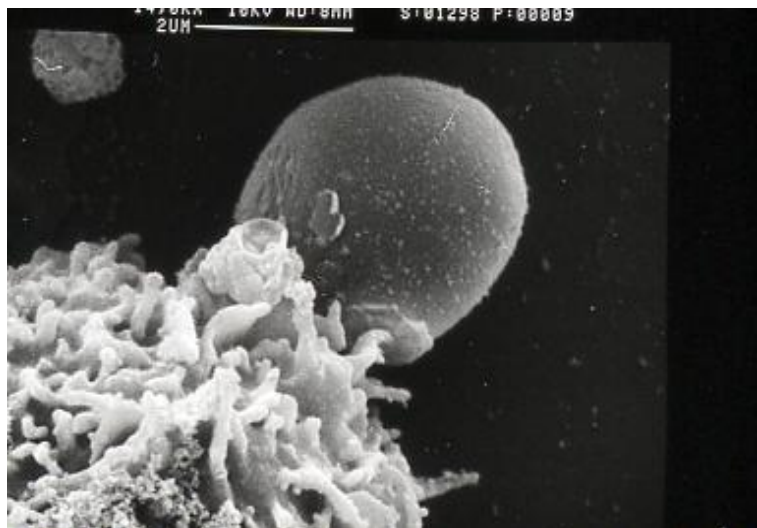
La réaction ANTICORPS. C'est le « corpus » de la réaction, c'est à dire la production de tout ce qui peut se combiner à l'antigène et le détruire. L'anticorps est déterminé par l'antigène, et l'antigène par l'anticorps.



Le système immunitaire fonctionne dans l'immédiat et en urgence, la première réaction est une immunité non spécifique. Elle s'adresse de la même manière à tous les agresseurs sans identification particulière de « l'ennemi ». Un des mécanismes majeurs est la phagocytose due aux différentes cellules phagocytaires. La phagocytose sans anticorps spécifiques représente 80% de cette défense. Le foie en est le lieu principal (1er rempart de défense). Lors d'une première immunisation, il a été vérifié que 95% de l'antigène injecté se localisait dans le foie pour y être détruit. Seuls les 5% restant suffisent à déclencher l'immunité au niveau de la rate et des ganglions avoisinant l'injection.

Phagocytose d'une levure par un macrophage de souris.

Photo en Microscopie Electronique à Balayage, Madeleine Bastide & Sylvie Jouvert.



La défense immunitaire non-spécifique est immédiate et universelle.

Elle fait intervenir :

- Les cellules phagocytaires (granulocytes et monocytes)
- Les facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse
- Plusieurs cytokines
- La fièvre

La phagocytose est un mécanisme fondamental. C'est pour cela que les patients présentant une agranulocytose (un déficit en polynucléaires) sont extrêmement fragiles et ne peuvent pas se protéger.

À côté de cette phagocytose, il faut savoir qu'il y a beaucoup d'autres facteurs dans cette immunité non spécifique dont les facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse. Tous les mécanismes sont parfaitement coordonnés : lorsqu'il y a effraction, le caillot qui se forme va colmater l'effraction. Mais en même temps cela va déclencher des phénomènes non spécifiques de défense. En particulier il y a intervention de substances présentes en concentrations infimes qui portent le nom de cytokines ou interleukines. Voilà l'interleukine qui porte le numéro 6 : c'est la cytokine « signal d'alarme » ; elle agit sur de nombreux tissus : le tissu osseux, les hépatocytes, les kératinocytes qui sont les cellules de la peau, les cellules souches ; elle a une action sur la réponse immunitaire spécifique, sur la réponse non spécifique, sur le système nerveux central ; elle a une activité antivirale. On dit qu'elle a une action pléiomorphe, c'est-à-dire qui va dans toutes les directions. Comme on a un nombre impressionnant de cytokines, vous voyez la complexité du système immunitaire. Il faut savoir aussi que la fièvre (qui est un phénomène inflammatoire) est un des éléments fondamentaux de défense. Puisque nous sommes en période grippale, il faut rappeler qu'une température de 40° pendant 48 heures va tuer le virus de la grippe. Faire baisser la température est plutôt une question de confort

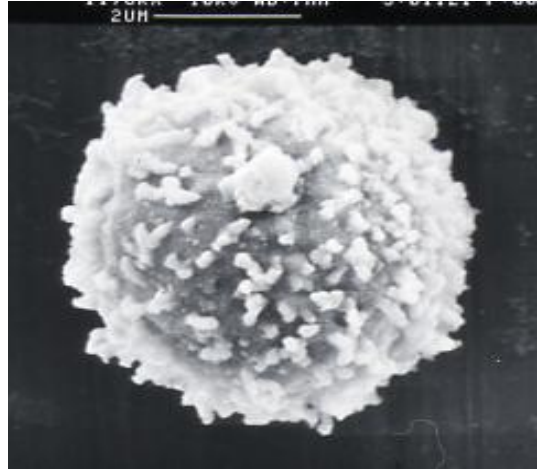
La défense immunitaire spécifique

Elle est basée avant tout sur le rôle des lymphocytes qui sont en quelque sorte les gouverneurs de la réponse immunitaire.

J'ai représenté les lymphocytes TCD4. Ce sont eux qui sont détruits dans le SIDA ; ce sont eux qui vont fonctionner en activant soit la réponse humorale, soit la réponse cellulaire . La conséquence de leur action sera la destruction de l'agresseur soit par action des anticorps (réponse humorale), soit par destruction de cellules par cytotoxicité (réponse cellulaire).

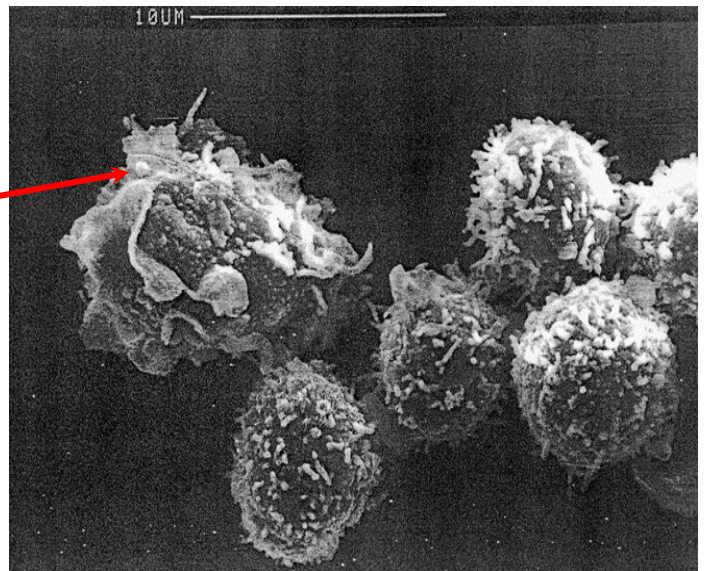
**Le lymphocyte T CD4,
gouverneur de la réponse
immunitaire spécifique.**

Photo en Microscopie Electronique à Balayage,
Madeleine Bastide & Sylvie Jouvert.



**Lymphocytes T CD4, prêts à
communiquer avec une cellule
présentant l'antigène**

Photo en Microscopie Electronique à Balayage,
Madeleine Bastide & Sylvie Jouvert.





Interaction entre le lymphocyte T CD4 et la cellule présentant l'antigène.

Photo en Microscopie Electronique à Balayage, Madeleine Bastide & Sylvie Jouvert.

Il y a interaction entre les lymphocytes et les cellules de présentation de l'antigène qui sont aussi des cellules phagocytaires (macrophages). Des contacts se font, il y a identification du soi par le lymphocyte et, en même temps, identification de l'antigène. C'est le système de reconnaissance spécifique. Lorsque l'antigène est identifié comme différent du soi et lorsque les événements simultanés préviennent l'organisme qu'il y a « danger » (sens du danger), le lymphocyte TCD4 entre en mitose, se multiplie et émet différentes cytokines qui alertent les autres cellules (lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes B sécréteurs d'anticorps).

Une fois que la reconnaissance spécifique a eu lieu, on va aboutir à la mitose et division binaire successive de ce lymphocyte. Dans la vaccination ce sont les lymphocytes spécifiques des antigènes vaccinant qui vont se multiplier. On a alors formation de ce que l'on appelle un clone de lymphocyte T. Ce sont des lymphocytes T tous identiques, capables de répondre chaque fois que l'antigène est présenté. C'est là le principe de la vaccination qui consiste à établir des clones des lymphocytes capables d'identifier l'agresseur par un premier traitement (le traitement par le vaccin). Lorsqu'il y a une infection avec le même agresseur, ces lymphocytes vont se multiplier de nouveau très rapidement et déclencher des réponses humorales ou des réponses cellulaires adaptées qui éliminent l'agresseur de façon plus rapide et plus intense. L'immunité est ainsi établie.

Donc les étapes sont :

- formation d'un clone de lymphocytes T spécifiques de l'antigène, porteurs de la mémoire,
- interaction avec les lymphocytes B qui sécrètent les anticorps. C'est la réponse humorale.
- interaction avec les autres lymphocytes T qui portent le nom de TCD8 ; ils sont cytotoxiques. C'est la réponse cellulaire.

Le vaccin, lui, va agir au niveau de l'installation de la mémoire vis à vis de l'agresseur.

Les mécanismes effecteurs de l'immunité.

• *Très brièvement, qu'est-ce que la réponse humorale ?* (Je vous rappelle que c'est une réponse avec mémoire) :

- soit les anticorps immobilisent le germe (ex :tréponème de la syphilis) • soit il va y avoir formation de trous dans certaines cellules avec l'aide d'un système nommé système complémentaire avec phénomène de cytolyse (surtout pour les germes gram négatifs).

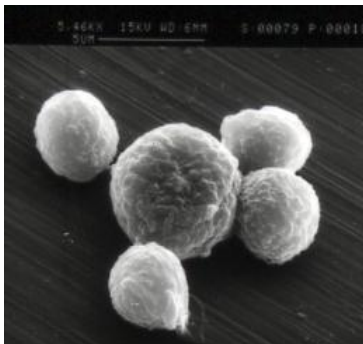
- soit il y a phagocytose par des cellules polynucléaires ou macrophages. C'est une phagocytose cette fois-ci avec présence d'anticorps ce qui accélère le processus.

- soit il y a neutralisation virale. Pour se multiplier, le virus qui est une particule vivante mais qui n'a qu'un acide nucléique, ne peut pas fabriquer ses protéines tout seul. Il va donc faire du parasitisme obligatoire. Pour cela il va entrer dans une cellule-hôte et se multiplier aux dépens de la machinerie cellulaire de celle-ci. Dans la neutralisation virale, les virus vont être recouverts d'anticorps spécifiques. Ils ne pourront plus se fixer sur la cellule hôte, ils ne pourront donc plus se multiplier, donc ils mourront et leur nombre va diminuer progressivement.

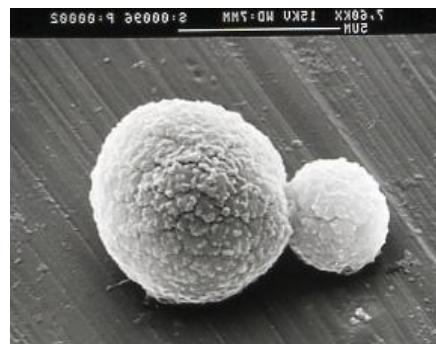
Ce sont les 4 grands mécanismes d'élimination des agresseurs par les anticorps auxquels il faut ajouter la neutralisation des toxines (toxine tétanique et toxine diphtérique). Les vaccins actifs par réponse humorale sont en général des vaccins tués. Ils vont déclencher la formation des anticorps spécifiques (ou immunoglobulines G) qui fonctionnent selon ces mécanismes.

• *La défense avec une réponse cellulaire.*

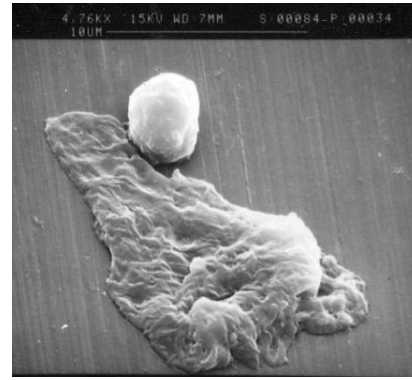
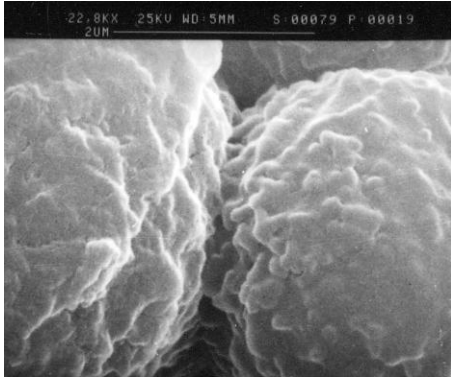
D'autres lymphocytes peuvent être effecteurs et détruire l'agresseur : les lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Pour visualiser le phénomène de destruction d'une cellule, observons une cellule tumorale de souris en présence d'une série de lymphocytes tueurs éduqués immunologiquement pour la détruire. La première étape est la phase polygamique : le lymphocyte qui est le mieux adapté à la cellule cible va s'accrocher à elle. Dans la deuxième étape, la phase monogamique, il va injecter à l'intérieur de cette cible des substances qui vont détruire la cellule qui devient une cible (coup léthal). Quand le phénomène est terminé, il reste des débris de membrane (le stroma). Le lymphocyte est toujours là, prêt à recommencer sur une autre cellule cible.



Cytotoxicité : phase polygamique



Cytotoxicité : phase monogamique



Cytotoxicité : coup létal

Cytotoxicité : destruction de la cible

Photographies en Microscopie Electronique à Balayage, Madeleine Bastide & Sylvie Jouvert

Cela, c'est la réponse cellulaire que l'on observe lorsqu'il s'agit de pathologies à réponse cellulaire. Dans les vaccinations, c'est le cas de la variole, du BCG, de certains *haemophilus* ou de la coqueluche.

Les phénomènes observés avec cette cytotoxicité sont très profonds. Ce sont des vaccins qui ont des actions très puissantes.

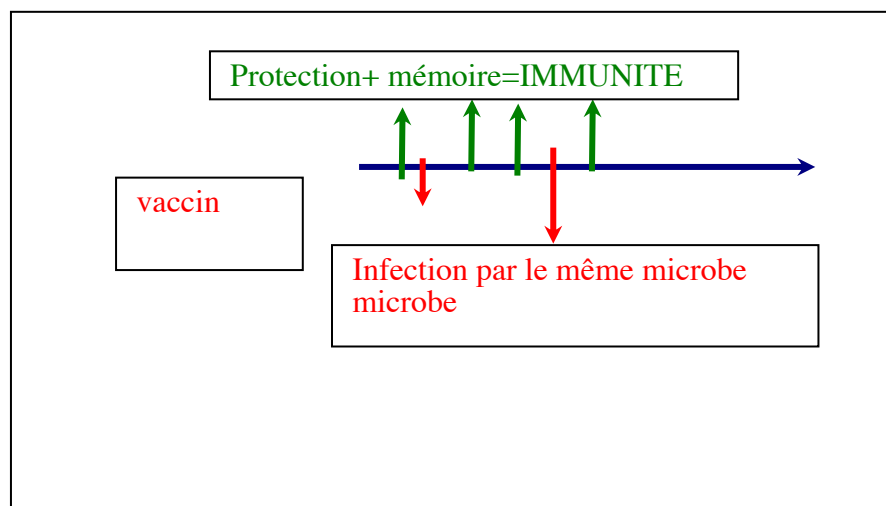
Principe de la vaccination.

Le schéma est toujours le même : le microbe contre lequel doit se développer le phénomène de défense est introduit de façon à déclencher les systèmes de défense sans provoquer de maladie. Il y a établissement de la mémoire immunitaire vis à vis de cet agresseur.

Lorsque le sujet vacciné contracte la maladie correspondant exactement au premier agresseur, l'organisme va utiliser tout ce qui a été préparé pour contrer la maladie et ceci de façon très rapide (réponse secondaire). Selon la maladie donc selon l'agent pathogène, la protection va fonctionner avec une réponse humorale ou avec une réponse cellulaire.

C'est remplacer de façon artificielle une première maladie immunisante par un premier contact avec un agent pathogène moins agressif appelé vaccin de façon à établir chez le sujet la mémoire immunitaire spécifique de cet agent.

Il faut 2 conditions pour que cela fonctionne : le vaccin doit être différent de soi et il doit introduire le sens du danger en ce qui le concerne.



Les différents types de vaccins :

Les vaccins de type jennerien vont fonctionner par réaction croisée. C'est Jenner qui s'est rendu compte que les bergers et les vachers qui avaient eu une contamination par la mammites des vaches due à un virus (baptisé par la suite « virus de la vaccine »), n'attrapaient pas la variole. Or vaccine et variole sont de la même famille de virus. Ce sont de très gros virus, très complexes. Lorsque vous êtes immunisé contre l'un, vous l'êtes contre l'autre. On appelle cela une réaction croisée. Les parentés sont telles que si vous avez une réponse (de type cellulaire) à la vaccine, vous êtes protégé contre la variole.

Les vaccins jennériens sont des vaccins vivants constitués soit des germes voisins de l'agent pathogène, soit des germes atténués. La vaccine est un germe voisin qui n'est pas très dangereux pour l'homme. Dans ce cas les 2 critères sont bien présents :

- ils sont bien reconnus parce qu'ils sont différents de soi,
- ils déclenchent le sens du danger car il s'agit vraiment d'un agresseur vivant pour l'organisme qui va mettre toutes ses défenses en action pour résister. Certains vaccins sont même perçus avec raison comme un danger puisqu'il s'est produit des encéphalites post-vaccinales. Donc il y a toujours un danger avec ces vaccins très immunisants; ils ont presque les défauts de leurs qualités : ils sont tellement agressifs qu'il peut y avoir des problèmes.

Les vaccins pastoriens.

C'est Pasteur qui a inventé la notion moderne de vaccination, reprise ensuite par ses élèves. Les anatoxines ont été conçues et réalisées par Roux qui a eu l'idée de fabriquer des combinaisons atoxiques à partir des toxines diphtériques et tétaniques par une action combinée du formol et de la chaleur : elles portent le nom d'anatoxines. Il se produit une polymérisation des toxines, ce qui masque le site toxique et permet la formation de grosses molécules (des dimères à 2 molécules associées, des trimères à 3 molécules associées, et même 4 ou 5 molécules ensemble) capables de provoquer la formation des anticorps. On dit, dans le langage des immunologistes, qu'elles sont plus « immunogènes ».

Mais ces anatoxines ne sont cependant pas suffisamment immunogènes. Elles ont besoin d'adjuvants de toutes catégories. Ce sont généralement de petites structures chimiques inertes qui vont accélérer la phagocytose donc le travail des cellules macrophagiques présentatrices de l'antigène. À partir de ce moment-là, la réponse immunitaire est plus importante.

Prenons l'exemple du BCG : les germes atténués du BCG étaient au départ des bacilles tuberculeux virulent de souche bovine. Il existe soit des souches de bacille tuberculeux d'origine humaine, soit des souches d'origine bovine qui sont toutes les deux pathogènes pour l'homme. C'est Calmette et Guérin qui ont cultivé ce bacille tuberculeux bovin sur pomme de terre cuite stérile enduite de bile constituant un milieu « hostile ». Quand ils ont commencé à utiliser la souche « atténuée » par des conditions de culture anormales, le germe avait subi 70 repiquages et il avait perdu une partie de sa virulence. Dans le cas de la vaccination par le BCG (Bacille Calmette et Guérin), il ne s'agit pas d'une réaction croisée entre un virus non pathogène (vaccine) et un virus pathogène (variole). Il s'agit d'une véritable immunisation directe vis à vis de bacille tuberculeux. Comme la vaccine, le BCG provoque une immunisation opérant par immunité cellulaire (voir § correspondant).

Il existe aussi des vaccins avec germes tués qui provoquent une réponse immunitaire humorale protectrice par les anticorps formés. Les vaccins sont constitués par l'élément pathogène lui-même.

Au plan des 2 conditions que nous avons posées pour la reconnaissance de l'agression, tous ces vaccins pastoriens sont bien reconnus :

- ils sont différents de soi,
- il y a toujours le sens du danger car c'est vraiment l'agent pathogène lui-même qui constitue le vaccin, même s'il est tué.

Dans les exemples suivants, on va s'éloigner progressivement de cette notion.

Les vaccins nouveaux.

Il est relativement simple de préparer des vaccins de type pastorien. Les seuls problèmes sont d'ordre industriel et concernent la protection d'exploitation (brevets) et l'économie : en effet, il est plus difficile de breveter ces vaccins au niveau du « process » de fabrication. À partir du moment où l'on a découvert que l'on pouvait travailler directement avec des gènes, on a pu fabriquer des « montages biologiques » que l'on peut qualifier de véritables chimères (la chimère avait un corps d'homme et une tête d'animal ou le contraire) pour lesquels il y a un mode de fabrication que l'on pourra breveter. Ainsi sont nés les vaccins recombinants.

Il en existe 2 catégories ; ceux que l'on appelle les vaccins recombinants vrais et les autres qui font appel à des techniques un peu différentes.

Le principe général est le suivant :

- Isolement du gène de la protéine vaccinante à partir du génôme du microbe pathogène
- Introduction de ce gène dans le génôme d'une cellule « hôte »
- Synthèse par la cellule hôte de la protéine vaccinante
- Utilisation directe de l'hôte + molécule

Parmi les « hôtes » proposés, le virus de la vaccine a été très étudié. Le virus de la vaccine devient la chimère, c'est-à-dire qu'il a dans son génome le gène de la protéine vaccinante plus son propre génome. C'est un recombinant. Si on l'introduit dans un organisme, il va se multiplier et exprimer à la fois cette nouvelle protéine en plus des siennes propres. C'est ce que j'appelle un vaccin « recombinant vrai ».

Quelles sont les conditions de reconnaissance par l'organisme ?

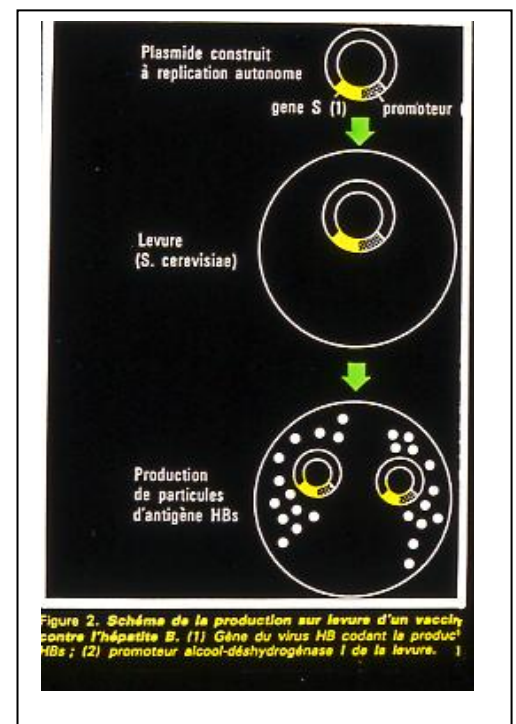
Le virus est reconnu comme différent de soi par l'hôte. S'il s'agit du virus de la vaccine, c'est évident car il s'agit d'un agresseur viral. La réponse sera active et double contre les deux parties de la chimère, le virus de la vaccine et la protéine ajoutée. On obtient ainsi une réponse protectrice contre la protéine vaccinante et contre tout agent pathogène à qui elle appartient naturellement.

Mais petit à petit et selon les problèmes techniques ou économiques, les vaccins recombinants ont évolué. Voici par exemple ce qu'est devenu la vaccination contre le virus de l'hépatite B .

. Il existe 2 types de vaccins recombinants :

- • GenHevac est une construction à l'intérieur de cellules CHO (ce sont les cellules du cancer de l'ovaire du hamster chinois). Il y a quelques années, il était toujours conseillé de ne jamais préparer un vaccin viral à partir de virus cultivés sur des lignées de cellules tumorales. C'est pour cela que le vaccin anti-grippal est toujours préparé sur l'œuf de poule embryonné. Le GenHevac est issu de la construction d'un vecteur contenant le gène de l'hydrofolate réductase sous le contrôle du promoteur MMTV (pour Mouse Mamary Tumor Virus) et les régions préS2 et S sous le contrôle du promoteur SV40 (plasmide construit avec le gène de l'antigène vaccinant de l'hépatite B). Après transfection dans le support cellulaire représenté par les cellules CHO, on sélectionne les clones ayant incorporé le plasmide ainsi construit. Les antigènes sont excrétés sous forme de particules ressemblant grossièrement aux particules de 22 nm de HBS (antigène vaccinant du virus de l'hépatite B).
- • ENGERIX, HBVax : le plasmide est construit et on transfecte une levure non pathogène (*Saccharomyces cerevisiae*). La cellule hôte va tout synthétiser, ses propres produits et ceux codés par le plasmide (voir figure ci-dessous) . Dans le cas d'ENGERIX, on injecte l'ensemble, ou bien on utilise seulement la sécrétion (HBVax).

Si nous revenons à nos deux conditions de départ de la réponse immunitaire dans le contexte d'une réaction de défense, la condition « différent de soi » peut être remplie mais celle de sens du danger me paraît plus aléatoire. On peut se demander si le phénomène sans ambiguïté d'une réponse vaccinale n'est pas perverti pour des raisons évidentes. Si on raisonne sur un corps « machine », on dira que les anticorps protecteurs anti-HBS sont présents et que le sujet est protégé. Mais si on analyse l'ensemble de la fabrication, que deviennent pour l'organisme ces chimères avec un passage en cellule tumorale, des promoteurs, des levures normalement tolérées par le tube digestif (levure alimentaire) etc. ... Le système immunitaire peut être trompé, déconcerté, et sa belle et solide régulation régie par « la balance immunitaire » ne peut-elle pas être perturbée ??



Les vaccins a-cellulaires

Ce sont des vaccins constitués par des protéines hybrides correspondant aux motifs antigéniques des agresseurs. Les motifs antigéniques (ou sites antigéniques) sont des régions privilégiées des protéines . Ce sont ces sites particuliers qui se combinent de façon

complémentaire aux anticorps. Ce sont les lieux de la combinaison antigène-anticorps. Les combinaisons a-cellulaires sont des associations combinées de différents sites antigéniques de diverses protéines vaccinales réunis en une seule molécule. En une seule série d'injection, on peut ainsi immuniser contre différents agresseurs. Il ne s'agit même plus de chimère mais...d'une sorte de vaccin multicartes.

Ou bien c'est l'ADN bactérien ou viral, le génome de l'agresseur, qui est directement injecté. Dans ces deux exemples, il est bien sûr que la différence de soi existe et il va y avoir une réponse anticorps, mais à nouveau, que devient le sens du danger pour ces structures non identifiables par l'organisme agressé ?

L'efficacité des vaccins.

Il faut savoir que les pathologies réelles sont plus immunisantes que les immunisations artificielles. Cette immunisation naturelle est durable, même lorsqu'il s'agit d'infections inapparentes, c'est à dire 90% des rubéoles, des toxoplasmoses etc. Ces deux pathologies sont connues pour les effets tératogènes chez le fœtus de la femme enceinte atteinte pendant les 3 premiers mois de la grossesse. Même si la pathologie est inapparente chez la mère, le fœtus peut subir des lésions irréversibles. C'est pour cela que la surveillance est tellement sérieuse pour ces maladies. C'est la raison profonde de la vaccination contre la rubéole qui est en soi une maladie si bénigne qu'elle passe presque toujours inaperçue. Cependant, la vaccination ne donne pas toujours une immunité stable. Une rubéole même inapparente donne une immunité irréversible et une protection durable alors que l'efficacité de la vaccination peut disparaître, ce qui rend la situation de la femme enceinte encore plus critique car elle se croit protégée.

Les pathologies bénignes sont donc préférables à une vaccination.

Elles donnent une immunité stable. Lorsqu'une femme a eu la rubéole, elle est considérée comme protégée même avec un taux d'anticorps de 1/10e ce qui est très faible, plus faible que celui provoqué par la vaccination, mais elle a une immunité solide.

Il faut absolument savoir que plus le système immunitaire fonctionne, mieux il protège l'organisme. Lorsque je dis « fonctionne », cela signifie qu'il utilise les 2 critères que je vous ai donnés (différent de soi et sens du danger). C'est un outil qui doit fonctionner sans cesse pour se perfectionner. C'est comme cela qu'il va rejeter de plus en plus d'agresseurs, protéger de plus en plus le soi. En effet, il a une double fonction : se protéger des maladies (immunité anti-infectieuse) et protéger ses propres tissus (respect du soi). Quand cette fonction est déficiente, les maladies auto-immunes surviennent.

Il faut ajouter aux risques d'effets dé-régulateurs de certains vaccins ceux provoqués par la corticothérapie, thérapeutique actuellement malheureusement universelle dans les pathologies infectieuses. Les corticoïdes s'y trouvent utilisés sous des appellations diverses et peu reconnaissables. Leur effet pharmacologique, à majorité anti-inflammatoire, procure très vite une diminution de la température corporelle, une diminution de la phagocytose, donc une diminution de tous les effets défensifs naturels contre l'infection (immunité non spécifique). Ils correspondent à l'action du cortisol, hormone de stress produite par les glandes corticosurrénales. Le malade se sent mieux, dynamique et avec une impression de confort. Malheureusement, les barrages apportés par la réaction inflammatoire disparaissent, de même que le déclenchement de la réponse immunitaire spécifique puisque le cortisol est le grand régulateur négatif du système immunitaire. Il a de plus une double action de régulation positive et négative par un effet immunodépresseur central mais aussi par la stimulation des lymphocytes de réponse cellulaire (CD4, TH1). Lorsqu'on fait une corticothérapie pharmacologique, il y a blocage de cette régulation biologique.

La corticothérapie va donc provoquer :

- un effet antiinflammatoire
- un effet immuno-suppresseur central

- un blocage de la régulation biologique de la réponse immunitaire par le cortisol avec blocage de diverses cytokines, diminution de la tolérance digestive aux antigènes alimentaires, augmentation de l'action des lymphocytes TH2 actifs dans la réponse humorale, augmentation du risque de pathologies auto-immunes et d'allergie.

Qu'est ce qu'un vaccin pour l'organisme ?

Il doit représenter très exactement la pathologie comme le ferait une « primo-infection » conférant ainsi une immunité nette et durable. Dans ces conditions, l'organisme perçoit le vaccin comme l'agresseur, organise sa défense et le reconnaît spécifiquement chaque fois qu'il se présente dans l'organisme. Pour cela, il est donc reconnu comme différent de cet organisme donc du soi, et il est perçu comme un danger.

Des questions concernant certains vaccins, en particulier ceux résultant de construction par génie génétique et qui aboutissent à ces sortes de chimères difficilement identifiables par l'organisme peuvent alors être posées. Ceci est d'autant plus problématique quand l'équilibre immunitaire est fragilisé par suite de corticothérapie fréquente et abusive et par manque de stimulation de la réponse immunitaire humorale et cellulaire par élimination trop rapide des agresseurs par antibiothérapie. Que devient alors le sens du danger ? Va-t-on aboutir à une immunité pervertie qui ne saura bientôt plus discerner et authentifier un véritable agresseur ? Quel sens ont ces chimères pour notre système immunitaire ?

N'y a-t-il pas un risque de confusion entre les agresseurs, donc un risque d'augmentation des états allergiques, puisque « l'allergique voit le danger où il n'est pas » ? et s'il y a erreur sur l'interprétation du danger, n'y a-t-il pas un risque de perversion du système immunitaire avec erreur sur l'identification du soi et risque de pathologies auto-immunes ?

163 - DETERMINISME ET HOMEOPATHIE

1-Déterminisme et hasard

Le déterminisme classique a été défini à partir d'un dispositif méthodologique précis et limité : pour un système isolé, on considère le rapport de la cause et de l'effet comme linéaire, nécessaire, univoque et entièrement constitué par les propriétés des éléments; la description de l'enchaînement causal est alors exhaustive, moyennant que l'on puisse distinguer des paramètres déterminants par rapport à des «quantités négligeables ». Particulièrement efficace dans la mécanique des solides, ce dispositif conceptuel permet à Laplace (1814) de définir le déterminisme comme la capacité de prévoir, dans le détail et avec une certitude absolue, « les mouvements des plus grands corps de l'univers et ceux du plus léger atome; rien ne serait incertain et l'avenir, comme le passé, serait présent à nos yeux ».

Nous sommes dans le paradigme mécaniste qui s'applique en principe parfaitement aux objets : « Il s'agit d'un système à l'équilibre avec les deux conditions drastiques qu'il impose : un système à l'équilibre est tel qu'il y a au moins une description possible en termes d'éléments non corrélés, et il est isolable c'est-à-dire sensible à des interactions proches en nombre fini et prévisibles, insensible aux interactions à longue portée. »(Lagache, 1991).

Si tout déterminisme est de cette forme, alors l'observation de la nature conduit à introduire dans l'explication son opposé en négatif : le hasard, comme absence de détermination laissant intacte la définition positive et exhaustive susdite. Tout ce qui n'est pas strictement conforme au modèle du déterminisme strict est réputé alors indéterminé. Le hasard est donc le vide déterministe. Cette vision très mécaniste du déterminisme conduit la science à imaginer une « équation universelle » rendant compte de toute causalité possible, en vis-à-vis avec un hasard à jamais impensable car sans loi. D'où la célèbre opposition entre sciences dures, dont la scientificité est garantie par l'application stricte du principe

déterministe, et sciences molles, confrontées à des phénomènes plus ou moins hasardeux dont seule la statistique permettrait de contourner l'aléatoire.

Ainsi de nombreux contradicteurs ont-ils introduit dans la science la notion de hasard. Cette approche a été soutenue par les théories évolutionnistes et en particulier par le darwinisme: l'évolution consiste en modifications qui surviennent dans une lignée donnée (population descendant d'une population ancestrale). Les modifications évolutives des êtres vivants ont cette particularité : elles dépendent d'une part des modifications dans les conditions du milieu et d'autre part d'une innovation génétique faite au hasard (Ridley, 1997). On voit donc très vite se superposer l'effet du hasard combiné avec la pression de sélection environnementale. « Ce qui est vrai pour la bactérie est vrai pour l'homme », disait Jacques Monod, qui a fait la renommée du hasard et de la nécessité en biologie.

Dans le même esprit, le développement exponentiel de la génétique formelle et de la biologie moléculaire depuis les vingt dernières années ont abouti à un retour vers un déterminisme qui enserme le vivant dans un système coercitif. Le niveau moléculaire a conduit à dissocier le déterminisme dynamique de Laplace du déterminisme statistique dans lequel on peut prévoir les valeurs moyennes caractéristiques d'un ensemble et, pour chacun des composants, uniquement la probabilité de tel ou tel comportement. Le déterminisme génétique, s'appuyant sur l'analyse complète du génome, essaie de montrer l'encartage de la biologie, une prédiction sans nulle échappatoire quant à l'allergie, au cancer, aux maladies auto-immunes, etc.

L'histoire du déterminisme montre ainsi qu'il a successivement pris ses modèles dans l'astrologie, puis dans la théologie chrétienne, puis dans la physique envisagée du seul point de vue mécaniste, enfin dans les applications de la statistique aux sciences sociales, à la thermodynamique et à la génétique évolutionniste en tant que discipline biologique fondamentale (Pomian, 1990).

La conceptualisation du déterminisme est alors enfermée dans une alternative mécanisme/hasard qui peine à faire apparaître la spécificité du vivant. Plutôt que livré au hasard, le vivant n'est-il pas au contraire surdéterminé, c'est-à-dire relié fortement aux événements de son environnement, de telle sorte que tous les paramètres comptent et qu'il n'y a pas de « quantités négligeables, la multiplicité des liens débordant de la méthodologie classique du système isolé ? N'est-il pas aussi sensible à des liens de nature non mécanique avec son environnement, dont la mesure requiert d'autres techniques d'observation ? La « querelle du déterminisme » est donc plus que jamais d'actualité (Pomian, 1990).

2-L'hérédité

C'est la conséquence du déterminisme génétique. La génétique formelle nous a appris comment se transmettaient les caractères dans les lignées. La biologie moléculaire apporte les outils de compréhension, de manipulation, d'analyse des gènes. Tout semble se dérouler dans une prévisibilité sans faille et l'analyse du génome humain, monument d'identification de l'homme, semble apporter des solutions à toutes les déficiences, toutes les pathologies. Nous savons réarranger, transférer, cloner....

L'homéopathie est-elle liée à cette prévisibilité? les gènes vont-ils déterminer ce qui, en homéopathie, constitue le mode réactionnel? L'homéopathie décrit, dans les pathogénésies, d'une façon précise et fine, le comportement de chaque individu face aux différents produits expérimentés, aboutissant à l'identification de « types sensibles » : la question se pose de savoir si ce type sensible, qui caractérise un individu et qui est retrouvé dans les manifestations pathologiques, est relié à des caractéristiques génétiques? Certains ont suggéré des corrélations avec le système HLA (Human Leucocyte Antigens). La présence de certains allèles au niveau des locus B ou D de ce système permet de prévoir la sensibilité à diverses maladies auto-immunes. De là, le passage est aisé : les gènes du locus D ont été nommés lors de leur découverte « gènes de réponse immunitaire ». Il faut cependant savoir qu'il n'existe pas d'équation disant que

la maladie est déterminée. Ce qui est analysé *n'est qu'une probabilité*, inférieure à 5% dans presque tous les cas (à quelques exceptions près). Cette relation est exprimée en termes de « risque relatif ». Mais en quoi un risque est-il relatif ? La fameuse relation système HLA et maladies est en réalité dépendante de beaucoup d'autres facteurs déterminants (mode de vie, stress, médicaments, traitements hormonaux, alimentation, intoxication tabagique, alcoolique, etc...).

Le déterminisme génétique est donc un déterminisme parmi d'autres ; il est en réalité très minoritaire. En effet, le corps vivant est déterminé par des influences environnementales qui sont, en général, passées sous silence et que nous allons envisager dans le cadre de l'homéopathie. « *L'hérédité, c'est la possibilité d'évoluer dans une direction donnée moyennant certaines circonstances* » (Tellenbach). Ces réflexions nous conduisent à une vision plus ouverte et non mécaniste du déterminisme lorsqu'il s'applique au corps vivant. Le problème du type sensible et de son déterminisme est donc posé.

3-La notion de temporalité

Le déterminisme mécaniste voudrait figer l'organisme dans une temporalité assimilable à celle des objets : le modèle idéal est celui de l'horloge. Le temps est maîtrisé ce qui suppose son homogénéité et sa réversibilité. C'est le temps mécanique, qui suppose l'isolement du système, c'est la conservation, le « *rien ne se crée, rien ne se perd* » de Lavoisier ; on y retrouve le concept de l'immortalité des choses. Il apparaît une réversibilité du temps qui relève du profil mécanique du réel.

A cela , il faut opposer la notion de temporalité irréversible formulée par Bergson . Il propose deux versants possibles de l'irréversibilité réelle .-i) « le *temps-qui-passe* , c'est l'irréversible négatif de la thermodynamique, une situation dans laquelle l'interaction entre deux éléments ne peut pas donner lieu à une intégration créatrice . C'est l'action des *forces de frottement* qui aboutiraient à l'arrêt de l'horloge ; si tout déterminisme est dans l'élémentaire, toute interaction est une diminution, une sorte de *ralentissement* de ce déterminisme et un système de relations ne peut alors évoluer que vers un ralentissement plus grand, jusqu'à l'inertie thermodynamique. « *Je m'aperçois, à mon grand étonnement, que le temps scientifique ne dure pas* » (Bergson). -ii) Au contraire, le *temps qui dure*, ou durée, est le prototype du temps positif et créatif. Cette temporalité est concevable si l'on accepte de passer d'une logique des objets à une *logique des relations* particulièrement destinée au vivant. Ce temps positif irréversible est alors créatif et suggère un déterminisme beaucoup plus puissant que le déterminisme relatif aux objets. *L'être vivant, système non isolable, communique avec son environnement dans sa totalité* (psychique et corporelle). Il se modifie de façon continue avec mémoire (de l'esprit, du corps, immunologique ..) donc de façon irréversible. Il se construit en subissant de nombreuses actions déterminantes en nombre inconnu qui interfèrent dès la vie embryonnaire, dans ses apprentissages, dans son psychisme et dans son organisme : il s'agit alors d'un multi-déterminisme ouvert. « *Tout ce qui comporte une création d'irréversible positif est impensable dans le paradigme mécaniste* » (Lagache, 1991). C'est dans ce concept que nous allons pouvoir intégrer l'homéopathie.

4-La logique des interactions positives ou paradigme du sens (Théorie de l'information corporelle) (A.Lagache, 1988, 1991, 1997)

Les échanges et les informations ne seront reçus et traités par l'organisme que s'ils ont un sens pour lui. Il s'agit donc obligatoirement d'interactions signifiantes pour que se construise le sujet au cours du temps. L'interaction entre objets modifie l'objet mais n'est pas créatrice de sens alors que les échanges d'information sont créateurs de sens . Ce processus de création de sens est irréversible. Le produit informatif de l'interaction s'intègre aux structures préalables. En les modifiant irréversiblement, il modifie aussi les

produits des interactions suivantes, de telle sorte qu'un retour à l'état initial n'est pas concevable. L'être vivant se construit peu à peu et chaque niveau atteint intègre les niveaux précédents. Il s'agit d'un phénomène nouveau non réductible à la somme de ses parties. Nous sommes dans une *organisation dynamique*.

Le corps n'existe et ne fonctionne qu'en totalité. Il est impossible de le séparer en ses éléments. Cette totalité ou mieux globalité, sans doute propriété dynamique intrinsèque du vivant, ne peut être réduite à la somme de ses composants biologiques. Elle se situe au-dessus d'une interdépendance de tous les systèmes qui conduisent à une modification ou à une adaptation de l'ensemble du corps ; l'organisme fait appel à tout mécanisme de régulation utilisable et combine aussi bien les phénomènes physiques que psychiques. La globalité suppose une gestion générale des problèmes qui vont faire ensuite l'objet de régulations adaptées à chaque agression.

L'être vivant est un ensemble finalisé. Cet ensemble fusionné et intégré qu'est le corps ne peut être réduit à un système probabilitaire de variations biologiques quantifiables. « *Personne ne peut nier, sur le plan le plus scientifique, que le corps est un système finalisé. La pensée commune l'admet aisément, qui veut vivre et survivre, jouir et agir* » (Lagache, 1988).

Le corps n'est donc pas un objet ; il s'individualise à partir des événements de sa communication interne et présents dans son milieu externe, le monde. Il s'agit d'une logique de communication qui concerne la totalité de l'individu. Il est donc capable de recevoir et de traiter des informations. Le corps est sensible à toutes formes d'interactions, temporelles, atmosphériques, psychiques. « *Parler de cet être, c'est parler de ses échanges et de ses communications physiques, conscientes, inconscientes, avec lui-même, le monde et le temps* » (Lagache, 1988).

Il faut donc re-définir la causalité. -i) Le paradigme mécaniste introduit la *causalité mécanique* indispensable à la logique des objets avec un déterminisme analytique. C'est un système logique à un seul niveau d'information, indépendant du contexte. -ii) La *causalité cybernétique* reste dans le domaine des systèmes isolés malgré l'idée d'une information de type signal et le concept de régulation. La causalité cybernétique est circulaire. La biologie classique qui tient compte de ces régulations et de ces sous-systèmes n'a aucun moyen pour les relier entre eux ; ils demeurent toujours binaires. -iii) La *causalité sensible* concerne les échanges d'information dans le vivant qui caractérisent ce nouveau paradigme du sens : « *tout système sensible (c'est à dire susceptible d'intégrer une information et de lui donner un destin original) manifeste la corrélation qui le constitue, entre son degré d'intégration et son degré de corrélation à l'environnement.* » (Lagache, 1988).

Les moyens de communication du corps en dehors des échanges d'objets et de la parole sont nombreux. L'analogique est le langage du corps : le mime, la sympathie, la mimésis et la synchronicité en sont des exemples. L'analogie est d'un type logiquement supérieur qui s'exprime en linguistique par la métaphore. « *L'analogie ne fait pas que dire ce qu'elle dit ; son charme, sa puissance résident en ce que, disant ce qu'elle dit, elle montre son sens* ». Nous savons que notre corps est sensible immédiatement à l'état du monde comme à un état qui l'investit analogiquement (les sensations de Proust lorsqu'il s'éveille et qu'il perçoit les bruits extérieurs l'informant qu'il fait beau) : « *de même, notre état interne colore le monde des résonances qui lui sont propres* ». L'analogie n'est pas l'identité. L'identité est la copie, elle n'est pas une information car elle ne fait pas sens. L'analogie est une intégration d'un niveau supérieur. *L'analogie est le semblable.*

L'information est porteuse de sens. L'information n'est pas un objet au sens mécaniste du terme (fractionnable, modifié par l'usure, système isolable, etc.). C'est une relation qui peut être matérialisée par un support (la feuille de papier et l'écriture, le disque, etc..) entre une « matrice » qui peut être un objet et un receveur qui reçoit et

traite cette information. En fait, elle n'existe que dans et par le receveur. Elle dépend de son contexte . Elle se situe dans l'irréversible positif avec une dimension temporelle (avant et après sont différents).

Cette analyse du « paradigme du sens ou information corporelle » démontre la nécessité de créer de nouvelles lois logiques qui lui seraient adaptées. Il s'agit bien d'un déterminisme des systèmes intégrés et finalisés qui demande de nouveaux modes de compréhension. L'exposé de ce paradigme éveille beaucoup d'échos pour qui connaît la thérapeutique homéopathique. C'est donc l'homéopathie qui peut nous servir de champ d'expérience pour tenter de mieux définir ces nouveaux principes.

5-L'homéopathie prise comme un système intégré et finalisé.

Si nous appliquons ce nouveau paradigme à l'étude des effets des dilutions homéopathiques, nous avons les outils expérimentaux ou cliniques mettant en évidence des modifications du corps induites non plus par des objets (molécules) mais par « quelque chose » qu'il faudra bien définir et analyser. Ce « quelque chose » n'est-il pas dans la logique de l'information corporelle ? Cette logique est comparable aux échanges d'information qui existent dans la psyché au niveau de la figuration imaginaire : il s'agit bien d'informations et non d'objets, mais ces informations concernent le corps *dans sa totalité* et non la pensée : elles ne sont pas décodées dans le même système. L'information reçue et traitée entraîne des modifications corporelles qui peuvent être visibles (apparition de symptômes, effet thérapeutique, évolution d'un embryon etc..). L'expérience scientifique utilisant les hautes dilutions dépourvues de molécules va nous aider à nous retrouver dans cette nouvelle logique du corps (Bastide, 1992, 1995, 1997, 2000, 2002). Le déterminisme mécaniste sophistiqué représenté par les statistiques nous permettra toujours de conforter nos observations tout en les relativisant dans ce contexte.

Il s'agit d'une approche phénoménologique, avec sa vérification expérimentale. « *Quand on veut comprendre une chose, il faut suspendre toutes les idées qu'on s'en fait, tous nos a priori, tous nos schémas habituels, pour se contenter de ce que l'on voit et partir de là.....L'essentiel de la validation est par l'expérience* ». C'est ainsi que F.Varéla, immunologiste, analyse la phénoménologie de Husserl (Barou, Crossman, 2004).

- *Objet et information appartiennent à deux ordres de réalité différents.*

L'objet est « mécanique » alors que l'information crée du sens.

On ne peut imaginer que la transposition d'un modèle moléculaire mécaniste puisse se faire en utilisant de hautes dilutions. « *Considérons que l'objet et l'information (même s'il s'agit du même élément pris comme objet et comme information), appartiennent à deux ordres de réalité radicalement différents et incommensurables* » (Lagache, 1991). Dans le cas de modèles utilisant des objets (molécules en doses pondérales par exemple), tout peut fonctionner en système isolé à la seule condition que les objets puissent réagir ensemble : par exemple, des cellules possédant le récepteur d'une molécule donnée en présence de cette molécule en quantité suffisante vont fixer cette molécule et la cellule va subir en conséquence des modifications. Tandis qu'*un modèle informationnel doit poser comme préalable ; cette information a-t-elle un sens pour l'organisme qui la reçoit ?*

Le meilleur exemple est donné avec la célèbre « dégranulation des polynucléaires basophiles ». Diverses expériences ont été publiées avec des résultats répétables pour les unes ou plus aléatoires pour les autres. Le phénomène naturel suppose que ces cellules sanguines ayant fixé sur leur membrane des anticorps (IgE) spécifiques d'un allergène vont se modifier en expulsant les médiateurs de la réaction allergique (histamine en particulier) lorsque suffisamment de particules de l'allergène en cause s'insèrent dans le

site anticorps pour former un pont (ligand) entre des molécules d'anticorps. Cette libération de médiateurs déclenche la pathologie mais elle ne se produit qu'en cas d'une forte « sensibilisation » c'est à dire lorsque beaucoup d'anticorps sont sécrétés et fixés. Cette dégranulation est régulée directement par l'histamine : c'est le feed-back de l'histamine (Bourne, 1971 ; Lichtenstein, 1973) qui est une régulation cybernétique. En effet, la stimulation des récepteurs H1 de l'histamine (responsable de la contraction des muscles lisses et de l'amplification de la dégranulation entre autres activités selon les cellules porteuses) par des basses concentrations d'histamine de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-8} M amplifie la dégranulation alors que des concentrations 1000 fois plus élevées stimulent les récepteurs de type H2 en bloquant le phénomène de dégranulation induit par la combinaison allergène-anticorps. D'autres récepteurs H3 et H4 viennent d'être identifiés ce qui fait de l'histamine une plaque tournante de régulation concernant respectivement les neurones et les cellules du système immunitaire (Repka-Ramirez, 2003). L'apparition du marqueur CD63, identifié à l'origine comme marqueur d'activation plaquettaire, sert également d'indicateur d'activation du polynucléaire basophile dans les conditions indiquées plus haut et permet un dénombrement automatisé fiable (Brown, 2001 ; Lorenz, 2003).

Ce modèle a provoqué la controverse mondialement connue sous le nom de « mémoire de l'eau », qualification plus médiatique que scientifique . La dégranulation des basophiles par des dilutions homéopathiques d'anticorps anti-IgE (Davenas & coll., 1988) correspond seulement à un artifice de laboratoire car ce phénomène n'existe pas en physiologie : l'organisme ne synthétise pas d'anticorps vis à vis de ses propres IgE. Ceci pourrait expliquer la difficulté de reproduction du modèle. Par contre, les effets de hautes dilutions d'histamine 7 CH, 17 ou 18 CH ou d'*Apis mellifica* (qui renferme de l'histamine) en 9CH et 15 CH sur la dégranulation des basophiles de sujets sensibilisés ont donné des résultats bien meilleurs (Poitevin & coll., 1986 , 1988) . Ce modèle a été repris plusieurs fois avec des améliorations méthodologiques (Belon, 1999, 2004 ; Brown, 2001 ; Lorenz, 2003) pour arriver à de bons résultats répétables. En effet, la dégranulation est bien provoquée par un mécanisme moléculaire artificiel (IgE du basophile « pontées » par des anticorps anti-IgE à dose pondérale) qui remplace le système allergènes-IgE. Mais c'est le feed-back de l'histamine qui est en jeu et non l'initiation de la dégranulation par un complexe antigène-anticorps. Ce sont de hautes dilutions d'histamine qui sont utilisées : elles miment le phénomène naturel et ces dilutions possèdent alors une signification biologique réelle. Ce modèle nous enseigne que 2 conditions sont nécessaires pour qu'une activité de dilutions dynamisées dépourvues de molécules puisse être mise en évidence .

a) Le passage à l'information demande que les organismes traités « comprennent » le message : il ne s'agit pas d'une simple transposition objet / information (modèle des anti-IgE diluée dynamisée qui n'ont pas de sens pour le basophile). *Il faut que l'information ait un sens pour l'organisme étudié* (l'histamine possède effectivement un pouvoir régulateur physiologique).

b) il faut une bonne méthodologie avec une lecture des résultats objective et non subjective.

L'information dépend de son contexte ; les effets opposés ; nécessité de nouvelles méthodes statistiques

Des effets opposés à l'effet thérapeutique attendu peuvent être observés chez des patients soit trop faibles, soit recevant une dilution du médicament trop élevée (trop puissante puisque l'intensité de la réponse augmente avec la dilution). Par exemple, dans l'expérimentation clinique d'Aabel (2000), les sujets allergiques au bouleau recevant *Betula* 30CH ont eu *une symptomatologie plus importante* que ceux recevant le placebo .

Dans un modèle expérimental de souris irradiées, traitées par un mélange de hautes dilutions de bursine, thymuline, interleukine 3 (15-20 CH), les souris ont été fortement protégées par le traitement pendant la saison chaude mais une mortalité supérieure aux témoins a été observée pendant la saison froide, période d'immunodépression circa-annuelle (Guennoun & coll., 1996, 1997 ; Guennoun, 2000). L'analyse des 10 expériences consécutives au cours de l'année dans la logique mécaniste donnerait 50% d'expériences de diminution de la mortalité pour 50 % avec augmentation de la mortalité. Ces expériences sont donc nulles. Du point de vue du paradigme du sens, on se posera la question de savoir ce qui se passe qualitativement dans les deux branches du processus. C'est ainsi que les variations circa-annuelles de la réponse immunitaire apportent une clef d'interprétation et démontrent, si cela était nécessaire, que les organismes vivants ne sont pas isolés et dépendent des paramètres extérieurs.

L'information est beaucoup plus spécifique que l'objet

L'expérimentation va nous aider à vérifier cette propriété. Des cellules de rein de hamster (LLCPK) en culture sont traitées par de hautes dilutions de cisplatine (20CH) et sont ensuite intoxiquées par des doses pondérales mortelles du même toxique cisplatine ($10^{-5}M$) ; une protection significative des cellules prétraitées est observée. Le même modèle est conduit avec le cadmium (prétraitement avec la dilution 20CH de cadmium et ensuite intoxication par des doses pondérales de cadmium) avec également une protection significative. Ces métaux lourds déclenchent la synthèse des mêmes molécules protectrices (métallothionéine). Le système d'intoxication-protection est donc le même. Dans la logique mécaniste, une réaction croisée (prétraitement par le cis-platine et intoxication par le cadmium) est possible et efficace. Ceci est observé dans des expérimentations de mithridatisation avec des solutions moléculaires (Van Wijk, 1994). Lorsque la « réaction croisée » est réalisée sous forme informationnelle (prétraitement par le cisplatine 20CH puis intoxication par les doses pondérales de cadmium) , il n'y a pas de protection mais, au contraire, les cellules prétraitées meurent davantage . L'information est très spécifique (cisplatine n'est pas cadmium) alors que l'objet permet une réaction croisée. *L'erreur induite par la fausse information* (l'avertissement est cisplatine et le toxique est cadmium) *entraîne même une augmentation de la mortalité, et il est vrai qu'une fausse information peut être plus dangereuse qu'une absence d'information.*

L'information est plus puissante que l'objet.

L'association de dexaméthasone à 0,5mg/kg et de dilutions du même produit dilué en 7CH ou 15CH a montré une réduction importante et significative de l'effet anti-œdème (induit par la carragénine) ainsi qu'une modification du peuplement cellulaire de la tumeur de Erlich (Bonamin, 2001). *Tout se passe comme si l'effet moléculaire disparaissait en présence des dilutions homéopathiques de ce même produit.* Ce phénomène a également été observé avec l'aspirine (Doutremepuich, 1994).

- *La logique de l'information corporelle dans la thérapeutique homéopathique.*

Le symptôme dans la logique du corps vivant

Avant de préciser la signification du symptôme, il faut rappeler que la définition mécaniste de la maladie n'est pas acceptable en homéopathie . Les meilleures définitions nous sont données par Canguilhem (1966) . En ce qui concerne la médecine classique : « *Dans la mesure où l'analyse anatomique et physiologique dissocie l'organisme en organes élémentaires, elle tend à situer la maladie au niveau des conditions anatomiques et physiologiques partielles de la structure totale ou du comportement d'ensemble* ». Nous

retrouvons dans cette définition les propriétés des objets décomposables en leur parties. Au contraire, la pathologie concerne la totalité du vivant . « *On a cherché dans le tissu ou la cellule la solution d'un problème posé, au malade d'abord et au clinicien ensuite, par l'organisme entier. Chercher la maladie au niveau de la cellule, c'est confondre le plan de la vie concrète où la polarité biologique fait la différence de la santé et de la maladie et le plan de la science abstraite où le problème reçoit une solution. Nous ne voulons pas dire qu'une cellule ne peut pas être malade, si par cellule on entend un tout vivant comme par exemple un protiste, mais nous voulons dire que la maladie d'un vivant ne loge pas dans des parties d'organisme* ».

Nous pouvons alors envisager la loi de similitude, principe de base de la thérapeutique homéopathique, qui repose sur une analogie (ou similitude) de symptômes, ceux provoqués par des doses toxiques, pondérales ou infinitésimales d'un remède chez un sujet sain (pathogénésie), et ceux observés chez le malade.

Il existe cependant actuellement un danger pour l'homéopathie que certains voudraient réduire à une analyse d'effet toxique primaire déclenchant un effet action-réaction rebond qui serait l'effet thérapeutique (Bellavite, 2004) oubliant qu'un tel effet n'est obtenu qu'avec des doses pondérales par « effet d'objet ». Et le corps objet et cellulaire refait son apparition. Ce serait, par exemple, l'effet de *Coffea* lié seulement à l'action pondérale de la caféine entraînant le sommeil par effet rebond. La pathogénésie est bien plus complexe. La lecture des symptômes caractéristiques de *Coffea cruda* nous dit « sensation de tête trop petite, ..de clou planté dans le pariétal,....sensibilité du cuir chevelu au toucher,....hypersensibilité sensorielle, à la douleur,....odontalgie calmée par l'eau froide gardée dans la bouche,..flatulence avec intolérance au contact des vêtements ,...palpitations violente par les émotions,..etc.. ;(Duprat, 1948) . En réalité, depuis l'origine de l'homéopathie, la pathogénésie constitue une vraie maladie artificielle avec l'effet primaire accompagné de toutes ses conséquences : effets secondaires, rebond, opposés, expression de symptômes induits par de hautes dilutions etc. ..Il est par exemple très difficile d'imaginer l'effet toxique primaire de *Lycopodium*...

Toute la thérapeutique homéopathique est fondée sur l'analyse de ces différents symptômes se manifestant dans ces deux situations différentes et sur les circonstances de leur apparition. Le symptôme n'a rien à voir avec la perturbation biologique quantifiable. Les travaux de Charles Nicolle sur la naissance, la vie et la mort des maladies qui lui ont valu le prix Nobel en 1929, lui ont aussi permis découvrir l'existence des maladies inapparentes. Celles-ci sont une preuve de l'indépendance du symptôme et de la modification biologique : une maladie inapparente (rubéole, toxoplasmose par exemple) ne devient "visible" que chez l'immunodéprimé incapable de traiter l'affection de façon inapparente. Lui seul manifeste sa pathologie par des symptômes ; mais la « cicatrice sérologique » constituée par les anticorps spécifiques est constante chez tous les sujets atteints de façon inapparente ou visible. Si la modification biologique est la preuve de l'agression pathogène, le symptôme traduit « l'expression" de la pathologie par le malade qui a des difficultés à la surmonter. Les circonstances pathologiques font que le symptôme devient une expression qui n'aboutit pas à une résolution, une expression inachevée, bloquée. Ces deux manifestations de la maladie se situent à deux niveaux différents, l'un moléculaire et « mécanique » dans une dynamique « d'action-réaction » commune à tous les sujets et liée spécifiquement à la pathologie, l'autre dans une dynamique d' « impression-expression » particulière du sujet, selon des modalités qui lui sont propres et qui traduisent son mode d'expression singulier. « *Exprimer, c'est donner forme à l'impression, transformer l'émotion en modification de soi assimilable* » (Lagache, 2004, communication personnelle).

On comprend alors l'importance de l'étude de tous les symptômes, ceux présentés par le malade comme ceux développés par le sujet sain dans la pathogénésie d'un remède, avec leur variété, leurs modalités, la précision de leur mode d'expression. Ils sont déterminés par la conjonction de circonstances externes et internes. Le symptôme devient pour le

médecin une représentation corporelle de la maladie exprimée de façon personnelle par le sujet. Il est une création signifiante de l'individu dans son ensemble, dans sa globalité . On retrouve la notion freudienne du symptôme comme tentative de guérison : le malade subit ses symptômes comme "imposés", ils sont une tentative improductive de solution aussi bien dans la maladie que dans la pathogénésie.

La loi de similitude est alors définie comme une analogie entre deux systèmes d'expressions corporelles. Or il n'existe que trois possibilités de comparaison de deux systèmes :

- a) ils sont différents donc ils sont étrangers l'un pour l'autre ;
- b) ils sont liés parce qu'ils sont *identiques*, *il s'agit d'une copie*, ils ont une même origine (en thérapeutique, on trouve *l'endothérapie*, *l'organothérapie*, *l'isothérapie*). C'est à ce niveau que se trouve la théorie des signatures car il y a copie plus ou moins partielle de la forme (forme d'un rein, liquide jaune de la chélidoine comparée à la bile, etc..)
- c) ils sont liés par une relation d'analogie (similitude) ce qui signifie une intégration d'un niveau supérieur. L'analogie peut être une *analogie d'information* donc très différente du niveau des objets : *au niveau sémantique, il s'agit de la métaphore* qui permet à l'esprit de saisir d'un seul coup par ce que montre l'image de la métaphore ; ceci évite de longs développements explicatifs. *L'analogie d'information corporelle est la loi de similitude homéopathique*, qui compare deux expressions corporelles qui se révèlent mutuellement dans leur mise en rapport et qui va permettre l'effet thérapeutique.

L'ensemble des symptômes d'une pathogénésie devient la découverte originale et fondatrice d'Hahnemann . Ils sont déterminés par la substance expérimentée et forment un tout qui correspond à la qualité du décodage d'un organisme donné qui se reconnaît en elle : je nomme le « *type sensible* ».

Le type sensible homéopathique

Cette désignation, propre à l'homéopathie, porte bien son nom ! le type sensible se met à ressembler de façon mimétique à telle ou telle substance. Il paraît entrer dans des schémas déterminés et des correspondances troublantes existent entre les choses, les plantes, les animaux même inférieurs et le mode réactionnel homéopathique. Ce mode réactionnel est d'ailleurs général et la lecture des symptômes homéopathiques se fera de la même manière chez l'adulte, le nourrisson, l'animal ou la plante. C'est donc un déterminisme d'une puissance rare puisque tout semble coexister par des échanges ou par des identifications mimétiques ; le parasite communique avec son hôte ; le poisson échange et traduit sa forme avec le milieu ambiant ; chaque organisme vivant s'exprime et les signifiants corporels paraissent se glisser partout dans la nature. Les tarentules, serpents , abeilles , les anémones pulsatilles, les lycopodes et autres végétaux, communiquent par des « récurrences dérobées » (Caillois, 1963). Restent les « choses » inanimées, celles qui n'existent que par leurs propriétés moléculaires comme les sels chimiques, l'hydrogène ou les acides. Les *Natrum muriaticum* sont prédominants au bord de la mer. Les minéraux ont donc aussi leur influence : : « la notion du futur est très importante pour les acides : ils ont besoin de projeter leur unification dans l'avenir pour garder l'espoir de vie et ne pas s'épuiser »(Le Roux, 2003) . La logique des informations corporelles prend toute sa puissance , ce qu'Agnès Lagache désigne par *une géodésique du sens* (Lagache, 2003, communication personnelle) : « Il existe une continuité dans l'organisation ; il n'y a pas une infinité de comportements possibles, il y a forcément récurrence et redondance entre les différents règnes ». Le déterminisme génétique paraît alors bien minoritaire . Ils semble bien que l'étude pathogénétique de telles substances permette au type sensible de décoder les signifiants corporels qui ont un sens pour lui et qui se traduisent en symptômes : le sujet sain les reçoit comme *sa* maladie car son corps entre en résonance avec cette substance qui

lui est intelligible. Le génie d'Hahnemann a été de comprendre la puissance et l'universalité de cette lecture corporelle. Le type sensible peut alors évoluer selon les influences. Il quitte le cadre rigide du déterminisme génétique qui peut prendre le visage de la fatalité pour entrer dans un cadre évolutif lié aux changements du sujet, à ses différentes rencontres. Le sujet change au cours de son histoire, se découvre d'autres possibilités d'échanges, de correspondances dans la nature. « Chacun est la description parfaitement précise -sinon complète- d'un rapport unique et caractéristique au monde » (Lagache, 1988).

L'effet thérapeutique de la similitude est une communication analogique

L'effet thérapeutique peut alors se mettre en place. Le type sensible *Arsenicum album* réagit dans ses problèmes pathologiques avec sa lecture *Arsenicum* quelle que soit l'étiologie. Nous sommes dans une causalité sensible, l'étiologie mécaniste qui est variable (infection, stress, intoxication, dépression) est seulement la cause du déséquilibre qui se traduit toujours dans les capacités d'expression corporelle du sujet. Le thérapeute peut identifier les expressions corporelles de son patient dans la Matière Médicale Homéopathique. Il identifie *un ensemble de symptômes corrélés* : c'est à cette seule condition que l'effet thérapeutique sera *entendu* par le corps. Le médicament peut être choisi ; il est administré sous forme d'information puisque, même sous sa forme d'objet, le corps le reçoit dans une relation de sens. Simplement, la physique dira certainement un jour que les capacités de lecture et de résonance du corps sont certainement liées à un état physique particulier du médicament résultant des dilutions/dynamisations. Le corps est capable de lire cette information qui lui correspond : son référentiel est la pathogénésie qui correspond à SA façon personnelle de s'exprimer. Le médicament agit donc par communication analogique sur le corps qui peut alors résoudre son problème. « Le corps est susceptible de ressentir un état du monde, et de transformer son rapport à cet état ; le rôle central est tenu par l'analogie qui, informant l'être sur l'état du monde, l'informe alors aussi sur son rapport au monde » (Lagache, 1988). L'être vivant fonctionne comme un système ouvert ; il entre en résonance avec ceux des événements de l'environnement qui trouvent en lui un écho et qui ont un sens pour son organisme suivant le principe d'une mimesis entre formes sensibles. Cette communication peut l'amener à se modifier lui-même soit dans le sens même du message, ceci d'une manière passive (ce que l'on retrouve dans la pathogénésie), soit au contraire dans le sens d'une régulation différenciante qui correspond à l'action bénéfique du médicament.

Cette communion du corps avec le monde existe dans bien des sociétés dites primitives et sert souvent de base à des actes thérapeutiques dans la médecine indigène. Un exemple spectaculaire est apporté par la médecine Navajo (Barou, Crossman, 2004).

L'information corporelle s'organise en niveaux

Ce paradigme d'information corporelle comporte une organisation en niveaux. Les niveaux d'objets sont connus, conduisant à leur complexification (exemple des niveaux de structure des protéines). Le niveau de la régulation cybernétique utilise les objets en les régulant et représente déjà un niveau supérieur. « La transformation du passage d'un niveau à un autre en une opération d'intégration régulatrice introduit à une nature différente de la logique des niveaux : ils sont corrélés par une logique verticale qui fait exister leur totalité comme synthèse finalisée, convenant en particulier à la définition des êtres vivants » (Lagache, 1991). Nous retrouverons ces niveaux dans l'évolution.

Ils sont déjà présents dans l'application des dilutions homéopathiques en thérapeutique. Si nous franchissons d'un coup les niveaux d'organisation utilisant exclusivement des molécules tels que l'effet rebond, l'hormesis ou loi d'Arndt-Schultz, la défense immunitaire avec le sens du danger (Bastide, 2000, 2001), les expérimentations scientifiques avec de hautes dilutions informationnelles nous permettent de hiérarchiser l'information en niveaux. Nous avons vu précédemment que le référentiel de la loi de

similitude est donné par la pathogénésie. En effet, la première condition pour qu'une information soit entendue par le corps est de connaître le code de lecture qui permettra cette opération. Qu'en est-il des thérapies utilisant un « identique » ou des molécules endogènes ? Elles entrent toutes deux dans le principe d'identité qui est d'un niveau bien inférieur à l'analogie (similitude) puisqu'il n'y a que copie sans interprétation différenciante. L'isothérapie ne fonctionne que dans une identité parfaite entre l'objet toxique et l'information d'avertissement (voir § sur la spécificité). Dans l'endo-isothérapie (traitement par des molécules endogènes telles que histamine, thymuline, folliculine etc...), le code de lecture est dans le génome et l'organisme comprend facilement ces informations. Pour ces deux thérapies, le problème réside dans le traitement de ces informations qui peuvent donner des effets opposés pour diverses raisons (excès d'information, interférences avec des informations endogènes résiduelles, conditions environnementales etc ..). Ces thérapies sont bien interprétables dans ce paradigme des signifiants corporels mais à des niveaux beaucoup plus bas que la loi de similitude.

La mémoire du corps

La temporalité qui caractérise ce paradigme pose comme évidence le concept de mémoire du corps. Il ne s'agit pas de la mémoire immunologique, portée par des cellules dont la division est auto-entretenu, donc très mécanique. Il s'agit bien du « *temps qui dure* », de l'irréversible positif qui pousse le corps par un déterminisme très fort dans son évolution personnelle. Le corps ne « peut pas oublier ». C'est la notion des diathèses homéopathiques que certains essaient de réduire à des comportements cellulaires : chaque diathèse correspondrait à un dysfonctionnement de réparation cellulaire par manque d'anti-oxydants, d'enzymes ou de réparation de l'ADN (Montfort-Cabello, 2004) hérité génétiquement alors que Canguilhem nous a donné cette distinction subtile entre cellule et totalité.

On retrouve dans cette temporalité jusqu'au transgénérationnel tellement le corps mémorise au delà de sa propre vie, transmettant toutes ses propres informations dans sa descendance, comme nous allons le voir dans le processus d'ontogénèse.

- La logique de l'information corporelle dans l'ontogénèse et l'évolution

L'embryon est sensible aux informations qui sont déterminantes

Il a été obtenu de façon significative et répétable le remplacement d'un organe d'éducation des lymphocytes B chez le poulet, la Bourse de Fabricius, par de hautes dilutions dynamisées de bursine sous forme informationnelle (la bursine, tripeptide présent dans cet organe, lui confère ses propriétés). Les embryons de poulets sont « bursectomisés » (3^{ème} jour de la vie embryonnaire) puis traités par les hautes dilutions de bursine (15 à 20 CH) aux 6^{ème} et 9^{ème} jour de la vie embryonnaire. Ils présentent une réponse anticorps spécifique normale alors que les contrôles n'ayant reçu que de l'eau salée ne peuvent pas produire des anticorps spécifiques (Youbicier-Simo & coll., 1993, 1996a, 1996b). Cette molécule est remplacée par « son information » parfaitement comprise par l'organisme puisque inscrite dans son génome. Le traitement de l'information est total et sans ambiguïté donc la réponse est de type physiologique : l'éducation des lymphocytes B est possible.

Une autre preuve peut être donnée par ce que je nomme « effet solvant ». En effet, dans plusieurs expériences réalisées avec de hautes dilutions de molécules endogènes (donc codées par le génome), un effet aléatoire, donc non répétable, a été parfois observé, soit comparable à un effet physiologique, soit provoquant un effet contraire chez les animaux ou les cellules contrôles traités par le solvant dilué/dynamisé de façon comparable au *verum*. L'interprétation pourrait être que circulent dans l'organisme (par le sang dynamisé de façon efficace par le cœur) de nombreuses « informations » de nos molécules endogènes mises en évidence par la présence de cette eau ou sérum physiologique dilué/dynamisé » qui renforce les propriétés de dynamisation naturelle . la « capture » de ces informations par ce solvant est certainement aléatoire.

Ces observations sont , à notre avis, très importantes pour mieux comprendre l'embryogénèse, les actions à distance de certaines molécules existant en doses infimes comme les cytokines, ou la puissance des cellules souches qui sont actuellement utilisées en « cellulothérapie » au risque de détrôner la mécanique des transferts potentiels de gènes.

Les communications dans la nature et l'évolution :

Un exemple de communication signifiante impliquant la globalité de l'organisme pouvant être qualifiée de « dynamique du vivant » est constitué par ce que l'on peut nommer la fonction de copie de l'environnement permettant de ruser avec lui. Prenons les virus, les structures les plus frustes à la limite de l'objet, parasites obligatoires puisque n'ayant aucun appareil de reproduction sinon l'ingénierie de la cellule parasitée qu'ils détournent à leur profit. Leur "ruse" leur permet de fabriquer, par exemple, des copies des molécules du système immunitaire soit pour échapper aux mécanismes immunologiques seuls capables de les détruire, soit pour assurer leur multiplication (Ahuja & coll., 1993; Alcami & coll., 1991). Parmi les microorganismes les plus adaptés à ce mécanisme de "copie" se placent les parasites: "La relation hôte-parasite, paradigme essentiel de la dépendance parasitaire, repose sur le dialogue permanent et raffiné au cours duquel s'expriment les stratégies de survie parasitaires et les mécanismes de défense de l'hôte". (Capron, 1995). Dans ces parties de cache-cache, les gagnants sont bien souvent les parasites qui se sont approprié de nombreux signaux et messages de la communication cellulaire de l'hôte : cytokines, facteurs de croissance, neuropeptides produits par le parasite ou utilisés par eux. L'information génétique classique va du gène à la protéine (à l'exception remarquable des rétrovirus et de leur transcriptase réverse). C'est dire combien ces virus, pourtant les plus bas dans l'échelle de l'évolution, ont su utiliser les outils biologiques en les adaptant à leur survie.

Le darwinisme, par sa proposition des mutations faites au hasard et ensuite sélectionnées par la pression de l'environnement ne peut expliquer ces copies de l'environnement faites avec une telle exactitude et ces innovations. Combien de tentatives seraient nécessaires pour une telle perfection ? La probabilité d'obtenir la formation « au hasard » d'une enzyme capable d'assurer la reproduction « d'un colibacille a été évaluée à 140.000, la chance pour qu'une tornade soufflant à travers un tas de ferrailles construise un Boeing en état de marche » (Shapiro, 1986). L'évolution est plus subtile et il est logique de penser que les communications et échanges dans le vivant va permettre des raccourcis dans l'adaptation aux meilleures méthodes de survie, la mutation/sélection darwinienne ne fonctionnant que dans le « perfectionnement » du mécanisme de l'évolution.

Les espèces pourraient être ainsi beaucoup moins isolées les unes des autres qu'on le croit; ou plutôt, bien loin d'entretenir les seules interactions destructrices de la prédation, entretenir aussi des interactions constructrices sous la forme d'emprunts, de complémentarité, d'opportunisme mutualiste. Dans ce contexte, les phénomènes d'information doivent jouer un rôle majeur.

L'évolution va dans le sens d'une complexification permanente qui semble opposée au deuxième principe de la thermodynamique. Existe-t-il des moyens de communication autres, permettant d'orienter cette évolution par des échanges permanents et discrets et non par des mutations indéterminées et hasardeuses ? S'il y a mutation, c'est dans une configuration restreinte de perfectionnement d'organismes pour une meilleure adaptation au milieu.

Si on introduit l'idée d'une structure irréversible positive, il est possible qu'une ébauche de fonction, en interaction avec son environnement, intègre des éléments de cette interaction de manière irréversible. Une succession de communication / intégration permet aux organismes de se construire, par des interactions signifiantes de structures de relation. Ainsi la complexification des organismes peut s'édifier petit à petit, de façon déterminée par ces relations, ne laissant au hasard et à la pression de sélection que le « figinage ». C'est ce que Darwin affirme lui-même fort clairement (Darwin, 1889)

Cette étude des communications et des échanges entre les organismes vivants peut alors être envisagée comme une nouvelle lecture du réel ; il semble que l'homéopathie en soit une illustration particulièrement lisible.

« *Le génie propre de l'être vivant est d'inventer des solutions créatrices à son adaptation. Les êtres vivants ne perdurent qu'en se changeant perpétuellement en eux-mêmes à travers l'aliénation de la rencontre avec les autres, en donnant une forme personnelle à leur rencontre* » (Lagache, 2004, communication personnelle).

Références :

Aabel S., « No beneficial effects of isopathic prophylactic treatment for birch pollen allergy during a low-pollen season : a double blind, placebo-controlled clinical trial of homeopathic *Betula* 30C », *Brit.Hom.J.*, 89 : 169-173, 2001.

Ahuja SK, Murphy PM. Molecular piracy of mammalian interleukin 8 receptor type by Herpes virus Saimiri, *J.Biol.Chem.*, 268: 20691-20694, 1993.

Alcami A., Smith G.L., a soluble receptor for interleukin 1 encoded by vaccinia virus: a novel mechanism of virus modulation of the host response to infection, *Cell*, 71: 153-167, 1991.

Barou JP., Crossman S. *Les Clefs de la Santé Indigène*, Balland Publisher, 2004.

Bastide M, Lagache A., Lemaire-Misonne C., "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.

Bastide M., Lagache A. A communication process: a new paradigm applied to high-dilution effects on the living body. *Altern Ther Health Med*. 1997 Jul;3(4):35-9.

Bastide M, Lagache A., *The paradigm of Signifiers*, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.

Bastide M. Lagache A., Unité du savoir, pluralité des méthodes: une introduction à la compréhension de l'homéopathie, *Esculape*, N°9: 2-12, 1997.

Bastide M, Lagache A. A new paradigm applied to high dilution effects on the living body. in : Taddei C and Marotta P eds : *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, 1998, 335-345.

Bastide M., Immunologie et Globalité, *Esculape*, 21 : 19-33, 2000.

Bastide M. Globalité, Homéopathie et Communications dans le Vivant. *Esculape*, 28 : 6-10, 2001.

Bastide M. Pour une définition du concept homéopathique et son application à la recherche scientifique. *Entretiens du Carla*, Laboratoires Pierre-Fabre Publisher, 24-37, 2002.

- Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni PF, Sainte-Laudy J, Roberfroid M, Wiegant FAC. *Inflam. Res*, 48 (Suppl 1), S17-18, 1999.
- Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni PF, Sainte-Laudy J, Roberfroid M, Wiegant FAC. *Inflam. Res*, in press, 2004.
- Bellavite P., Miasms and modern pathology, *Homeopathy*, 93: 65-66, 2004.
- Bonamin L.V., Nina A.L., Caviglia F., Martinho K., « Very low dilutions of dexamethasone inhibit their own pharmacological effect in vivo », *Br.Hom.J.*, 90 : 198-203, 2001.
- Bourne HR., Melmon KL., Lichenstein LM. Histamine augments leucocyte adenosine 3'5'-monophosphate and blocks histamine release. *Science*, 173: 743-5, 1971.
- Brown V, Ennis M. . *Inflam. Res*, 50 (Suppl 2), S 47-48, 2001.
- Canguilhem G. Le normal et le pathologique, PUF Publisher, 1966.
- Caillois R. Le mimétisme animal, Hachette Publisher, 1963.
- Capron A. Le langage moléculaire des parasites, *Médecine/Sciences*, 11: 431-439, 1995.
- Davenas E., Beauvais J., Amara J., Oberbaum M., Robizon B., Miadonna A., Tedeschi A., Pomerantz B., Fortner B., Belon P., Sainte-Laudy J., Poitevin B., Benveniste J., « Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE », *Nature*, 333 : 283-286, 1988.
- Darwin C. L'expression des émotions chez l'homme et chez les animaux, 1889, Payot et Rivages, Paris, 2001)
- Doutremepuich C, Aguejouf O., Pintigny D., Sertillanges M.N. and De Seze O., "Thrombogenic properties of ultra-low-doses of acetylsalicylic acid in a vessel model of laser-induced thrombus formation", *Thrombosis Res.*, 76, pp 225-229, 1994..
- Duprat H., *Traité de Matière Médicale Homéopathique*, Georg et Cie Publisher, Genève, 1948.
- Guennoun M, F Boudard, C Cabaner, Y Robbe, JB Dubois, M Bastide. "Radioprotection and immune system regeneration of irradiated mice by using high dilution treatment." *Alternative Therapy*, pp 64, January 1996, San Diego, USA
- Guennoun M. « Impact des rayonnements ionisants sur le système immunitaire et effet radioprotecteur d'une préparation à base de bursine, thymuline et interleukine 3 chez la souris BALB/c. » *Thèse Doctorat Reproduction et Développement*, Université Montpellier I, , France, 2000.
- Guennoun M., Boudard F., Cabaner C., Robbe Y., Dubois J.B., Bastide M., « Radioprotective effect of immunomediators in total body irradiated BALB/c mice according to the season » *Chronobiology Internat.*, 14, Suppl 1, 119,1997.
- Lagache A., *Les Echos du Sensible*, Alpha-Bleue Publisher, 1988.
- Lagache A., *Evolution des Modèles Logiques dans la Science Contemporaine* », *Signaux et Images*, Alpha-Bleue Publisher, 1991.
- Lagache A, « What is Information ? » in *Signal and Images*, Bastide M ed., Dordrecht Kluwer Academic Publisher, ISBN 0-7923-5051-0, 279-293, 1997a.
- Lagache A, "Notes on the conceptual basis of Science", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-5051-0, 269-279, 1997b.
- Laplace P.S., *Essai Philosophique sur les Probabilités*, 1814 ; Gauthier-Villard Publisher, 1921.
- Le Roux P. *L'Énergie Homéo-Hydrogène*, Publibook Publisher, 2003.
- Lichtenstein LM., Gillespie E. Inhibition of histamine release by histamine controlled by H2 receptors. *Nature*, 244 : 287-288, 1973.
- Lorenz I, Schneider EM, Stolz P, Brack A, *Strube J. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd.* 10: 316-324, 2003.

- Montfort-Cabello H., Chronic diseases: what are they ? How are they inherited ? *Homeopathy*, 93: 88-93, 2004.
- Pomian K., Querelle du Déterminisme, (Amsterdamski S., Atlan H., Danchin A., Ekeland I., Largeault J., Morin E., Petitot J., Prigogine I., Ruelle D., Stengers I., Thom R.), Le débat, Gallimard Publisher, 1990.
- Poitevin B., Aubin M., Benveniste J., *Innovation et Technologie en Biologie et Médecine*, 7 : 64-68, 1986.
- Poitevin B., Davenas E., Benveniste J., *Br.J.Clin. Pharmac.*, 25 : 439-444, 1988.
- Ridley M. Evolution Biologique, De Boek et Larcier Publ., 1997.
- Repka-Ramirez MS., New concepts of histamine receptors and actions, *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 3 : 227-31, 2003.
- Shapiro R., in Chauvin R., Le Darwinisme ou la fin d'un mythe, Le Rocher Publisher, Paris, 287-288, 1997.
- Tellenbach, La Mélancolie.
- Van Wijk R, Ooms H., Wiegant F.A.C., Souren J.E.M., Ovelgönne J.H., van Aken J.M., Bol A.W.J.M., "A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants; an experimental approach to the concepts of hormesis and the homeopathic similia law", *Environ.Manag. Health*, 5 :13-25, 1994.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. *J.Pineal Res.*, 21: 35-43, 1996a.
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.* , 9: 43-51,1996b.
- Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. Effects of embryonic bursectomy and *in ovo* administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens. *Int.J.Immunotherap*, 9: 169-180, 1993.

164 - RECHERCHES SUR LA THYMULINE

La thymuline a un passé de trente ans, ce qui est beaucoup pour un médicament allopathique mais peu pour un médicament utilisé en homéopathie. Des publications nouvelles apparaissent encore , preuve d'une certaine longévité des recherches sur ce thème; en effet, les découvertes en biologie foisonnent et suscitent souvent un intérêt de quelques années seulement.

1 - La thymuline

Découverte et caractéristiques:

Sa découverte date de 1973 (Bach & coll.) : elle a été identifiée sous forme d'hormone circulante de petit poids moléculaire (<10 000) dans le sérum de porc. Désignée sous sa forme naturelle par « facteur thymique sérique » ou FTS, elle est ensuite isolée et caractérisée deux ans plus tard par son activité dans le test d'inhibition des rosettes E après traitement des cellules spléniques par l'azathioprine. Ce test est le seul à permettre la mise en évidence du FTS fonctionnel (Gagnerault & coll., 1995). Le FTS un nonapeptide de poids moléculaire proche de 1000. On le retrouve dans le sérum humain et dans le sérum de divers animaux (souris, veau, mouton, rat...) . Il n'est donc pas spécifique d'espèce comme les interférons (Bach & coll., 1975, 1977).

Le sérum humain en renferme environ 20 pg/ml chez l'adulte et 40 pg/ml chez l'enfant (Dardenne, 1983). Détecté dès la naissance, il augmente avec la croissance de

l'enfant et atteint son maximum entre 5 et 10 ans. Dès l'adolescence, il commence à diminuer pour atteindre le taux minimum à 36 ans, taux stable jusqu'à 80 ans et plus (Consolini & coll., 2000). Les mêmes variations sont observées chez la souris (taux maximum depuis la naissance jusqu'à 6 mois, puis diminution et disparition à 1 an).

Sa présence est liée à l'activité du thymus. Le FTS disparaît avec la thymectomie et réapparaît après une greffe du thymus.

La synthèse peptidique du FTS a été réalisée. Le nonapeptide de synthèse nécessite, pour être biologiquement fonctionnel, la présence de zinc (Bach, 1983). Le FTS-Zn porte le nom de *thymuline*; c'est sous cette forme que cette hormone est utilisée dans toutes les expérimentations et en clinique.

Lorsqu'elle est injectée seule, sa demi-vie est très courte (15 minutes). Sa durée d'activité est augmentée par association à des substances protectrices (carboxyméthylcellulose) ou à des protéines porteuses. L'utilisation de la thymuline diluée et dynamisée ne nécessite pas cette protection, ce qui prouve bien que les dilutions dynamisées n'agissent pas selon un effet moléculaire classique.

Propriétés physiologiques :

Sa propriété majeure est son action sur la maturation et la différenciation des lymphocytes T. Elle est capable d'induire l'apparition de différents marqueurs de différenciation en particulier la molécule thy-1 chez la souris (CD2 chez l'homme) qui permet le début de la maturation des lymphocytes T au niveau du thymus. Les hormones thymiques font partie du micro-environnement thymique qui permet la formation des sous-populations de lymphocytes T immuno-compétents. Elle induit la formation de précurseurs T dans la moelle (Infecy & coll., 1980). Elle stimule la transformation blastique des thymocytes de souris ainsi que les cellules de la moelle en culture, confirmant son rôle dans les phases précoces de la maturation des cellules T (Blazsek & coll., 1983). Présente également dans le sérum, elle participe à la maturation extra-thymique des lymphocytes T.

Propriétés pharmacologiques :

Elles peuvent s'organiser à deux niveaux : celui de la pharmacologie moléculaire classique et celui de la pharmacologie homéopathique qui utilise des dilutions décimales ou centésimales sériées accompagnées de dynamisation à chaque étape de dilution. Dans les deux cas, les propriétés immunomodulatrices de la thymuline ont été envisagées ; la pharmacologie classique a plutôt orienté les premières études vers la correction de maladies auto-immunes alors que la pharmacologie homéopathique n'a utilisé la thymuline que pour stimuler la réponse immunitaire anti-infectieuse, en particulier chez l'enfant.

2 - Travaux de recherche sur la thymuline utilisée à doses pondérales

Il est intéressant d'examiner les travaux publiés au cours des dix dernières années. En effet, l'utilisation de la thymuline en dilutions dynamisées va toujours suivre les indications données par la recherche classique. Nous discuterons dans le dernier chapitre la théorie qui nous permet d'orienter son utilisation en endo-isothérapie selon les particularités de son action physiologique.

En trente années de recherche sur la thymuline, on dénombre dans Medline environ 600 publications scientifiques ce qui est relativement peu si on considère la production mondiale en général. L'observation intéressante concerne les travaux publiés dans les dix dernières années. En effet, la recherche biologique mondiale est tellement diversifiée qu'un sujet de recherche ne « survit » que s'il suscite un intérêt important. La thymuline

et les autres facteurs thymiques auraient pu être noyés dans l'avalanche des cytokines, des médiateurs multiples, des nombreuses sous-populations cellulaires aux fonctions de plus en plus précises. La fréquence des publications est constante et il semble même que l'intérêt soit actuellement plus soutenu. Nous allons citer quelques uns des travaux publiés depuis 1996 qui illustrent bien l'évolution des recherches sur la thymuline en les regroupant suivant les thèmes.

2-1- Physiologie de la thymuline :

Il a bien été confirmé sur des modèles *in vitro* que les cellules du stroma thymique nécessitent le contact en co-culture avec des thymocytes pour produire la thymuline. Les lymphocytes T très immatures (CD4-CD8-) ou doubles négatifs et les lymphocytes T déjà éduqués doubles positifs (CD4+CD8+) ont la capacité de déclencher la sécrétion de thymuline (Yarilin & coll., 1996). D'après divers modèles expérimentaux, la thymuline agirait sur les caractéristiques membranaires des lymphocytes (Gagnerault & coll., 1995).

2-2- Action de la thymuline sur les cellules du système immunitaire :

Depuis le début des recherches sur la thymuline, la majeure partie des travaux ont eu pour objet la participation de la thymuline à l'éducation des lymphocytes T. A partir de ce thème, de nombreuses publications ont détaillé les effets sur la réponse immunitaire spécifique, humorale et cellulaire etc... Ces résultats ont été confirmés et renforcés : on peut citer à titre d'exemple l'effet de la thymuline sur l'activité des natural killers (NK) indépendante d'une action sur la production d'interféron gamma (Merlino & coll., 2001, 2002, Orringer & coll., 2002). La thymuline est capable également de moduler l'expression du récepteur de l'interleukine 2 sur les splénocytes avec un effet différentiel sur les sous-populations T CD4 et T CD8 (Chandratilleke, 2000).

2-3- Interaction de la thymuline avec divers systèmes (endocrinien, système nerveux,...)

Le pléomorphisme de la thymuline et des hormones thymiques en général a été mis en évidence depuis une vingtaine d'années. La neuro-immuno-endocrinologie a bénéficié des connaissances apportées par ce type d'études. Les interactions avec le système *neuro-endocrinien* qui module la sécrétion de cette hormone (Savino & coll., 2000), laquelle en retour possède un tropisme pour l'hypophyse (Goya & coll., 2004). On trouve dans cet exemple un support physiologique à l'influence du stress sur la réponse immunitaire en dehors de l'influence stricte de la cortisone qui en est un des principaux régulateurs négatifs. La *mélatonine* est capable de réguler la production de thymuline ce qui pourrait expliquer la fonction immunorégulatrice de cette hormone d'origine pinéale (Molinero, 2000). La relation entre thymus et *hormones sexuelles* est évidente lorsqu'on observe la corrélation entre le début de l'involution thymique et la puberté. Chez des rat normaux, la thymuline réduit les concentrations de testostérone et d'estrone mais elle augmente la stéroïdogénèse testiculaire après stimulation par la gonadotropine (Wise, 1998). Elle est indispensable après la période néonatale au développement et au fonctionnement ovarien (Garcia & coll., 2000). Il existe également une interaction avec *l'hormone de croissance* qui stimulerait le fonctionnement thymique, la prolifération et la migration des thymocytes ; l'hormone de croissance serait un adjuvant potentiel de la thérapie des immunodéficiences (Savino & coll., 2002, 2003). La thymuline peut aussi être associée à une *thérapie thyroïdienne* substitutive afin d'améliorer la balance hormonale (Hrynevitch, 2002). Les peptides thymiques auxquels appartient la thymuline représentent une interface importante entre le système immunitaire, le système nerveux et le système endocrinien (Dardenne, 1999 ; Kinoshita, 2001).

2-4- Rôle de la thymuline dans la nutrition et chez les personnes âgées.

Ces deux situations non pathologiques existent soit en raison de problèmes économiques, soit inexorablement au cours du vieillissement.

L'effet de privation de nourriture sur le système immunitaire est bien connue : les populations souffrant de dénutrition protéique sont toutes immunodéprimées par suite de la diminution de synthèse de toutes les protéines, peptides et médiateurs permettant le fonctionnement de la réponse immunitaire (chute du système complémentaire, chute des hormones thymiques en particulier). Par contre, des régimes hypocaloriques de courte durée n'ont aucune incidence sur le taux de thymuline (Bleiberg-Daniel, 1992).

Le phénomène d'involution du thymus à partir de l'adolescence et le rôle central du thymus dans les interactions immuno-neuro-endocriniennes soulève le problème du vieillissement. Les publications à ce sujet sont nombreuses et démontrent clairement que la chute du taux de thymuline est parfaitement corrélée avec les perturbations observées chez les personnes âgées. L'activité des cellules pituitaires sécrétrices de la TSH, de la LH, de la FSH a pu être liée à l'action stimulante de la thymuline sur ces cellules, (Brown & coll., 1998, 2000). Une modification de l'homéostasie du zinc par une série d'effets passant par la métallothionéine III d'origine cérébrale (hippocampe), par la somatostatine, entraîne une diminution du couplage du zinc sur la thymuline (Giacconi & coll., 2003) et donc une perte de son activité. L'altération progressive des fonctions thymiques avec l'âge va automatiquement retentir sur toutes les interactions avec les différents systèmes évoqués plus haut (Goya & coll., 1999).

Le concept inverse est donc d'utiliser la thymuline pour corriger ces phénomènes liés à la sénescence. Des études sont actuellement en cours pour tester l'action d'une thérapie génique ou un traitement par la thymuline associée ou non à un traitement hormonal par la T4 ou l'hormone de croissance (Goya & coll., 1993, 2002).

2-5- La thymuline en thérapie anti-infectieuse.

Les propriétés immunostimulantes de la thymuline ont été étudiées depuis longtemps dans des modèles d'expérimentation animale. Elle est capable de stimuler une réponse vaccinale anti-*Salmonella enteritidis* chez le poulet associée à un traitement par le zinc (Barbour & coll., 2000, 2001). En synergie avec le zinc, elle possède une activité immunomodulatrice sur l'épithélium alvéolaire en améliorant la libération de cytokines induite par l'endotoxine et simultanément en diminuant le signal inflammatoire (Haddad & coll., 2000 ; Safieh-Garabedian, 2003). Cet effet protecteur anti-inflammatoire est retrouvé dans des modèles de néphrotoxicité expérimentale (Tada, 2002). L'hyperalgie de la leishmaniose cutanéomuqueuse due à une augmentation de l'interleukine 1 et du NGF (nerve growth factor) est réduite de façon dose-dépendante par la thymuline chez la souris (doses de 1, 100, 1000 ng i.p.) (Kanaan & coll., 2002). Un effet antiviral est démontré dans plusieurs modèles : bronchite virale du poulet, virus VIH-like chez le lapin et le veau, virus pseudorabique chez la souris (Oliver & coll., 2003 ; Hirai & coll., 1995 ; Onodera & coll., 1994). De même, un effet radioprotecteur a été mis en évidence chez des souris irradiées à des doses sub-létales ; l'effet apparaît pour un traitement avec des doses allant de 1 à 300 microgrammes mais des doses supérieures sont restées sans effet (Kobayashi, 1992). Des essais cliniques sont encore à l'étude car les conditions de traitement sont difficiles à définir dans le modèle classique pondéral. Des essais préliminaires (groupe de N. Trainin en Israël) ont montré des effets positifs de protection contre les immunodéficiences, les infections virales et le cancer (Ben-Efraim & coll., 1999).

2-6- La thymuline et les maladies auto-immunes

Les premiers et nombreux essais de la thymuline en thérapeutique ont toujours été orientés vers les pathologies auto-immunes sans pouvoir dépasser le stade des recherches de phase I. De grands espoirs résidaient dans la thymuline car la thérapeutique classique est

totale de médicaments actifs dans ce type de pathologie si ce n'est l'utilisation de blocage total de la réponse immunitaire par les immuno-dépresseurs lourds (avec toutes les conséquences pathologiques que l'on connaît). Peu de travaux récents ont été réalisés et publiés. Des travaux sur le diabète expérimental à l'alloxane montre que des injections préalable de FTS empêchent le diabète de se développer (Yamamouchi, 1994). Récemment, un mécanisme de suppression par le FTS de l'apoptose des cellules pancréatique beta par le TNF alpha (tumor necrosis factor) a été démontré, laissant supposer une correction possible de la cytotoxicité auto-immune (Yasuda, 2003).

2-7- La thymuline et le VIH chez les enfants

Une évaluation de la thymuline sérique chez des enfants infectés par le VIH a été réalisée dans une cohorte de 17 enfants âgés de 2 mois à 14 ans infectés, 18 séro-positifs et 47 contrôles normaux . Le taux de thymuline n'est pas corrélé avec le dénombrement des TCD4 . Les résultats suggèrent qu'un déficit primaire du thymus endocrine est présent chez les enfants infectés par le VIH (Consolini, 2000).

2-8- La thymuline et le cancer

L'exploration sérique des cancéreux a permis de détecter l'existence d'un facteur inhibiteur du FTS. Lors d'une transplantation expérimentale de tumeur (carcinome de Geren) chez la souris, l'augmentation de l'inhibiteur était significative alors que le taux de FTS diminuait. Cet inhibiteur paraît jouer un rôle important dans le développement de la tumeur (Fil'chakov, 2003). D'autre part, une corrélation existe entre la teneur en zinc du plasma des cancéreux (dont la valeur chute chez tous les sujets sans exception) et la chute de l'immunité retrouvée également chez tous les sujets. Le fonctionnement du thymus endocrine ne paraît pas touché. La thymuline produite n'est plus fonctionnelle par absence du zinc (Mocchegiani, 1994).

Il est donc possible d'envisager l'utilisation de thymuline dans les pathologies tumorales, soit en protégeant l'organisme des effets néfastes de la chimiothérapie (bléomycine par exemple, Yara & coll., 2001), ou par renforcement de la capacité immunitaire par l'administration d'un mélange de cytokines naturelles associées à la thymuline -zinc ou à la thymosine alpha (Hadden, 2003).

3- Travaux de recherche sur la thymuline utilisée sous forme diluée et dynamisée

La thymuline diluée et dynamisée a fait l'objet de différents travaux de recherche fondamentale et clinique. La mise au point précédente était indispensable à la bonne compréhension de ces recherches. En effet , la thymuline substance d'origine endogène, n'a été évaluée ou prescrite que par une transposition de ses propriétés biologiques classiques dans ce que nous appelons une isothérapie par des molécules endogènes ou endo-isothérapie. Elle a fait l'objet de quelques études pathogénétiques (Tetau, 1994 ; Souk-Aloun, 1994) mais la prescription se fait essentiellement sur ses propriétés immunostimulantes .

3-1- La thymuline diluée et dynamisée en recherche fondamentale

La préparation de la thymuline :

Elle a été réalisée selon les Bonnes Pratiques de Fabrication de la Pharmacopée Française utilisées en homéopathie. La souche est constituée par le nonapeptide décrit plus haut obtenu par synthèse peptidique et couplé au Zinc : il correspond donc exactement au « FTS-Zn » isolé du sérum et dont les propriétés biologiques ont été décrite dans le chapitre II. La thymuline est dissoute dans de l'eau purissime (eau MilliQ Millipore) afin d'éviter toute contamination moléculaire, sous hotte à flux laminaire et dans du matériel stérile pour cultures cellulaires à usage unique. Les dilutions sont réalisées selon la méthode

hahnemannienne au 1/100. La dynamisation se fait sur appareil mécanique (appareil de Baudard, type RTB, 300 coups par minute) pendant 2,5 minutes. Les dilutions sont réalisées en eau MilliQ. La dilution à utiliser chez l'animal est réalisée en eau physiologique stérile, l'eau MilliQ purissime étant toxique en raison même de sa pureté. Les contrôles sont soit le solvant simple (eau physiologique utilisée pour la dilution à utiliser), soit de l'eau MilliQ diluée sur elle-même et dynamisée et dont la dernière dilution est faite en eau physiologique (solvant dynamisé). Les expérimentations sur les effets immunostimulants ont toutes été réalisées in vivo ou ex vivo. Les traitements et les tests d'évaluation des effets obtenus ont toujours été faits en aveugle avec des solutions codées.

3-1-1- Essais réalisés sur la réponse spécifique humorale et cellulaire de souris saines : Les souris normales Swiss ont été immunisées avec des globules rouges de mouton après avoir été traitées préalablement par voie intra-péritonéale (0,2ml) les jours -15, -13, -11 et -8 avant leur sacrifice, l'antigène étant injecté à jour -4. Les dilutions utilisées étaient :4CH (qui correspond à la concentration utilisée en recherche classique soit 1ng), 7CH, 9CH et 11 CH. La réponse anticorps des souris traitées a été évaluée par la technique CFP de Jerne (cellules formant plages). Elle a montré une diminution significative et répétable de la réponse anticorps pour les dilutions les plus grandes comparée aux résultats obtenus avec le solvant non dynamisé (Doucet-Jabœuf & coll., 1982, 1984, 1985, 1986 ; Bastide & coll., 1985, 1987, 1995). De la même façon, une exploration de la réponse cellulaire chez des souris traitées par les dilutions de thymuline a été réalisée. Les dilutions étudiées étaient la 4CH et la 9CH dans un modèle de cytotoxicité allospécifique chez la souris C57BL6. Les résultats obtenus par rapport au témoin non dynamisé ont été comparable à ceux obtenus avec la réponse cellulaire, c'est à dire une diminution significative et répétable pour la 9CH (; Bastide & coll., 1985, 1987, 1995 ; Daurat , 1988).

3-1-2- Essais réalisés sur la réponse spécifique humorale et cellulaire de souris déficientes : Les souris New Zealand Black (NZB) génétiquement déficientes en hormones thymiques ont été choisies pour étudier la possibilité d'un effet correcteur des dilutions homéopathiques de thymuline. En effet ces souris présentent une involution très précoce du thymus avec une chute brutale du taux de thymuline dès la 4^e semaine de vie. Des souris de 6 semaines ont été traitées par la thymuline 4CH, 7CH, 9CH et 11 CH. Ces 4 préparations ont stimulé de façon spectaculaire la réponse humorale de façon répétable. Les dilutions 4CH et 9 CH testées dans d'autres expériences ont également fortement stimulé la réponse cellulaire de ces souris.

Evaluation des capacités de réponse aux mitogènes chez des souris New Zealand Black traitées : Les lymphocytes des souris NZB présentent de façon anormale une hyper-réponse aux mitogènes. Les souris traitées par la thymuline 7CH ont des lymphocytes montrant une diminution importante et significative à la stimulation aux mitogènes comparés aux lymphocytes des souris témoins (Doucet-Jabœuf & coll., 1984).

Evaluation de l'effet de la thymuline sur les réponses Natural Killer chez les souris normales et chez les souris New Zealand Black: La cytotoxicité non spécifique due aux cellules Natural Killer, cellules d'origine lymphoïde non éduquées par le thymus, a été étudiée chez des souris normales C57BL6 et chez des souris NZB. Des souris âgées de 7 à 10 semaines ont été traitées, âge qui correspond au maximum d'activité des cellules NK. Après 5 semaines de traitement des souris normales C57BL6, une stimulation de la cytotoxicité NK a été obtenue avec la 9 CH et non avec la 4 CH, alors que l'inverse s'est produit chez les souris déficientes NZB (stimulation avec la 4 CH et pas d'effet avec la 9CH). Seule une différence de sensibilité existe. Il faut souligner que l'involution thymique des NZB ne concerne pas les cellules NK qui ne sont pas éduquées par le thymus.

3-1-3- Essais réalisés chez des souris atteintes de pathologies auto-immunes: Les souris Zew Zealand Black développent des pathologies auto-immunes assez tardives. Nous n'avons travaillé que sur des souris de 6 semaines et nous n'avons pas exploré chez ces animaux le devenir de leur état auto-immun. Une autre race de souris lupique (souris MRL/lpr) a été traitée par de la thymuline 7CH et 9CH. Les résultats variables obtenus après 32 semaines de traitement(soit intra péritonéal, soit ad libitum dans l'eau de boisson) au cours de 3 expériences indépendantes nous ont fait constater soit aucun effet soit même une aggravation de l'état des souris : augmentation de la protéinurie , augmentation de la mortalité, augmentation du poids de la rate et des ganglions, signes d'une dégradation de l'état immunitaire auto-immun (résultats non publiés).

3-1-4- La thymuline utilisée dans des modèles de restauration de la capacité immunitaire de souris (radioprotection ou post-chimiothérapie): Un modèle d'irradiation totale (total body irradiation ou TBI) sub-létale de souris BALB/c (6,3Gy, débit-dose 1,67 GY /min) a été utilisé. Les souris ont été traitées avant et après irradiation par de l'eau de boisson renfermant de hautes dilutions d'un mélange de thymuline, bursine et interleukine 3 (ou multi-colony stimulating factor). Notre but était de comparer les taux de mortalité des souris traitées par les hautes dilutions et ceux des souris contrôles (irradiées, non traitées). Les souris ont été traitées *ad libitum* 48 h avant l'irradiation et tout le long de l'expérimentation. Les groupes suivants ont été testés: *groupe contrôle*: souris irradiées recevant 2.5 ml d'eau pure MilliQ pure dans l'eau de boisson; *groupe contrôle solvant dynamisé*: souris irradiées recevant 2.5 ml d'eau MilliQ dynamisée comme les remèdes(pool 15-20C); *groupe traité*: souris irradiées recevant le mélange de hautes dilutions de bursine-IL3-thymuline (pool 15-20 CH) dans l'eau de boisson (onze expériences tout le long de l'année). Les résultats ont montré une protection allant jusqu'à 85% de survie pendant la saison chaude (Mars, Mai , Juin, Juillet) et pas de protection ou un effet aggravant pendant la saison froide, en particulier Décembre, Janvier, Février (Guennoun & coll., 1996, 1997, 2000). Ces réponses liées à des variations circannuelles de la réponse immunitaire cellulaire ont été vérifiées l'année suivante. Or il a été montré (Mac Murray et coll., 1983), que la réponse cellulaire est maximale pendant la saison chaude et minimale pendant la saison froide. Notre modèle qui comporte une très forte irradiation sublétale fait essentiellement appel à une réponse immunitaire cellulaire chez les souris qui essaient de survivre . La période pendant laquelle la réponse cellulaire est maximale permet l'action des immunomodulateurs utilisés. Au contraire, l'état encore plus fragile des souris pendant la saison froide ne permet plus cet effet et au contraire les dilutions vont provoquer une forte aggravation provoquant la mort des souris. Ces résultats peuvent être interprétés comme une aggravation des symptômes retrouvés en homéopathie lorsque le sujet est trop faible ou le remède trop puissant pour être reçu et traité par l'organisme.

D'autres essais ont été réalisés sur souris thymectomisées ou traitées par le cyclophosphamide (200 mg/kg) pour compléter l'étude de l'immunorestoration par la thymuline diluée et dynamisée. Le modèle de thymectomie n'a pas permis d'observer de différence entre les témoins traités par le solvant dynamisé et le verum (observation déjà faite sur le modèle des souris irradiées) et les résultats par rapport aux témoins non dynamisés étaient inconstants (résultats non publiés). Le solvant dynamisé donnant des résultats élevés d'anticorps, nous avons émis l'hypothèse d'une rémanence importante de thymuline chez ces animaux thymectomisés seulement à l'âge de 15 jours par le centre d'élevage. La thymuline circulante a biaisé les résultats et nous avons retrouvé à nouveau « l'effet solvant dynamisé » . Dans ce cas, il semble que le solvant dilué et dynamisé sur lui-même soit capable d'amplifier l'information des molécules endogènes présentes. Ce phénomène a été signalé par plusieurs chercheurs. D'autre part , de nouveaux essais de la

thymuline sur la réponse humorale de souris normales n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet d'immunosuppression (résultats non publiés).

4-La thymuline diluée et dynamisée en recherche clinique

Des observations médicales et des essais cliniques ont validé cette approche nouvelle de l'immuno-stimulation. Les études cliniques se sont toujours orientées vers l'effet anti-infectieux.

La première expérimentation a été réalisée par des médecins privés dans leur clientèle. Pour des raisons éthiques, le contrôle n'était pas un placebo mais était constitué par le « Ribomunyl », immunostimulant allopathique à base d'extraits ribosomiaux de diverses bactéries. Cet essai a été conduit pendant la saison hivernale sur 2 groupes de 25 et 26 enfants (respectivement thymuline et contrôle Ribomunyl) dont l'âge moyen était 38 mois \pm 2. La thymuline était administrée chez les enfants de moins de 2 ans en 7 CH et chez les enfants plus âgés en 9 CH. Les enfants ont reçu une dose par semaine pendant 2 mois puis une fois toutes les 2 semaines. Le groupe contrôle a reçu le Ribomunyl selon la posologie normale. Les enfants ont été traités de Novembre à Mars pendant la saison froide. Les résultats ont montré un effet légèrement supérieur de la thymuline. En particulier, le nombre d'épisodes a été particulièrement faible avec la thymuline en décembre ($p < 0,05$). Les autres critères concernant la durée des épisodes, les épisodes avec fièvre, le nombre de complications, la nécessité d'un traitement antibiotique et sa durée n'ont pas montré de différence significative avec le Ribomunyl (Hunin et coll., 1990). Une autre enquête menée chez des généralistes pendant l'hiver 1992-93 chez 193 enfants de 1 à 6 ans sur les pathologies ORL et un autre essai d'un complexe Thymuline+4 médicaments homéopathiques + muqueuse rhino pharyngée réalisé en Italie sur 254 enfants ont démontré la potentialisation de l'effet immuno-stimulant de la thymuline associée à de l'homéopathie sensu stricto.

Les prescriptions de médecins homéopathes et leur expérience confirme son peu d'activité dans les syndromes auto-immuns (LED, PCR) (Sarembaud, *in press*). Par contre, son activité dans les épidémies grippales à raison d'une dose en 9 CH dès le début des symptômes, et vingt-quatre heures plus tard est reconnue. Elle est utilisée dans des affections O. R. L. récidivantes chez l'enfant avec des médicaments choisis selon la similitude (Tétau, 1989, 1994). Les résultats les plus encourageants sont obtenus chez des enfants « bons répondeurs », de la diathèse tuberculique (Heiz, 1993 ; Hunin, 1993) (Sarembaud, *in press*). D'autres encore l'ont prescrit pour des malades atteints de SIDA en 5 CH, 1 dose toutes les 2 semaines. Les effets sont souvent une hausse des leucocytes CD4 et une amélioration de la diarrhée. Parfois on observe, en début de traitement, une augmentation en volume et en douleur des adénopathies suivies d'une amélioration. Les avis des homéopathes l'ayant utilisé dans le SIDA sont très partagés sur l'usage des dilutions et le choix des basses ou des hautes qui peuvent aggraver ces cas (Hunin, 1993). D'autres la conseillent dans ces pathologies en doses-globules en 9 CH, trois fois par semaine (Souk-Aloun, 1994). La thymuline est également prescrite chez des patients allergiques en 7 CH chaque jour ou chez des malades ayant eu une chimiothérapie (Sarembaud, *in press*).

5- Discussion et conclusion

La thymuline n'est prescrite que dans une relation d'identité avec son effet moléculaire et la prescription par loi de similitude est insuffisante pour analyser ses effets dans un cadre purement homéopathique. Mais à la différence de tous les travaux classiques, son efficacité aussi bien dans les modèles expérimentaux qu'en clinique paraît bien meilleure sous forme diluée et dynamisée que dans les modèles de pharmacologie moléculaire. La concentration « allopathique » *in vitro* est en général de 0,1 ng (l'équivalent pondéral d'une 4 CH) et la dose thérapeutique dans les essais cliniques classiques comprise entre 0,05 ng à 1

microgramme /kg de poids corporel (l'équivalent pondéral de 5 CH à 3CH/kg) (Okamoto, 1993 ; Chandratilleke, 2000). Une augmentation de la prise d'administration > 300 microgrammes supprime l'effet pharmacologique. Cependant, les prescriptions en basses dilutions peuvent semer le doute sur la forme d'activité (moléculaire ou homéopathique). Mais l'absence de « protecteur » indispensable lorsque la thymuline est utilisée sous son aspect moléculaire (sa demi-vie est de 15 minutes) et sa longévité dans les solutions dynamisées employées soit en recherche soit en thérapeutique soulignent bien que nous sommes dans deux systèmes complètement différents. *Le système moléculaire nécessite la protection de la molécule et le domaine homéopathique est indépendant de l'interaction molécule avec son récepteur* puisque la molécule a perdu son efficacité pharmacologique 15 minutes après mise en solution.

On peut cependant observer le parallélisme entre les effets physiologiques moléculaires et l'action des dilutions homéopathiques : pas d'effet ou effets adverses sur les pathologies auto-immunes ; bonne efficacité anti-infectieuse ; excellente action immuno-réparatrice post irradiation ou post chimiothérapie ; effet adjuvant sur les vaccinations ; peu ou pas d'effet sur les sujets normaux. Il s'agit donc d'une transposition de l'effet pharmacologique classique obtenu avec une préparation homéopathique même dépourvue de molécules . En effet la dilution 12 CH qui renferme 10^{-12} picogramme est efficace et se situe au-delà du nombre d'Avogadro (Doucet-Jabœuf & coll ., 1982, 1984, 1985, 1986 ; Bastide & coll., 1985, 1987, 1995 ; Daurat, 1988 ; Guennoun & coll., 1996, 1997, 2000).

L'ensemble de ces résultats a permis d'analyser le mécanisme d'action potentiel de ces dilutions homéopathiques. Nous proposons depuis plus de 15 ans une hypothèse informationnelle construite sur un raisonnement logique (Bastide & Lagache, 1992; Bastide *et al*, 1995; Bastide & Lagache, 1996, 1997, 1998 ; Bastide, 2000, 2001, 2002, 2004). Si la dilution ne renferme plus de molécule d'un principe actif, nous proposons qu'elle renferme alors "l'information" de cette molécule puisque les effets observés sont identiques à ceux provoqués par le principe actif à dose pondérale. Cette information est spécifique et prendra alors le statut d'un véritable "objet sémantique" capable d'informer le corps comme l'information symbolique informe la psyché. L'information nécessite un système ternaire, constitué par la matrice de l'information (objet, souche homéopathique par exemple) , une médiation permettant la transmission de l'information (solvant dynamisé) et un receveur capable de traiter l'information. Le système moléculaire n'est que binaire , constitué par une molécule et son récepteur. Pour que le receveur de l'information puisse la comprendre et la traiter, il lui faut une grille de lecture. Trois possibilités existent :

- a) Ils sont différents , ils sont complètement étrangers l'un pour l'autre . L'information ne peut être traitée, pas d'effet.
- b) Ils sont liés parce qu'ils sont *identiques, il s'agit d'une copie*. Ils ont une même origine (en thérapeutique, on trouve *l'endothérapie, l'organothérapie*). C'est là que se trouve la thymuline qui va fonctionner par ses effets dans l'organisme (repérés par les études physiologiques). Le cadre de lecture est naturel pour l'organisme qui reçoit l'information puisque l'organisme connaît cette molécule qui lui appartient. C'est la raison pour laquelle la spécificité d'espèce doit être respectée pour les interférons même lorsqu'ils sont employés sous forme diluée et dynamisée (Daurat & coll., 1988).

C'est dans cette « copie » que se trouve aussi *l'isothérapie* : pour comprendre l'information, il faut que l'organisme trouve son repère , un produit toxique déjà reçu , une bactérie ou un virus ayant déjà contaminé l'organisme. Si l'information précède la rencontre avec l'agresseur, il y a un « avertissement » sans qu'aucune opération de résistance soit commencée. La rémanence de cette information est courte .

C'est aussi à ce niveau que se trouve la théorie des signatures par « copie » plus ou moins partielle de la forme ou de l'aspect (forme d'un rein, liquide jaune de la chélidoine comparée à la bile, etc..). Ces informations sont de niveau très bas et

peuvent être mal comprises d'où le risque d'effets opposés entraînant, pour la thymuline par exemple, une immunodépression.

- c) Ils sont liés par une relation d'analogie (similitude) ce qui signifie une intégration d'un niveau supérieur. L'analogie peut être une *analogie d'information* donc très différente du niveau des objets, ce n'est plus une copie. *Au niveau de la pensée, on peut prendre l'exemple de la métaphore* qui permet à l'esprit de saisir d'un seul coup la pensée par ce que montre l'image de la métaphore ; ceci évite de longs développements explicatifs. *Au niveau du corps, l'analogie d'information corporelle est la loi de similitude homéopathique*, qui compare deux expressions corporelles constituées par les symptômes, l'une révélée par la pathogénésie, l'autre par la maladie elle-même chez le sujet sensible. Par exemple, quelle que soit la causalité mécanique de la pathologie, microbienne ou virale, ou due au stress, etc., le sujet sensible *Arsenicum album* exprime ses symptômes pathologiques toujours de la même façon, semblable à celle qu'il aurait utilisée par administration pathogénétique d'*Arsenicum album*. Cette expression symptomatique se manifeste dans la pathologie comme elle se manifeste de façon provoquée dans la pathogénésie. Ces deux expressions symptomatiques se révèlent mutuellement dans leur mise en rapport : le corps du sujet *Arsenicum album* reçoit et traite l'information reçue par l'administration du médicament *Arsenicum album* qui va provoquer l'effet thérapeutique. Le corps comprend le message et trouve ainsi la solution à son état. La puissance de l'effet thérapeutique dépendra de la hauteur de dilution. L'Homéopathie stricto sensu applique la loi de similitude qui représente un niveau d'intégration bien plus élevé que dans le cas d'une simple copie. Les risques d'incompréhension sont bien moindres et très rares sont les effets adverses non prévisibles.

Les modèles d'endo-isothérapie tels que ceux évoqués plus haut nous ont été indispensables pour une nouvelle approche théorique de l'homéopathie : en effet, les remèdes d'origine endogène (appartenant à l'organisme) se prêtent beaucoup plus facilement à la construction de modèles expérimentaux puisque le cadre de lecture est pré-existant. Ils nous ont permis en particulier d'analyser les circonstances de l'action des dilutions homéopathiques dépourvues de molécules et de généraliser ensuite aux autres modèles thérapeutiques qui font appel soit à la loi d'identité (isothérapie) soit à la loi de similitude.

Les différences de qualité et de niveau de l'information entre copie (endo-isothérapie) et analogie entre deux formes d'expression (homéopathie) permettent de comprendre que la thymuline seule peut provoquer un effet contraire facilement soit par excès d'information, soit par incompréhension chez un sujet trop immunodéprimé et incapable de traiter cette information, comme dans le modèle des souris irradiées (Guennoun & coll., 1996, 1997, 2000). *C'est la raison pour laquelle une association entre le remède homéopathique et un immunostimulant de type thymuline est toujours à conseiller, les deux informations de niveau différent se renforçant mutuellement. La même association est préconisée lors de l'utilisation de « vaccins » non prescrits selon la loi de similitude, surtout lorsque l'organisme n'a pas été en contact préalable avec l'agent pathogène : la thymuline, élément très haut placé dans la hiérarchie du système immunitaire, ciblera l'« antigène » introduit sous forme informationnelle. Le médicament homéopathique prescrit selon la loi de similitude ciblera la thymuline dans le sens favorable à l'équilibre de santé tout en étant renforcé dans son action.*

Références

Bach J.F, Dardenne M. Studies on thymus products. II: Demonstration and characterization of a circulating thymic hormone? 1973, *Immunology*, 25:353-366.

- Bach J.F., Dardenne M., Pleau J., Bach M., Isolation, biochemical characteristics and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in the human, *Ann.N.Acad.Sci.*, 249 : 186-210, 1975.
- Bach J.F., Dardenne M., Pleau J., Rosa J., Biochemical characterization of serum thymic factor , *Nature*, 266 : 55-57, 1977.
- Bach J.F., Thymulin (FTS-Zn) , *Clin.immunol..Allergy*, 3 : 133-156, 1983.
- Barbour EK, Bejjani NE, Daghir NJ, Faroon OM, Bouljihad M, Spasojevic R. Induction of early immunopotentiality to Fimbriae of *Salmonella Enteritidis* (SE) by administering thymulin and zinc to SE-vaccinated chicken breeders: relationship to protection. *J Vet Med Sci.*;62 :1139-43, 2000.
- Barbour EK, Hamadeh SK, Bejjani NE, Faroon OM, Eid A, Sakr W, Bouljihad M, Spasojevic R, Safieh-Garabedian B. Immunopotentiality of a developed *Salmonella enterica* serotype *enteritidis* vaccine by thymulin and zinc in meat chicken breeders. *Vet Res Commun.*;25 : 437-47, 2001.
- Bastide M and Boudard F., " A novel concept of immunomodulation", in *Forum on Immunomodulators*, M.Guenounou Ed, John Libbey Publishers Paris,pp303-316, 1995.
- Bastide M, Daurat V., Doucet-Jaboeuf M., Pelegrin A., Dorfman P. "Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice", *Int.J.Immunotherapy*, 3 : 191-200, 1987.
- Bastide M, Doucet-Jaboeuf M., Daurat V., "Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers", *Immunol. Today*, 6 : 234-235, 1985.
- Bastide M., Lagache A. The paradigm of Signifiers. Alpha Bleue Ed., Paris, 1992.
- Bastide M, Lagache A., Lemaire-Misonne C., "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.
- Bastide M., Lagache A. A communication process: a new paradigm applied to high-dilution effects on the living body. *Altern Ther Health Med.* 1997 Jul;3(4):35-9.
- Bastide M. Lagache A., Unité du savoir, pluralité des méthodes: une introduction à la compréhension de l'homéopathie, *Esculape*, N°9: 2-12, 1997.
- Bastide M, Lagache A. A new paradigm applied to high dilution effects on the living body. in : Taddei C and Marotta P eds : *High dilution effects on cells and integrated systems*. World Scientific Publ. Singapore, New Jersey, London, 1998, 335-345.
- Bastide M., Immunologie et Globalité, *Esculape*, 21 : 19-33, 2000.
- Bastide M. Globalité , Homéopathie et Communications dans le Vivant. *Esculape*, 28 : 6-10, 2001.
- Bastide M. Pour une définition du concept homéopathique et son application à la recherche scientifique. *Entretiens du Carla*, Laboratoires Pierre-Fabre Publisher, 24-37, 2002.
- Bastide M. Déterminisme et Homéopathie, Congrès de la Fédération Nationale des Sociétés Médicales Homéopathiques de France, Besançon , 14p, Juin 2004.
- Ben-Efraim S, Keisari Y, Ophir R, Pecht M, Trainin N, Burstein Y. Immunopotentiality and immunotherapeutic effects of thymic hormones and factors with special emphasis on thymic humoral factor THF-gamma2. Review. *Crit Rev Immunol.*;19 :261-84, 1999.
- Blaszeck I, Lenfant M, The stimulatory effect of serum thymic factor on spontaneous synthesis of mouse thymocytes, *Cell Tissue Kinet.*, 16 :247-258, 1983.
- Bleiberg-Daniel F, Fricker J, Dardenne M, Chappuis P, Apfelbaum M. Thymulin activity during very-low-calorie diet. *Eur J Clin Nutr.*; 46 :297-9, 1992.
- Brown OA, Sosa YE, Bolognani F, Goya RG. Thymulin stimulates prolactin and thyrotropin release in an age-related manner. *Mech Ageing Dev.* ;104 :249-62, 1998.
- Brown OA, Sosa YE, Dardenne M, Pleau JM, Goya RG. Studies on the gonadotropin-releasing activity of thymulin: changes with age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*; 55 :B170-6, 2000.

- Chandratilleke D, Marsh JA., The effect of thymulin on avian IL-2 receptor expression. *Int J Immunopharmacol.* ;22:887-96, 2000.
- Consolini R, Legitimo A, Calleri A, Milani M., Distribution of age-related thymulin titres in normal subjects through the course of life. *Clin Exp Immunol.* ;121:444-7, 2000.
- Consolini R, Legitimo A, Milani M. Primary thymic endocrine failure in HIV-1-infected children. *Pathobiology*;68 : 251-7, 2000.
- Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems. Review ;*Ann Med*;31 Suppl 2:34-9. 1999.
- Dardenne M., Evaluation of the thymic hormone serum levels in health and disease, *Clin.Immunol.Allergy*, 3 :157-168, 1983.
- Daurat V. Modulation de la réponse immunitaire de la souris par des doses infrapharmacologiques d'immunomédiateurs., *Thèse Docteur ès Sci.Pharm. & Biol., Université de Montpellier1* , 1988.
- Daurat V, Dorfman P, Bastide M, Immunomodulatory activity of low doses of interferon β in mice. *Biomed Pharmacother*;; 42 : 197-206, 1988.
- Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Piechaczyk M, Karouby Y, Bastide M « Evaluation de la dose limite d'activité du facteur thymique sérique ». *CR Acad Sci*, 1982 ; 295 : 283-286.
- Doucet-Jaboeuf M. Activité de très faibles doses d'hormones thymiques sur la réponse immunitaire humorale de la souris: incidence sur le rythme circaannuel., *Thèse Docteur es Sciences Pharm.& Biol., Université de Montpellier I*. 1986.
- Doucet-Jaboeuf M., Guillemain J., Piechaczyk M., Karouby Y., Bastide M. Evaluation de la dose limite d'activité du Facteur Thymique Sérique., *C.R.Acad.Sci.*, 295, III : 283-287, 1982.
- Doucet-Jaboeuf M., Pélegrin A., Cot M.C., Guillemain J., Bastide M. Seasonal variations in the humoral immune response in mice following administration of thymic hormones., *Ann.Rev. Chronopharmacol.*, 1: 231-234, 1984.
- Doucet-Jabœuf M., Pélegrin A., Size M., Guillemain J., Bastide M. Action of very low doses of biological immunomodulators on the humoral response in mice, *Intern.J.Immunopharmacol.*, 7 : 312, 1985.
- Fil'chakov FV, Selez'nova TM. [Mechanisms of inhibiting thymus endocrine function in tumor growth]. *Fiziol Zh.*;49:56-63, 2003.
- Gagnerault MC, Bach JF, Dardenne M, Lepault F. Two different mechanisms for the inhibition of rosette formation in mice. *Mol Immunol.*, 32:177-83, 1995.
- Garcia L, Hinojosa L, Dominguez R, Chavira R, Rosas P. Effects of infantile thymectomy on ovarian functions and gonadotrophin-induced ovulation in prepubertal mice: role of thymulin. *J Endocrinol.*; 166 :381-7, 2000.
- Giacconi R, Cipriano C, Muzzioli M, Gasparini N, Orlando F, Mocchegiani E. Interrelationships among brain, endocrine and immune response in ageing and successful ageing: role of metallothionein III isoform. *Mech Ageing Dev.*;124 :371-8, 2003.
- Goya RG, Bolognani F. Homeostasis, thymic hormones and aging. Review. *Gerontology*;45 :174-8. 1999.
- Goya RG, Brown OA, Pleau JM, Dardenne M. Thymulin and the neuroendocrine system. *Peptides*.; 25 :139-42, 2004.
- Goya RG, Console GM, Herenu CB, Brown OA, Rimoldi OJ. Thymus and aging: potential of gene therapy for restoration of endocrine thymic function in thymus-deficient animal models. *Gerontology*.;48 :325-8, 2002.
- Goya RG, Gagnerault MC, Sosa YE, Bevilacqua JA, Dardenne M. Effects of growth hormone and thyroxine on thymulin secretion in aging rats. *Neuroendocrinology*.; 58 :338-43, 1993.
- Guennoun M, F Boudard, C Cabaner, Y Robbe, JB Dubois, M Bastide. "Radioprotection and immune system regeneration of irradiated mice by using high dilution treatment." *Alternative Therapies* , pp 64, January 1996, San Diego, USA

- Guennoun M, F Boudard, C Cabaner, Y Robbe, JB Dubois, M Bastide. "Radioprotection and immune system regeneration of irradiated mice by using high dilution treatment." *Chronobiology, International* 14: 60 (Sup 1), 1997.
- Guennoun M. « Impact des rayonnements ionisants sur le système immunitaire et effet radioprotecteur d'une préparation à base de bursine, thymuline et interleukine 3 chez la souris BALB/c. » *Thèse Doctorat Reproduction et Développement, Université Montpellier I*, France, 2000.
- Haddad JJ, Land SC, Saade NE, Safieh-Garabedian B. Immunomodulatory potential of thymulin-Zn(2+) in the alveolar epithelium: amelioration of endotoxin-induced cytokine release and partial amplification of a cytoprotective IL-10-sensitive pathway. *Biochem Biophys Res Commun.*; 274 :500-5, 2000.
- Hadden JW. Immunodeficiency and cancer: prospects for correction. Review *Int Immunopharmacol.* ;3 : 1061-71, 2003.
- Hirai N, Furuyama H, Awaya A, Onuma M. Effect of administration of serum thymic factor (FTS) in calves and rabbits infected with bovine immunodeficiency-like virus. *J Vet Med Sci.*;57:307-10, 1995.
- Hrynevych IuIa, Bendiuh HD, Iuhrinova LH, Selez'n'ova TN. [Endocrine function of the thymus in experimental hypothyroidism]. *Fiziol Zh.*;48 :34-8 ; 2002.
- Heiz JF, Thymuline et types sensibles homéopathiques, *Cahiers Biothérapie*, 119 :21-22, 1993
- Hunin M., Tisserand G., Dorfman P., Tetau M. Intérêt de la thymuline dans le traitement préventif des pathologies ORL récidivantes de l'enfant., *Cahiers Bioth.*, 107:77-82, 1990.
- Hunin M, Les rhino-pharyngites de l'enfant, *Cahiers Bioth.*, 164:49-54, 2000.
- Incefy GS, Mertelsmann R, Yata K, Dardenne M, Bach JF, Good RA. Induction of differentiation in human marrow T cell precursors by the synthetic serum thymic factor, FTS. *Clin Exp Immunol.*;40 :396-406, 1980.
- Kanaan SA, Safieh-Garabedian B, Karam M, Khansa H, Jabbur SJ, Jurjus AR, Saade NE. Thymulin reduces the hyperalgesia and cytokine upregulation induced by cutaneous leishmaniasis in mice. *Brain Behav Immun.* ;16 :450-60, 2002.
- Kobayashi H, Abe H, Ueyama T, Awaya A, Shikita M. Radioprotective effects of serum thymic factor in mice. *Radiat Res.*;129 : 351-6, 1992.
- MacMurray J, Barker J, Armstrong J, Bozzetti L, Kuhn I. Circannual changes in immune functions. *Life. Sci.* ;32, pp 2363-2370,1983.
- Merlino PG, Marsh JA. Evidence for the direct action of thymulin on avian NK cells. *Dev Comp Immunol.*;25:337-43, 2001.
- Merlino PG, Marsh JA. Evidence for the direct action of thymulin on avian NK cells. *Dev Comp Immunol.*;25:337-43, 2001.
- Merlino PG, Marsh JA. The enhancement of avian NK cell cytotoxicity by thymulin is not mediated by the regulation of IFN-gamma production. *Dev Comp Immunol.* ;26 : 103-10, 2002.
- Mocchegiani E, Paolucci P, Granchi D, Cavallazzi L, Santarelli L, Fabris N. Plasma zinc level and thymic hormone activity in young cancer patients. *Blood.*; 83 : 749-57, 1994.
- Molinero P, Soutto M, Benot S, Hmadcha A, Guerrero JM. Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in serum and thymus of thymosin alpha 1 and thymulin concentrations: observations in rats and humans. *J Neuroimmunol.* ;103 :180-8, 2000.
- Okamoto M, Morishita M, Setoguchi C, Nakata K. Restorative effect of short term administration of thymulin on thymus-dependent antibody production in restraint-stressed mice. *Int J Immunopharmacol.*; 15 :757-62, 1993.
- Oliver MA, Marsh JA. In vivo thymulin treatments enhance avian lung natural killer cell cytotoxicity in response to infectious bronchitis virus. *Int Immunopharmacol.*; 3 :107-13, 2003.

- Onodera T, Yoshihara K, Suzuki T, Tsuda T, Ikeda T, Awaya A, Kobayashi H, Yukawa M. Resistance to pseudorabies virus with enhanced interferon production and natural killer cell activity in mice treated with serum thymic factor. *Microbiol Immunol.*; 38 : 47-53, 1994.
- Orringer DA, Staeheli P, Marsh JA. The effects of thymulin on macrophage responsiveness to interferon-gamma. *Dev Comp Immunol.*;26:95-102, 2002.
- Safieh-Garabedian B, Ochoa-Chaar CI, Poole S, Massaad CA, Atweh SF, Jabbur SJ, Saade NE. Thymulin reverses inflammatory hyperalgesia and modulates the increased concentration of proinflammatory cytokines induced by i.c.v. endotoxin injection. *Neuroscience.*;121: 865-73, 2003.
- Sarembaud A., *Thymulinum*, Homéopathie Européenne, 2004.
- Savino W, Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology. Review. *Endocr Rev.*; 21: 412-43, 2000.
- Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotto S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone.(Review) *Scand J Immunol.* ;55 :442-52, 2002.
- Savino W, Smaniotto S, Binart N, Postel-Vinay MC, Dardenne M. In vivo effects of growth hormone on thymic cells. (Review.) *Ann N Y Acad Sci.*;992:179-85, 2003
- Souk-Aloun P. Quatre pathogénésies incomplètes, *Revue belge d'homéopathie*, 27 : 73-80, 1994.
- Tada H, Nakashima A, Awaya A, Fujisaki A, Inoue K, Kawamura K, Itoh K, Masuda H, Suzuki T. Effects of thymic hormone on reactive oxygen species-scavengers and renal function in tacrolimus-induced nephrotoxicity. *Life Sci.* ;70 : 1213-23, 2002.
- Tetau M. Un grand nosode tuberculique : thymuline, *Cahiers Biothérapie*, 127 :64-66, 1994.
- Touraine JL., Induction of T lymphocyte differentiation by thymic factors. *Mol Cell Biochem.*, 41:119-22, 1981.
- Wise T. In vitro and in vivo effects of thymulin on rat testicular steroid synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* ;66 :129-35, 1998.
- Yamanouchi T, Moromizato H, Kojima S, Shinohara T, Sekino N, Minoda S, Miyashita H, Akaoka I. Prevention of diabetes by thymic hormone in alloxan-treated rats. *Eur J Pharmacol.* 12; 257 : 39-46, 1994.
- Yara S, Kawakami K, Kudaken N, Tohyama M, Teruya K, Chinen T, Awaya A, Saito A. FTS reduces bleomycin-induced cytokine and chemokine production and inhibits pulmonary fibrosis in mice. *Clin Exp Immunol.* ;124 : 77-85, 2001.
- Yarilin AA, Sharova NI, Bulanova EC, Kotchergina NL, Mitin AN, Kharchenko TY, Arshinov VY, Hormone production by epithelial clls of human thymus in vitro, *Russ.J.Immunol.*, 1 :17-22, 1996.
- Yasuda J, Nishioka W, Sakudo A, Yama S, Setoguchi R, Saeki K, Matsumoto Y, Awaya A, Onodera T. Suppressor mechanism of serum thymic factor on tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in the mouse pancreatic beta-cell line. *Biochem Biophys Res Commun.*;311: 501-5, 2003.

170 - CORPS et DANGER

Deux excès : exclure la raison, n'admettre que la raison. Pascal (Pensées).

Notre époque a vu évoluer les sciences de façon spectaculaire. Les sciences physiques nous permettent d'analyser l'espace en ses horizons les plus lointains. La chimie a progressé de telle sorte que nous vivons dans un monde de "synthèse ou de semi-synthèse" qui concerne la santé sous toutes ses formes. Les sciences biologiques suivent actuellement la même évolution sur le plan de la génétique par la biologie

moléculaire : les scientifiques pensent avoir réduit le vivant à l'agencement de molécules, maître-mot qui représente l'unité explicative de toute manifestation biologique. Tout se construit sur la dualité de l'interaction des molécules avec leur récepteur, constituant une sorte de réseau complexe où tout s'enchaîne. Pourtant, si on s'attarde un peu sur ce qu'est le corps vivant, il est impossible de le séparer en ses éléments. Il fonctionne en «totalité » ou en globalité, propriété dynamique intrinsèque, qui ne peut être réduite à la somme des composants biologiques. Il existe une interdépendance de tous les systèmes qui conduisent à une modification ou à une adaptation de l'ensemble du corps. L'organisme fait appel à tout mécanisme de régulation utilisable et combine aussi bien les phénomènes physiques que psychiques. La globalité suppose une gestion générale des problèmes qui vont faire l'objet ensuite de régulations adaptées à chaque agression. L'être vivant est alors un ensemble non isolable ; il communique avec l'environnement dans sa totalité, psychique et corporelle. L'idée de danger, pour le corps, semble supposer une interprétation et une représentation symbolique (conscience d'un danger). Pourtant, tous les organismes, du plus simple (bactérie) au plus complexe (homme) possèdent des systèmes d'alerte et de défense pour les prémunir ou les défendre contre les attaques multiples et variées qui les menacent. C'est le corps lui-même qui, dans sa globalité, sans intervention du psychisme, déclenche rapidement des moyens de protection adaptés, comme s'il possédait une aptitude particulière à détecter le danger.

Danger et défense sont indissociables. Parler de danger amène immédiatement la notion de défense. La seule façon d'observer la réaction de l'organisme au danger est d'en analyser les conséquences sur l'organisation des systèmes de défense. Ces moyens de défense développés par l'organisme vivant sont les révélateurs de la manière dont il interprète le danger. Cette capacité du « corps intelligent » à manifester ce « sens du danger » et à se défendre existe à différents niveaux. Le danger peut être tout simplement lié à la présence physique de l'agresseur (niveau des objets) avec des interprétations diverses de l'organisme qui va choisir les moyens de défense les plus efficaces. Ce choix suppose bien une gestion générale du problème par le corps et pas seulement une série de réactions mécaniques à la présence de tel ou tel agresseur. Le corps « intelligent » peut même répondre à une simple « information » concernant le danger perçu qui est traitée comme une mise en garde. Ces deux aspects de la relation corps et danger (mécanique et informationnelle) seront traités successivement.

1 - Le « sens du danger » provoqué par présence physique de l'agresseur .

1-1- Les différents systèmes de défense

Il semble évident que le premier signal de danger soit représenté par la présence matérielle de l'agresseur. Il existe plusieurs catégories d'agressions. Les agressions physiques comme la chaleur et les rayonnements électromagnétiques. Le danger chimique comme les métaux lourds, les toxiques divers (insecticides), les substances inhibitrices de croissance (antibiotiques, antimétabolites...)etc... Il existe des agressions par des organismes vivants : virus, bactéries, protozoaires et métazoaires divers. Devant des dangers aussi variés, nous pouvons nous demander si les réponses défensives sont générales ou adaptées. Les organismes vivants sont à la fois économes et gaspilleurs puisqu'ils engagent des moyens de défenses multiples qui se superposent tout en se corrélant. Nous allons voir que des moyens identiques permettent de faire échec à tout un ensemble de dangers aussi différents que ceux que nous venons de citer.

- *Les protéines de stress ou HSP (heat shock proteins) : défense non spécifique contre le danger constitué par des conditions hostiles*

Elles ont été découvertes en soumettant accidentellement à la chaleur les chromosomes de la glande salivaire de la *Drosophile* (Ritossa, 1962). Elles forment un groupe de protéines qui constitue le système de défense le plus ancien de tous les organismes vivants sur la terre. Ces molécules se sont conservées au cours de l'évolution: elles sont présentes depuis la bactérie jusqu'à l'homme. Elles ne sont synthétisées en abondance qu'en réponse à diverses agressions à l'exception d'une seule, la HSP-90, déjà présente dans la cellule. Le stress thermique a permis leur découverte. Mais les métaux lourds (cadmium, plomb, mercure) induisent aussi leur formation. Les milieux hostiles dans lesquels les éléments nutritifs sont en concentration trop forte ou trop faible déclenchent l'augmentation de leur synthèse. L'arsenic est un des inducteurs les plus puissants (Del Razo et al., 2001). Des substances aussi diverses que le glucose en très forte ou très faible (carence) concentration, l'éthanol, le stress oxydatif, le tumor necrosis factor (cytokine cytotoxique de la réponse cellulaire) déclenchent leur formation. En résumé, toutes les conditions hostiles ou dangereuses induisent la formation des HSP. Leur détection est même utilisée en écologie pour déterminer si les organismes sont dans des conditions de vie optimales ou s'ils subissent des effets polluants (Feder et al, 1999 ; Dahlhoff, 2004). En clinique, leur présence permet de contrôler la situation de stress de l'organisme soit au cours de transplantation d'organes, soit pendant l'exposition répétée aux liquides de dialyse péritonéale (Aufricht, 2005). La présence des HSP est, en quelque sorte, une preuve de résistance d'un organisme au danger constitué par le stress.

Le choc thermique va très vite dénaturer les protéines en les dépliant (perte de la structure tridimensionnelle donc perte d'activité) et en les agrégeant. Les protéines de stress fonctionnent alors comme des « chaperons moléculaires », c'est à dire qu'elles aident les autres protéines qui ont perdu leur conformation tridimensionnelle et leur activité. Elles favorisent soit leur assemblage, soit leur repliement ou leur transport dans les différents organites cellulaires. Elles facilitent la dégradation des protéines instables. Leur expression constitutive et leur conservation extrême au cours de l'évolution suggèrent qu'elles jouent un rôle essentiel dans la vie cellulaire. Les organismes les plus simples comme les procaryotes (bactéries) répondent au choc thermique : le colibacille subissant une température de 46°C (la température normale de sa culture est de 30- 37°C) répond en synthétisant plus de 20 HSP qui permettent sa survie en agissant en particulier par inhibition de l'agrégation des protéines et en favorisant leur repliement (Arsene et al, 2000).

- Ces mêmes molécules ont une autre fonction qui devient complémentaire de la première ; lorsque la cellule ne peut plus résister, il est préférable qu'elle meure et que d'autres cellules viennent la remplacer dans l'organisme. Cette mort cellulaire porte le nom d'apoptose (Sreedhar et al., 2004). Les HSP jouent donc le rôle de régulateur de l'apoptose et participent à la destruction des cellules endommagées ou vieilles, donc à l'entretien d'un ensemble de cellules actives et à la reconstruction d'un organisme endommagé. En effet, pour compléter cette aide à l'apoptose, elles vont stimuler aussi des régénérations cellulaires ou tout simplement, le développement embryonnaire ou cellulaire. A titre d'exemple, l'HSP-70, localisée au niveau de l'embryon et au niveau des cellules de l'oursin, contrôle son développement à divers stades (Giudice et al, 1999).

- Ces molécules de défense très anciennes, très conservées et très efficaces participent aussi à des moyens de défense apparus plus tardivement dans l'évolution. Leur fonction de chaperon s'exerce dans le système immunitaire qui a évolué chez les vertébrés pour se finaliser sous sa forme la plus achevée chez les mammifères, comme il en est question plus loin. Chez les organismes vivants, l'organisation de défense qui doit être absolument efficace est la seule à superposer des moyens divers aboutissant au même résultat. Certaines HSP participent à la synthèse des récepteurs pour l'antigène issu du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) au niveau du réticulum endoplasmique (Melnik

et al, 1995). Il a été également montré que ces molécules chaperon pouvaient directement présenter les antigènes. On sait depuis environ une dizaine d'années que plusieurs HSP dont les HSP-70, HSP-60 et HSP-90 sont capables de se lier à des peptides qui deviennent immunogènes, contredisant le dogme devenu classique de la présentation exclusive des peptides antigéniques par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) (Bukau et al, 1998). Leur rôle dans la réponse immunitaire spécifique (vis à vis d'un antigène donné) peut se résumer comme suit : -1- La capacité à se lier à des peptides pour les rendre immunogènes donc capables de déclencher la réponse anticorps .-2- L'acquisition de HSP par les cellules professionnelles de présentation des antigènes avec la capacité d'induire une réponse cytotoxique cellulaire .-3- L'existence de récepteurs spécifiques des HSP à la surface des cellules présentatrices des antigènes permettant une capture rapide des complexes HSP/peptides circulants (Singh-Jasuja et al, 2001).

- L'organisme s'est donc donné des moyens de défense très performants avec seulement une vingtaine de protéines de stress. Qu'il s'agisse de cellules procaryotes (bactérie) ou à l'autre bout de l'échelle de l'évolution d'organismes de mammifères, en passant par les insectes, la fonction des HSP va d'abord promouvoir chez toutes les espèces une défense dite « naturelle », directe, primitive, non spécifique. Elle concerne à la fois une assistance aux protéines nouvellement synthétisées (fonction chaperon) de façon à recréer rapidement des cellules fonctionnelles et une aide à l'élimination des cellules mortes (apoptose). Leur fonction est donc à la fois de destruction de ce qui ne peut être réparé et de reconstitution rapide des molécules protéiques utiles à la croissance. Dès la formation des vertébrés, un autre système de protection très élaboré a commencé à apparaître pour être le plus opérant chez les mammifères, le système immunitaire. Les HSP ont été en quelque sorte incorporées dans ce système en s'adaptant à des phénomènes qui débouchent cette fois-ci, sur la réponse spécifique, ciblée sur l'agresseur.

- *Peptides antimicrobiens (défensines), collectines, autres molécules de défense non spécifiques synthétisées en réponse au danger*

Les *peptides antimicrobiens* sont une part essentielle de la défense naturelle non spécifique qui a évolué chez la plupart des êtres vivants depuis 2,6 milliards d'années pour combattre les agressions microbiennes. Ces petits peptides cationiques sont multifonctionnels comme effecteurs de l'immunité naturelle innée et ont démontré une activité anti-microbienne contre divers organismes tels que virus, bactéries, levures, champignons et parasites (Gordon et al, 2005). Ces peptides sont largement répandus dans la nature, étant synthétisés aussi bien par les êtres unicellulaires que pluricellulaires du règne végétal ou animal. Selon leur distribution dans les tissus, ils assurent soit une protection locale, soit une protection générale contre les pathogènes environnementaux.

Très schématiquement, l'ensemble de ces peptides présents chez les invertébrés et les vertébrés se distribuent en trois groupes principaux : les peptides avec un conformation en hélice alpha (cecropines, magainines etc...), ceux avec une conformation cycliques ou cycliques ouverts avec des résidus cystéine (défensines, protegrines etc...) et ceux ayant une sur-représentation en certains acides aminés (riches en proline, riche en histidine etc). La plupart possèdent des propriétés hydrophobiques et cationiques et ont une masse moléculaire inférieure à 25-30 Kda. Ils adoptent une structure amphipathique (hélice alpha, plissé beta, ou mixte) qui paraît essentielle à leur activité antimicrobienne (Bulet et al., 2004).

- Historiquement et de façon paradoxale, c'est dans les productions de *bactéries* elles-mêmes que les premiers anti-bactériens ont été trouvés. Les colicines produites par

les gram négatifs, les bactériocines synthétisées par les bactéries gram positif ont fait l'objet d'études déjà anciennes. Les lantibiotiques (différents des antibiotiques), famille de peptides d'origine bactérienne, semblent avoir un tropisme pour certaines fractions lipidiques de la paroi des bactéries cibles. Le résultat est une perméabilisation de la paroi bactérienne, une inhibition de la synthèse des peptidoglycanes, formation de pores provoquant la lyse des bactéries etc.. (Bauer et al, 2005).

- Les *plantes* sont constamment exposées à des attaques d'organismes pathogènes divers et leur survie nécessite une réponse antimicrobienne rapide et efficace. Parmi les composants identifiés, on peut citer les défensines, la thionine et les protéines de transfert des lipides. Les défensines sont de petites molécules (5Kda), basiques, riches en cystéine, et présentes chez toutes les plantes. Elles sont déjà présentes dans les graines. Leur structure est très comparable aux défensines des insectes et des mammifères (Lay et al, 2005). Les cyclotides ont été identifiées chez les Rubiacées, les Violacées et les Cucurbitacées chez lesquelles elles participent à la défense antibactérienne. Elles semblent également pouvoir être utilisées chez l'homme (effet anti-VIH) et chez les insectes (Craig et al, 2004).

- Les *invertébrés* sont dépourvus de système immunitaire adaptatif et leur défense repose uniquement sur des phénomènes de phagocytose par les hémocytes et par la production de peptides actifs.

Les Mollusques synthétisent des défensines assez semblables à celles des Arthropodes. La moule libère des mytilines avec des effets antibactériens et antifongiques (Tincu et al, 2004). Les Arthropodes possèdent une panoplie de défense très importante. Les Arachnides possèdent le même équipement : la tique (Acarien) libère une ixododine très active contre les bactéries (Fogaca et al, 2005). Les différents peptides antimicrobiens de l'araignée ont tous la même activité de perméabilisation des parois microbiennes (Gao et al, 2005). Les Chélicérés libèrent des substances inhibitrices (tachyplésines) capables d'inhiber les effets des lipopolysaccharides bactériens avec lesquelles elle forme un complexe. Les Crustacés eux-mêmes (crabes, crevettes) synthétisent des peptides antibactériens au niveau de l'hépatopancréas : les penaeidines s'attaquent aux levures pathogènes et à plusieurs germes gram négatifs dont les *Vibrio*. Les hémocytes du crabe renferment aussi plusieurs molécules actives. Les Insectes produisent diverses défensines qui ont été identifiées chez les moustiques, les mouches, les fourmis etc. .. les gènes de ces substances sont stimulés par les substances présentes au niveau des germes pathogènes : ils induisent eux-mêmes la réponse antagoniste chez les invertébrés qui sont dépourvus de l'immunité spécifique.

- Les *chordés* primitifs possèdent aussi des peptides antibactériens dont certains ont été identifiés chez les ascidiens. Certaines des molécules isolées ont une homologie avec des molécules identifiées chez les insectes. Les chordés constituent l'articulation entre invertébrés et vertébrés. C'est à leur niveau que commence à apparaître la notion de « soi » qui sera vue plus loin et qui débouche sur l'immunité adaptative spécifique.

- Les *vertébrés* conservent la formation de ces peptides malgré l'apparition avec la notion de « soi » et le développement de l'immunité adaptative spécifique, autre stratagème de défense. Les poissons libèrent des piscidines (Noga et al, 2003). Les grenouilles possèdent dans la peau une famille de molécules apparentées (Conlon et al., 2004). Les oiseaux possèdent des bêta-défensines, présente dans le sang et isolée de poulets, autruches, dinde, etc..(Sugiarto et al, 2004). Les peptides antibactériens des mammifères font l'objet de nombreuses études actuellement, en particulier chez l'homme. La peau, les muqueuses, différents organes sont tous producteurs de ces peptides ; par exemple, le foie produit l'hepcidine, induite par la présence des germes gram négatifs (Gantz, 2003). Les défensines alpha et beta, les cathelicidines, les histatines et de

nombreuses autres molécules ont été identifiées. Leur rôle est un effet antimicrobien (contre bactéries, virus, levures, champignons, parasites) comme pour toutes les molécules déjà citées chez les invertébrés ; s'y ajoute, chez les mammifères, un rôle d'adjuvant dans la réponse spécifique adaptative et de modulateur des autres moyens de défense naturelle comme l'inflammation (Bowdish et al, 2005).

Ces peptides antibactériens peuvent être synthétisés en réponse à la stimulation des récepteurs Toll et Toll-like que nous allons développer plus loin. D'autres voies sont possibles : ce domaine assez nouveau dans l'étude des systèmes naturels de défense est en pleine évolution. De nombreux travaux en cours permettront d'analyser les autres processus de libération des peptides antibactériens.

Les *collectines* sont présentes chez les vertébrés seulement à partir des oiseaux. On les retrouve uniquement chez les oiseaux et les mammifères. Elles ont comme propriété de se lier à des structures polysaccharidiques répétitives : les lectines. Elles ont un rôle d'aide à la phagocytose puisque les phagocytes possèdent des récepteurs de lectines. Elles sont également pro-inflammatoires car capables d'activer le système humoral du complément qui permet l'activation en cascade de toute une série de molécules jouant un rôle dans l'inflammation, système primitif mais très efficace de défense naturelle non spécifique (Holmskov et al, 1994).

- *Les récepteurs Toll : défense non spécifique contre le danger constitué par des microorganismes pathogènes*

Dans le chemin de l'évolution, ces récepteurs, utiles à la défense des organismes, suivent directement les protéines de stress qui assument la défense dans les conditions hostiles. Ils sont ubiquitaires, présents chez les plantes, les insectes, les invertébrés et les vertébrés ; ils sont un mécanisme clé de défense. Le récepteur Toll a été découvert pour la première fois chez la mouche *Drosophile*, comme les HSP, à cause de son rôle dans le développement embryonnaire. Les protéines homologues rencontrées chez les mammifères ont été dénommées « Toll-like » : elles jouent un rôle primordial dans la défense non spécifique. Des protéines semblables sont aussi utilisées par les plantes dans leur défense contre les virus, indiquant que la voie Toll est une ancienne voie de signalisation utilisée dans les défenses naturelles de beaucoup d'organismes multicellulaires.

Ces récepteurs Toll reconnaissent des molécules issues des pathogènes ou des tissus de l'hôte libérés lors d'une agression ; cet ensemble est désigné par « *signaux de danger* ». Ils appartiennent à la famille des récepteurs de l'interleukine 1, chacun ayant dans sa structure une portion conservée qui correspond au récepteur de l'interleukine 1 (Hultmark, 1994). L'interleukine 1 est, par exemple, la première cytokine d'alarme chez les mammifères qui déclenche la fièvre (donc une hyperthermie physiologique) et un grand nombre de phénomènes inflammatoires aboutissant à la réponse immunitaire spécifique. Les plus étudiés sont les récepteurs trouvés chez les mammifères et en particulier chez l'homme (récepteurs Toll-like ou TLRs). Les récepteurs Toll-like identifient des structures de surface présentes sur différents pathogènes, principalement des microorganismes (bactéries, levures, champignons microscopiques et peut-être virus). On a désigné ces ligands (structures qui se lient aux récepteurs) par PAMP (mis pour *pathogen-associated-molecular patterns* ou motifs moléculaires associés aux pathogènes). Il ne s'agit plus, comme pour les HSP, d'une réaction de défense contre des agents physiques ou chimiques. Dans le cas des récepteurs Toll et Toll-like, le danger est bien représenté par des agresseurs vivants qui attaquent l'organisme pour y trouver leur subsistance. Plusieurs récepteurs Toll-like ont été identifiés. TLR4 a été le premier dont le rôle dans l'immunité a été reconnu par la mise en évidence de l'action du

lipopolysaccharide (composant de la paroi des bactéries gram négatif ayant le rôle d'une endotoxine). C'est le TLR 2, parmi la dizaine de TLRs, qui a été relié à une structure issue des germes pathogènes (PAMP). Parmi les agonistes spécifiques de TLR2, on trouve des structures présentes dans la paroi des bactéries gram-positif et gram-négatif, des mycobactéries, des spirochètes et des mycoplasmes. Le plus étonnant, parmi ces agonistes, est que l'on retrouve ici l'HSP-60 (Kirschning, 2002). La flagelline, protéine présente dans les flagelles des bactéries gram-négatif mobiles, de lie au récepteur RTL5 (Honko et al, 2005). Après fixation du PAMP sur son récepteur Toll, une série de protéines vont s'activer en cascade pour activer finalement un facteur de transcription. Les réponses induites par cette voie varient avec la cellule et le type d'organisme concernés. Par exemple, chez la mouche du vinaigre (*Drosophile*), les récepteurs de la famille Toll induisent l'expression de peptides antimicrobiens en réponse à l'infection bactérienne ou fongique. Chez les mammifères, la voie de signalisation Toll contribue à l'initiation de la réponse immunitaire spécifique par activation de cellules professionnelles de présentation des antigènes et induction de leur migration à partir du site de l'infection vers le ganglion lymphatique le plus proche. Les mécanismes de défense entrent ensuite dans la phase classique de la réponse spécifique avec mise en route de la réaction anticorps (Janeway et al, 2003).

La présence directe d'un danger constitué par un agresseur pathogène déclenche donc un phénomène d'immunité naturelle ou innée liée à l'action de la famille des récepteurs Toll. Ce moyen de défense existe chez de très nombreux organismes pluricellulaires. Ce phénomène permet une action immédiate de défense par la sécrétion de molécules antibactériennes chez les plantes, les insectes et les invertébrés. Chez les vertébrés, la synthèse de cytokines, de médiateurs de l'inflammation, la production de monoxyde d'azote bactéricide dans les phagosomes (après phagocytose), la production de chemokines attirant les cellules immunologiquement compétente, le déclenchement de l'activation des lymphocytes et de leur expansion clonale via des facteurs de co-stimulation permettent à l'organisme d'ouvrir rapidement la voie de l'immunité spécifique (Hopkins et al, 2005). Protéines de stress (HSP) et récepteurs Toll renforcent le concept de « signal de danger » dans la réponse immunitaire plutôt que le seul paradigme de distinction entre le soi et le différent de soi, considéré jusqu'à présent comme la base de la réponse immune adaptative spécifique (O'Neill, 2001).

1-2 La réponse immunitaire adaptative spécifique

La majorité des êtres pluricellulaires invertébrés possèdent des éléments figurés présents dans un liquide de circulation générale. Chez les insectes, par exemple, les hémocytes sont présents dans le sang ou hémolymphe. Ces cellules sont capables de phagocytose et détruisent les agresseurs, mais le phénomène est *non adapté spécifiquement*, c'est à dire qu'il n'existe pas de moyen d'identification exacte et unique de l'agresseur par des molécules synthétisées spécialement. En outre, aucun phénomène de « reconnaissance » ne permet de distinguer l'agresseur : il n'existe pas d'identification du « soi ». La réponse immunitaire adaptative spécifique est liée à l'apparition d'une nouvelle « connaissance » par le corps, la *notion de soi*, qui se situe dans l'évolution à partir des chordés primitifs. On trouve déjà chez les échinodermes (oursins) ou chez les tuniciers une identification primitive du soi au sein de leur collectivité. Expérimentalement, les échinodermes ont révélé une capacité de rejet des allogreffes (tissus provenant d'autres individus de la même espèce) ce qui met en évidence l'identification du « soi » par cet organisme : ils peuvent tolérer leurs propres cellules et rejettent celles des autres individus. Il a également été identifié la présence de cellules qui produisent et sont sensibles aux cytokines, médiateurs nombreux et caractéristiques de la réponse immune adaptative (Smith et al, 1992). Les tuniciers sont capables, eux aussi, de rejeter des allogreffes. Ils éliminent aussi des individus d'une autre colonie qui tentent de s'insérer

dans leur propre groupe, ce qui signifie bien que leur organisme est capable de différencier le « soi » de ce qui est étranger.

La notion de soi est liée à l'apparition de cellules porteuses de molécules qui le caractérisent. Ces molécules constituent le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH (nommé système HLA chez l'homme, système H2 chez la souris etc.). Il s'agit de molécules beaucoup plus récentes dans l'évolution que les éléments de défense non spécifique déjà cités. Toutes les molécules de reconnaissance du système immunitaires appartiennent à la superfamille des immunoglobulines qui dérive d'une structure peptidique ancestrale d'une centaine d'acides aminés, âgée d'environ 500 millions d'années. Cette structure s'est dupliquée et organisée en molécules qui possèdent toutes une fonction liée à la réponse adaptative spécifique : molécules caractérisant le soi (CMH), récepteurs pour les antigènes, molécules d'adhésion, etc .. De cet ensemble émerge alors la capacité de reconnaissance du « soi » et du « différent du soi » qui constitue la base du système immunitaire adaptatif. Des cellules « immunologiquement compétentes » (lymphocytes) vont se former et acquérir dans le thymus une capacité d'identification du soi. La rencontre avec des structures différentes (étrangères au soi) déclenchera une réponse adaptée spécifique de l'agresseur. Il s'agit soit d'une réponse humorale avec sécrétion de molécules actives (anticorps) capables de se combiner « spécifiquement » avec l'agresseur qui devient « antigène », soit d'une réponse cellulaire dans laquelle diverses cellules cytotoxiques sont capables de détruire l'agresseur après contact. Une phagocytose spécifique liée à une fixation d'anticorps sur l'agresseur complète la phagocytose non spécifique vue précédemment dans les phénomènes d'immunité naturelle.

Mais à l'appréciation par le corps de cette différence de « soi » s'ajoute le « sens du danger » comme l'a suggéré Matzinger dans son « hypothèse du danger » (Matzinger, 1994, 1998, 2002 ; Anderson et al, 2000) : le système immunitaire qui apparaît, se diversifie et se perfectionne au cours de l'évolution, n'exerce sa fonction d'élimination de l'antigène (agresseur) que si ce dernier est perçu et reconnu en tant que danger. La distinction entre soi et différent de soi ne suffit pas à déclencher les systèmes d'élimination si des signaux endogènes de danger comme les HSP, des nucléotides, des dérivés réactifs de l'oxygène, des déchets de la matrice extracellulaire, des neuromédiateurs ou certaines cytokines comme l'interféron ne sont pas présents (Gallucci et al, 2001). Les récepteurs Toll et Toll-like ainsi que les peptides anti-microbiens rentrent aussi dans cette catégorie. Ce modèle du danger clarifie le phénomène de reconnaissance de ce qui est étranger car toute molécule étrangère qui pénètre dans l'organisme ne déclenche pas forcément une réponse spécifique. Les voies digestives et respiratoires devraient induire des réponses vis à vis de toutes les substances ingérées ou respirées. Or les seules réponses très particulières puisque basées sur l'hyperproduction de certaines classes d'immunoglobulines (IgE) sont rencontrées dans l'allergie et dans l'auto-immunité. Dans ces deux cas, l'hypothèse de Matzinger devient très précieuse car il y a, dans ces deux dysfonctionnement de la réponse immunitaire, erreur d'appréciation ou de signalisation du danger . Les allergologues disent depuis longtemps que le sujet allergique « voit le danger où il n'est pas » car pollens, poils d'animaux, acariens et autres allergènes ne sont pas des éléments pathogènes normaux pour l'organisme. Il suffit alors qu'un co-signal de danger (neuropeptide, par exemple) survienne pour que l'organisme fasse une erreur d'appréciation. On sait combien le facteur psychique est d'une importance capitale dans l'allergie. Quant aux réactions vis à vis des auto-antigènes, bien plus complexes, d'innombrables co-facteurs « signaux de danger » peuvent déclencher des réactions croisées entre des germes de l'intestin et des auto-antigènes par exemple, les peptides antibactériens si nombreux dans le tube digestif pouvant jouer ce rôle, ou des neuropeptides actifs sur le système immunitaire, ou tout autre signal.

2- La gestion du danger : le phénomène d'action-réaction

Qu'il s'agissent des organismes unicellulaires ou pluricellulaires, l'agression va toujours déclencher un phénomène de défense par action-réaction. La réaction défensive dépend du niveau des organismes dans l'évolution et de la nature de l'agression. Nous venons d'analyser les principaux moyens de défense, résultats de l'action-réaction .

En résumé,

- L'agression physique due à des phénomènes physiques ou toxiques concerne tous les organismes vivants de la bactérie à l'homme qui réagissent en libérant des protéines de stress (HSP) identiques chez tous car très anciennes et très conservées.
- L'agression peut être due à des attaques par d'autres organismes vivants tels que virus (ne renfermant qu'un type d'acide nucléique, ARN ou ADN), bactéries (organismes monocellulaires procaryotes se reproduisant de façon très simple), levures (organismes monocellulaires eucaryotes se reproduisant par mitose), champignons pathogènes et parasites uni ou pluricellulaires ayant aussi une reproduction sexuée. La défense va s'organiser chez tous les êtres vivants par la libération de peptides anti-microbiens qui vont se diversifier selon la nature de l'agresseur et le niveau dans l'évolution de l'organisme agressé. Il existe des parentés (homologies) dans les différentes familles de peptides ou de protéines . par exemple, les défensines des insectes ont certaines parentés avec les défensines des mammifères. Ces peptides peuvent être libérés par fixation d'agonistes sur les récepteurs Toll ou par d'autres voies.
- Les récepteurs Toll et Toll-like sont activés par présence de structures « reconnaissables » par ces divers récepteurs. Ces structures (lipopolysaccharide, peptidoglycane, glucane etc...) sont présentes sur la paroi des agresseurs viraux, microbiens et parasitaires. Leur fixation va déclencher des synthèses d'éléments de défense comme les peptides antibactériens chez les invertébrés (ex : insectes) ou des molécules de déclenchement de la réponse immunitaire spécifique adaptative chez les vertébrés.
- La réponse immunitaire spécifique adaptative n'existe que chez les vertébrés. Elle repose d'une part sur l'identification du soi et le rejet de la différence ; toutefois, il semble bien qu'un co-facteur provenant de la présence des agresseurs et d'un début de dégradation de l'organisme attaqué soit un co-signal complémentaire indispensable (signal de danger).
- Ce principe d'action-réaction existe donc quel que soit l'agresseur et quel que soit l'agressé. La gestion du danger repose sur cette base opérationnelle et va dépendre des modalités de l'agression. Plusieurs modes de gestion du danger existent, soit au cours du temps, soit selon l'intensité de l'agression.

2-1- La gestion du danger en fonction du temps ou effet rebond.

Elle concerne les systèmes de régulation cybernétique qui font qu'une sollicitation trop intense d'une fonction va d'abord la déprimer pour ensuite l'augmenter. Cette dernière augmentation s'éteint peu à peu en dehors de toute nouvelle stimulation. Les exemples sont innombrables. Il s'agit d'une loi générale qui concerne tous les organismes sans exception. La littérature scientifique fourmille d'exemples qui concernent la plupart du temps les effets rebond observés en thérapeutique. Par exemple, l'hépatite C est traitée par l'interféron-alpha pour ses propriétés classiques antivirales ; en cas d'arrêt du traitement, une explosion du nombre de virions se produit par effet rebond. Le taux d'interféron doit demeurer constant pour éviter cette aggravation (Bain, 2001). La rhinite médicamenteuse est due au traitement prolongé des vasoconstricteurs : l'arrêt du traitement provoque immédiatement l'enflure et la congestion du nez par effet rebond des systèmes de régulation bloqués par un excès de vasoconstricteurs (Graf, 2005). L'acide nicotinique ou ses analogues diminue la résistance aux effets de l'insuline en traitement court et provoque un effet opposé par un traitement prolongé : la suppression de la lipolyse par l'acide nicotinique provoque un puissant effet rebond pouvant expliquer ce paradoxe (Karpe et al, 2004). L'arrêt de l'utilisation des gestagènes (inhibiteurs de l'ovulation) provoque une fertilité bien supérieure

à la normale (Fekete, 1968). L'utilisation discontinue d'héparine non fractionnée (traitement anti-thrombose) ou l'arrêt du traitement peut provoquer une thrombose. Les auteurs de cet article (Paglia et al, 2002) ont trouvé 162 références publiées sur le même sujet dans Medline. Plus de deux mille références égrènent ainsi les effets rebonds, effets opposés au traitement qui se manifestent de façon très intense lorsque l'effet « action » s'arrête, provoquant aussitôt la réaction liée à une sorte d'explosion des systèmes régulateurs inhibés.

Cet effet rebond se manifeste de la même façon chaque fois qu'un organisme est soumis à un danger : celui-ci joue le même rôle agressif que la suppression d'une fonction ou l'action de molécules médicamenteuses comme dans les exemples cités précédemment. Il va se produire une stimulation importante de tous les mécanismes de défense déjà cités. Ainsi, une exposition importante à la chaleur de microorganismes va inhiber leur multiplication ; ils vont se défendre en libérant une forte quantité de protéines de stress qui va ensuite provoquer l'augmentation du taux de croissance des bactéries. Les HSP réparent activement les molécules altérées. Plus l'action est importante, plus il y a de protéines de stress et plus l'effet de réparation est important. Ceci signifie que toute réaction de défense est poursuivie dans le temps de façon proportionnelle à l'intensité et à la durée de l'agression selon le principe de l'effet rebond. Ceci est parfaitement illustré par la publication déjà citée sur l'augmentation du nombre de virions dans l'hépatite C après arrêt de l'interféron alpha qui inhibe leur multiplication (Bain, 2001).

Pour résumer et généraliser, cet effet rebond se produit chaque fois qu'un organisme vivant est soumis à « ce qu'il considère » comme un danger pour lui, l'arrêt d'une fonction normale. Nous avons vu que cette fonction peut être la coagulation comme dans l'exemple de l'héparine (Paglia, 2002) qui empêche la formation du caillot ; les vasoconstricteurs bloquant les fonctions normales des vaisseaux sanguins du nez, ceux-ci vont s'opposer par une vasodilatation excessive après l'arrêt du blocage (Graf, 2005) ; l'arrêt du blocage de l'ovulation provoque une forte augmentation de la fertilité (Fekete, 1968). Cette fonction peut concerner tout simplement la survie de l'organisme mise en danger par la chaleur, les agresseurs etc ...L'effet rebond est donc une manifestation basique de la gestion du danger.

2-2- La gestion du danger en fonction de son intensité ou hormesis

L'inversion d'effet selon la dose pour certains médiateurs ou hormones est connue depuis Claude Bernard. La biologie moderne nous a donné des explications sur les modulations des récepteurs qui peuvent donner un effet opposé après action des agonistes dans certaines conditions. On se retrouve à nouveau dans les régulations cybernétiques.

Dans le même ordre d'idée mais avec une explication différente, on peut observer des effets opposés entre fortes et faibles agressions. C'est ainsi que le phénomène par lequel des substances toxiques deviennent facteur de croissance à très faible concentration a été dénommé *hormesis* par Southam et Erlich (1942). Il s'agit d'ailleurs d'une observation très ancienne déjà publiée par Schultz (1877 ; 1888) et reprise sous le nom de loi d'Arndt-Schultz et qui s'énonce ainsi : « *les fortes concentrations inhibent, les faibles concentrations stimulent* ». Ces notions ont été reprises dans les années 1980 par Stebbing qui a focalisé son travail sur l'incidence de ce phénomène en écologie, montrant que de très nombreux organismes (protozoaires, algues, mollusques, crustacés, ...) subissent le même phénomène d'augmentation de croissance avec de faibles doses de plusieurs toxiques (Stebbing et al, 1981, 1984). Cette universalité du phénomène chez des espèces si différentes lui faisait se demander « pourquoi tant d'organismes différents répondent de la même façon ». Selon le même principe, des concentrations faibles de cytostatiques qui inhibent les lymphocytes à des concentrations de 0,1 à 10 ng/ml (azathioprine, colchicine, méthotrexate, vincristine etc..) stimulent leur croissance lorsqu'on les utilise à des concentrations de l'ordre du picogramme ou du fentogramme/ml (Wagner et al, 1988).

La découverte des protéines de stress (HSP) et de leur rôle de chaperon nous apporte une explication très rationnelle de l'hormesis. Chaque stress (physique, chimique, toxique en général) induit leur formation qui va s'amplifier en fonction de la durée du stress. Si le stress est non létal et de courte durée, les protéines de stress libérées vont jouer leur rôle de chaperon en réparant les protéines y compris celles nécessaires à la réplication de l'ADN et à la division cellulaire. Le résultat final est une augmentation de la croissance qui ne sera visible que si l'effet toxique est léger. L'hormesis est donc la résultante entre l'effet toxique et l'action des systèmes de réparation permettant la multiplication cellulaire ; si l'effet toxique est léger et bref (faibles doses), seule la «réparation» donnera des effets visibles. Si au contraire l'effet toxique est puissant, il y aura effet létal ou inhibiteur de la croissance. On trouve bien le principe de l'hormesis énoncé plus haut.

Les divers systèmes de défense fonctionnent de la même façon, et en généralisant, des agressions répétées de faible intensité ont un effet bénéfique sur le bon fonctionnement d'un organisme. Ceci est vrai pour toutes les espèces, y compris les micro-organismes et les parasites en général.

Si on considère l'aspect bénéfique pour la santé de l'homme et des animaux, des applications successives de stress légers vont déclencher une production quasi permanente de ces molécules chaperons avec une amélioration des synthèses protéiques et un effet général anti-âge (Neafsy, 1990) ; Alsbury et al, 2004 ; Kyriasis, 2005) . Les conséquences sont multiples sur différentes fonctions cellulaires. Il a été montré in vitro sur des fibroblastes de la peau la réduction de l'accumulation des protéines endommagées par phénomènes oxydatifs, la stimulation de l'activité des protéasomes pour la dégradation des protéines anormales, l'amélioration de la résistance à l'éthanol, au peroxyde d'hydrogène et aux rayons UV-B, et l'augmentation de divers enzymes anti-oxydants (Rattan, 2004). La vitamine E maintient un taux cytoprotecteur de l'HSP 70 (Calabrese et al, 2001). De faibles doses de radiations ionisantes chez les populations très faiblement irradiées au Japon lors du bombardement atomique ou lors d'accidents d'irradiation dans divers pays ont eu un effet bénéfique sur la santé avec une diminution des cancers chez ces sujets (Luckey , 1990).

Mais le même raisonnement s'applique aux micro-organismes. Tout se passe comme dans une accoutumance au danger. L'explication est la même que dans l'effet anti-âge ou dans la protection contre les radiations. Cette accoutumance et cet effet favorable du « petit » danger va favoriser le maintien des agresseurs qui, eux aussi, vont bénéficier de l'effet favorable des protéines de stress. Il semble que les micro-organismes entrent dans une logique qui va aboutir aux phénomènes de « résistance » aux agents anti-microbiens inventés par l'homme (anti-viraux, antibiotiques, anti-parasitaires) dont nous savons qu'inexorablement, petit à petit, une défense commuée en résistance va apparaître. Il en est de même pour les insectes avec les insecticides. Les protéines de stress, communes à tous, apparaissent, réparent les protéines et permettent la survie des organismes. Il ne s'agit pas encore de mutants. Une étude menée sur les lactobacilles montre bien que les colonies résistantes à un traitement sévère par les acides, les sels biliaires, la chaleur ou par le peroxyde d'hydrogène et qui représentent 0,01% de la population ne sont pas des mutants résistants mais des germes ayant déployé tout l'arsenal de défense car ils redeviennent sensibles dans leurs subcultures. Ils redonnent à leur tour une population résistante qui correspond sans doute à un stade de la multiplication cellulaire (vraisemblablement la phase exponentielle de croissance) permettant une synthèse rapide des HSP (Kim et al, 2002). Il est logique de penser que la répétition de ce phénomène dans des conditions variées fait que l'organisme visé utilise globalement toutes les ressources de son génome pour trouver une parade au danger que le menace, soit en amplifiant une synthèse d'une substance préexistante, soit en "réveillant" un gène non transcrit (Van den Bosche, 1994). Les vraies mutations sont très rares et représentent l'adaptation complète. Il est vrai qu'ensuite, la pression de sélection va favoriser toutes les souches ayant trouvé la parade de résistance. La

résistance des organismes vivants, au danger constitué par les produits issus de notre civilisation capables d'éliminer les agresseurs pour la santé ou pour l'environnement (microbes, levures, champignons, parasites, insectes etc..) est donc inéluctable et a son origine dans les moyens les plus fondamentaux de défense.

2-3 La prévention contre le danger par application de la loi d'identité avec effet hormesis ou défense immunitaire adaptative spécifique

La loi d'identité peut se définir comme une méthode de protection contre un danger connu. Elle peut utiliser soit le principe de l'hormesis soit la réponse immunitaire spécifique.

-Loi d'identité avec effet hormesis : il suffit de prétraiter un organisme avec une dose sub-létale d'un toxique donné ou d'un microbe et ensuite d'intoxiquer ou de contaminer cet organisme avec le même produit pour observer une protection. L'hormesis nous apprend que l'agresseur déclenche toujours la réponse de défense *adaptée*. Lors de la deuxième introduction du toxique ou du microbe identique à celui déjà utilisé à dose sub-létale, celui-ci verra sa toxicité ou son effet pathogène diminué de façon proportionnelle à la quantité de molécules de défense synthétisées (protéines de stress pour le toxique, peptides antibactériens pour le microbe, etc ...). Ce procédé a parfois été appliqué avec une idée de prémunition, les plus célèbres utilisateurs étant Mithridate et Raspoutine qui ingéraient de petites doses de poison chaque jour afin d'entretenir, nous le savons maintenant, une quantité suffisante de HSP pour corriger les altérations des protéines dégradées par le poison. Ces deux personnages ont été tués à l'arme blanche car aucun poison ne pouvait les éliminer. Mais ce processus étant lié à la libération de molécules de défense de type HSP n'est que momentané : il n'y a pas de "mémoire" sinon de courte durée correspondant à la mécanique de sécrétion. Metalnikoff (1920) avait déjà observé que les chenilles de *Galleria mellonella* résistaient aux infections bactériennes quand elles étaient mises en contact au préalable avec de faibles quantités de bactéries. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, les défensines des insectes n'étant pas spécifiques de l'agresseur, une action générale anti-microbienne peut être observée. Il est préférable cependant que des produits identiques soient utilisés lors des deux applications répétées. Il faut également que le délai entre les deux applications soit relativement bref afin que la libération des molécules de défenses soit encore effective. Lorsque la stimulation s'arrête, la teneur en molécules de défense diminue et le sujet redevient aussi sensible au toxique qu'avant son premier traitement à faible dose. La spécificité de ce type de protection n'est pas très étroite. Si, par exemple, le prétraitement est réalisé avec de l'arsenic et l'intoxication forte qui la suit avec du cadmium, la protection aura lieu bien que les deux toxiques soient de nature différente. Dans ce cas précis, on sait que l'arsenic est un inducteur très puissant de la plupart des HSP y compris la metallothionéine et l'ubiquitine ce qui permet la protection contre une dose létale de cadmium (Del Razo et al , 2001).. Il est évident que ceci ne fonctionne que si l'on est dans le même système de défense et que cette réaction « croisée » n'est possible qu'avec des toxiques à effet très voisins. Il n'y a donc pas une spécificité très étroite et on peut avoir des protection « croisées » (Van Wijk et al, 1993).

-Loi d'identité dans la réponse immunitaire adaptative spécifique

C'est le fondement de l'immunité spécifique. Elle concerne tous les vertébrés dont le système immunitaire a appris à identifier le soi immunologique. Nous avons déjà précisé que la réponse immunitaire spécifique fonctionne lorsque les lymphocytes T, porteurs des molécules d'identification du soi, déclenchent un peptide différent de soi qui leur est présenté par les cellules de présentation des antigènes (cellules dendritiques, macrophages, etc ..). Nous avons vu également que la théorie du danger proposait qu'un signal de danger soit simultané pour que l'ensemble de la machinerie immunitaire se déclenche. Les deux signaux associés permettent que la réponse adaptative spécifique, très puissante, ciblée sur

l'agresseur, permettant la mise en place d'une mémoire conférant l'immunité vis à vis de cet agresseur et de lui seul, se déclenche. Dans le cas où une attaque se répète, la mémoire immunitaire fonctionne et la réponse adaptée est très rapide et très efficace. A la différence de la prémunition par hormesis qui ne comporte pas de mémoire si ce n'est l'entretien par la répétition d'administration de petites doses, la mémoire de l'immunité adaptative est de longue durée. A partir du moment où naît la notion de protection liée à la « mémoire » portée par des cellules apparaît la prévention du danger par une connaissance anticipée et spécifique de celui-ci. Cette mémoire peut être induite par un agresseur rendu impuissant, ce qui a donné naissance au concept de vaccination. C'est remplacer de façon artificielle une première maladie immunisante par un premier contact avec un agent pathogène moins agressif appelé vaccin de façon à établir chez le sujet la mémoire immunitaire spécifique de cet agent. Le schéma est toujours le même : le microbe contre lequel doit se développer le phénomène de défense est introduit de façon à déclencher les systèmes de défense sans provoquer de maladie. Il y a établissement de la mémoire immunitaire vis à vis de cet agresseur. Lorsque le sujet vacciné contracte la maladie correspondant exactement au premier agresseur (vaccin), l'organisme va utiliser tout ce qui a été préparé pour contrer la maladie et ceci de façon très rapide (réponse secondaire). Selon la maladie donc selon l'agent pathogène, la protection va fonctionner avec une réponse humorale ou avec une réponse cellulaire. Il faut deux conditions pour que ceci soit effectif: le vaccin doit être différent de soi et doit être identifié par le corps comme un danger. La règle de la différence avec le soi est toujours suivie puisqu'il s'agit de microorganismes (en général, virus ou bactéries, les vaccins contre les organismes eucaryotes mono ou pluricellulaires sont exceptionnels ou en cours d'étude). Reste le problème du « danger » perçu par l'organisme. Les vaccins constitués par des organismes entiers atténués sont évidemment les meilleurs et les plus efficaces car ils apportent avec eux la notion de danger. Les vaccins tués, les anatoxines ou les extraits bactériens nécessitent des adjuvants qui renforcent leur immunogénicité en provoquant des phénomènes inflammatoires locaux. En outre, ils sont peu dénaturés et par expérience au cours de l'évolution, ils représentent un danger depuis longtemps identifié. Cette identification se transmet de la mère à l'enfant à travers les âges, ne serait-ce que par le passage transplacentaire des immunoglobulines et les images internes des antigènes (réseau idiotypique). Cette identification du danger est nécessaire pour éviter des perversions de la réponse immunitaire susceptibles d'apparaître avec les nouveaux vaccins : à partir du moment où l'on a découvert que l'on pouvait travailler directement avec des gènes, on a pu fabriquer des « montages biologiques » que l'on peut qualifier de véritables chimères. Celles-ci ne renferment alors que quelques molécules d'origine fabriquées par des organismes « porteurs » (vaccins produits par génie génétique). Prenons un exemple avec un des vaccins actuellement proposés contre l'hépatite B. Le gène de la protéine « vaccinante » est introduit dans une construction dénommée plasmide comportant un promoteur de cellule tumorale. Cette structure est transfectée dans une levure non pathogène *Saccharomyces cerevisiae* (levure de boulanger) qui va produire ses propres molécules et la protéine vaccinante du virus de l'hépatite B. Le vaccin est constitué par cette protéine isolée et adsorbée sur une matière inerte qui joue le rôle d'adjuvant. Si nous revenons à nos deux conditions de départ de la réponse immunitaire dans le contexte d'une réaction de défense, la condition « différent de soi » peut être remplie mais celle de sens du danger paraît plus aléatoire. On peut se demander si le phénomène sans ambiguïté d'une réponse vaccinale n'est pas perverti pour des raisons évidentes. Si on raisonne sur un corps « machine » et non intelligent, on dira que les anticorps protecteurs anti-HBS sont présents et que le sujet est protégé. Mais si on analyse l'ensemble de la fabrication, que deviennent pour l'organisme ces chimères fabriquées avec des promoteurs, synthétisées par des levures normalement tolérées par le tube digestif (levure alimentaire) etc. .. Le système immunitaire peut être trompé, déconcerté, et sa belle et solide régulation régie par « la balance immunitaire » ne peut-elle pas être perturbée ??

N'y a-t-il pas un risque de confusion entre les agresseurs, donc un risque d'augmentation des états allergiques, puisque « l'allergique voit le danger où il n'est pas » ? et s'il y a erreur sur l'interprétation du danger, n'y a-t-il pas un risque de perversion du système immunitaire avec erreur sur l'identification du soi et risque de pathologies auto-immunes ? Ces deux grandes catégories de pathologies sont en constante augmentation actuellement, ce que la « pollution » ne suffit pas à expliquer, le *primum movens* étant bien constitué par le fonctionnement de l'organisme lui-même.

Le principe même de la loi d'identité dit bien que il doit y avoir *identité* entre les agresseurs responsables de la prémunition et ceux responsables des pathologies. Plus les systèmes sont évolués et plus l'identité doit être rigoureuse. Les moyens de défense non spécifiques des espèces inférieures demandent déjà cette identité qui devient de plus en plus étroite dans la réponse spécifique.

3 - Le « sens du danger » et le corps intelligent

Dans le chapitre précédent, nous avons énuméré les moyens de défense des organismes vivants, des espèces les plus frustes aux plus évoluées. Le processus de défense se résume à un effet action-réaction avec des modalités qui changent selon les circonstances. Mais ce principe action réaction ne couvre pas toutes les stratégies. Les modalités assez mécaniques de la défense innée et de la défense acquise que nous avons citées n'apportent pas d'explication aux phénomènes que nous allons aborder. Il semble qu'il y ait plutôt des échanges entre certains organismes ou avec l'environnement. La mémoire immunitaire, les interactions du système immunitaire avec le système nerveux ou le domaine cognitif, la transmission non mendélienne de la connaissance du danger chez les mammifères en particulier, enfin la gestion des opérations défensives font supposer que le vivant fonctionne dans sa globalité plutôt qu'exclusivement par des outils mécaniques au niveau des interactions molécules récepteurs. Des preuves expérimentales d'avertissement par des solutions dépourvues de molécules mais ayant subi un traitement semble démontrer que le corps est capable de recevoir et de traiter des informations, apportant la preuve que le corps intelligent fonctionne simultanément et en corrélation avec le corps mécanique.

3 - 1- Les échanges entre organismes : les jeux interactifs entre agresseur et agressé et le danger masqué (leurres et déguisements)

-Les « jeux interactifs » agresseur-agressé.

Cet aspect de la relation attaque-défense s'est particulièrement développé dans le contexte du parasitisme, quand un organisme dépend, pour sa survie, des moyens fournis par un autre organisme. C'est le procédé le plus fondamental de survie des virus puisqu'ils ne peuvent à eux seuls assurer leur propre multiplication. Ne possédant qu'un seul acide nucléique, ils vont vivre aux dépens d'une cellule hôte qui leur donnera la possibilité de faire synthétiser leur propres protéines. Certains virus à ARN sont d'ailleurs directement messagers pour la synthèse directe, dans la cellule parasitée, d'un grand polypeptide qui donnera les différents composants de la capsid (corps du virus). C'est en particulier le cas du virus de la poliomyélite. Mais d'autres organismes plus élevés que les virus dans la hiérarchie de l'évolution sont capables d'échanges subtils avec les organismes dont ils dépendent pour leur survie, par un jeu interactif dans lequel chacun va surenchérir.

Par exemple, il existe une sorte de course entre plante et virus : les plantes se défendent contre les virus en mettant en place un système qui éteint l'expression des gènes viraux. Il a été montré que la diffusion, loin du site de l'infection, d'un certain facteur cellulaire, prépare les cellules non infectées de la plante à repousser le virus (un phénomène d'interférence vitale existe aussi chez les vertébrés par la production de protéines, les

interférons). Cependant certains virus peuvent contre-attaquer en produisant une protéine qui empêche l'activité du signal d'alarme et augmente ainsi la réplication virale (Voinnet et al, 2000). On a découvert récemment qu'il s'agissait de molécules d'ARN structurés en double hélice, très courts, de 21 à 25 paires de bases. Ces ARN dénommés ARN silencieux ou interférants ont été identifiés d'abord chez les organismes eucaryotes inférieurs et sont capables de réguler l'infection virale chez ces organismes. L'ARN interférant se fixe sur un ARNm (messager) permettant la synthèse d'une protéine du virus qu'il sectionne empêchant ainsi la synthèse de la protéine donc la multiplication virale (Gadkari, 2005). Ces ARN interférants ont été découverts depuis chez différents organismes eucaryotes (levures, champignons, vers, insectes, vertébrés) chez lesquels ils fonctionnent comme anti-viraux selon le schéma que nous venons de citer (Kim, 2005). Mais le jeu interactif entre eucaryotes et virus va permettre aux virus d'exploiter ces ARN interférants pour remodeler l'expression des gènes de l'hôte et supprimer leur effet (Dunoyer et al, 2005 ; Wang et al, 2005). Ce nouveau thème de recherche débute seulement et paraît très prometteur au niveau de la défense naturelle antivirale jusqu'ici très peu connue.

D'autres nombreux exemples existent chez les virus. Le virus d'Epstein-Barr, agent de la mononucléose infectieuse, dont la cellule-hôte est le lymphocyte B dans laquelle il pénètre par un récepteur du système complémentaire, produit des molécules de défense qui bloquent la synthèse d'interféron gamma (cytokine antivirale et inductrice de la réponse cellulaire). Le virus de l'hépatite B inhibe, de la même façon, l'interféron beta (Seow, 1998). De nombreux virus bloquent les chemokines, molécules du système immunitaire qui orchestrent toute la réponse défensive inflammatoire (Lalani et al, 2000). Les virus sont particulièrement inventifs car, pour eux, la survie dans le prédateur est absolument indispensable. Certains sont capables d'inhiber le processus de traitement de l'antigène afin d'éviter que s'établissent une réponse spécifique à leur égard : il s'agit de l'herpès simplex dont on connaît effectivement les infections récurrentes, et du virus d'Epstein Barr, agent de la mononucléose (Hill et al, 1995 ; Levitskaya et al, 1997). Les organismes eucaryotes sont aussi malins. L'amibe pathogène *Entamoeba histolytica* s'enduit d'une lectine se liant au galactose de surface afin de se lier aux cellules de l'hôte et de résister à l'action lytique du complément ; elle produit aussi de petits peptides capables de tuer les cellules de l'hôte et elle sécrète une famille de protéinases qui joue un rôle dans la protection contre les défenses de l'hôte (Stanley et al, 2001). D'autres procédés d'échappement à la défense de l'organisme existent aussi, tels la modification des antigènes de surface du prédateur (variations antigéniques) retrouvés chez le virus du SIDA, le virus de la grippe, les protozoaires parasites (Plasmodium, Leishmanies, Trypanosomes) et bien d'autres organismes parasites, de telle sorte que la réponse spécifique acquise ne puisse plus faire jouer sa mémoire (Zambrano-Vila et al, 2002). C'est ainsi que le trypanosome, agent de la maladie du sommeil, joue sur les variations de sa glycoprotéine de surface dont les modifications biochimiques varient au cours de son cycle infectieux pour empêcher que le système immunitaire n'ait le temps de l'identifier. Dès que la réponse anticorps spécifique est prête, une nouvelle structure est mise en place qui échappe ainsi à la destruction par les anticorps, avec des variations toutes les 1 à 2 semaines. On sait que ces modifications sont dues à des réarrangements géniques permanents au sein d'une structure qui comporte environ 1000 gènes dont un seul sera exprimé, puis remplacé par un autre et ainsi de suite. On connaît maintenant le mécanisme de cet échappement mais il faut s'interroger sur la nature du « dialogue raffiné » (Capron, 1995) ayant permis cette adaptation.

- *Le danger masqué : déguisements et leurres*

Les agresseurs ont de subtiles façons soit d'approcher leurs victimes pour les infecter ou les parasiter, soit d'échapper à la destruction. Le danger se masque avec des éléments de l'hôte qui se laisse alors envahir ou qui ne peut pas se défendre contre ses propres composants. Ces stratagèmes sont répertoriés dans le parasitisme par microbes,

protozoaires ou organismes supérieurs. On retrouve d'ailleurs cette approche dans tout le règne animal dans les comportements vis à vis des prédateurs. Les quelques exemples choisis parmi les très nombreuses publications concernent des organismes simples (virus, procaryotes, eucaryotes peu évolués) .

L'approche déguisée : le virus de l'herpès simplex de type I s'associe à une protéine « facteur de croissance-like » des fibroblastes pour pénétrer dans la cellule hôte au niveau du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes. La présence de cette protéine masque la présence du virus qui peut intégrer le récepteur (Baird et al, 1990). Le bacille de la coqueluche, *Bordetella pertussis*, renferme une hémagglutinine filamenteuse qui mime le ligand naturel de la fraction C3 du complément, permettant ainsi à la bactérie de se lier aux cellules hôtes (Hoepelman et al, 1992). Le bacille de la tularémie, *Francisella tularensis*, réussit à se faire phagocyter par les macrophages qu'elle parasite par action sur le récepteur de la fraction C3 du complément (Clemens et al, 2005).

Le leurre anti-défense : là encore, les exemples sont si nombreux et étonnants qu'il est difficile de les choisir. Les Pox-virus, dans lesquels se trouvent les virus de la vaccine et de la variole, miment des composants du système du complément et des chemokines mais avec une légère différence . Ces molécules-like prennent la place des molécules de défense de l'hôte et font avorter les mécanismes d'élimination du virus par l'hôte (Kotwal, 2000). Le staphylocoque doré se fabrique des composants de la paroi légèrement modifiés qui ne provoquent plus la synthèse des défensines et qui au contraire augmentent leur virulence par une facilité d'adhésion plus grande (Fedke, 2004). Le piratage par divers organismes pathogènes (bactéries *Neisseria* ou *Borrelia*, microfilaires *Onchocerca volvulus*) etc.) de molécules appartenant au système du complément (voie classique ou voie alterne) bloquent les mécanismes d'élimination de ces agresseurs (Morgan et al, 2000). Dans ces parties de cache-cache, les gagnants sont bien souvent les parasites qui se sont approprié de nombreux signaux et messages de la communication cellulaire de l'hôte : cytokines, facteurs de croissance, neuropeptides produits par le parasite ou utilisés par eux.

Ces organismes montrent une inventivité et une adéquation à leur hôte qui ne peut s'expliquer par une multitude de mutations-sélections. Le darwinisme, en proposant des mutations faites au hasard et ensuite sélectionnées par la pression de l'environnement, ne peut expliquer ces copies de molécules très complexes de l'hôte faites avec une telle exactitude. Combien de tentatives seraient nécessaires pour une telle perfection ? la probabilité d'obtenir la formation « au hasard » d'une enzyme capable d'assurer la reproduction d'un colibacille a été évaluée à $1^{40.000}$, « la chance pour qu'une tornade soufflant à travers un tas de ferrailles construise un Boeing en état de marche » (Shapiro, 1986). L'évolution est plus subtile et il est logique de penser que ce « corps intelligent » des prédateurs ou des hôtes va permettre, par des échanges, des raccourcis, l'adaptation aux meilleures méthodes de survie, la mutation/sélection darwinienne ne fonctionnant que dans le « perfectionnement » du mécanisme de l'évolution. « La relation hôte-parasite, paradigme essentiel de la dépendance parasitaire, repose sur le dialogue permanent et raffiné au cours duquel s'expriment les stratégies de survie parasitaires et les mécanismes de défense de l'hôte". (Capron, 1995).

3-2- La mémoire du danger

Le terme de mémoire sous-entend une fonction relevant plus de l'information que des mécanismes biochimiques. Il est de plus en plus évident que le corps « se souvient » de ses agressions, de ses souffrances. On sait par exemple que l'olfaction est une des sensations les plus profondes et qu'elle est mise à profit lors de traitement d'amnésie. La mémoire immunitaire adaptative spécifique établit des relations de « souvenir » entre les diverses agressions, permettant aux organismes possédant cette technique de défense (vertébrés) de répondre rapidement et efficacement à toute nouvelle agression identique (voir loi d'identité).

- *Le danger mémorisé : le réflexe conditionné immunologique.*

Le corps peut associer dans une sorte de réflexe conditionné des odeurs, des saveurs, avec des mécanismes de défense immunitaire. Il a été démontré par divers auteurs qu'il était possible de conditionner une réponse spécifique (immuno-suppression, réponse anticorps, réponse cellulaire) en associant à intervalle régulier chez des souris un composant actif sur le système immunitaire (chlorure de Lithium) ou une greffe allogénique de peau, avec une boisson sucrée à la saccharine. La seule présence de la saccharine après un certain délai provoque le même effet sur le système immunitaire, dans une sorte de « Pavloff » immunologique (Ader et al, 1975 ; Gorkzynski et al, 1982). Le même résultat a été obtenu par simple stimulation de l'odorat par inhalation du camphre associé au chlorure de Lithium (Ghanta et al, 1987). Tous ces travaux ont permis, avec bien d'autres relatant les interactions entre les neuropeptides et la réponse immunitaire et réciproquement, de confirmer l'étroite relation entre système immunitaire et système nerveux central (Straub et al, 1998 ; Downing et al, 2000). Nous avons déjà évoqué cette relation à propos de l'allergie dans laquelle, outre les vrais phénomènes de réponse spécifique, le conditionnement joue certainement un rôle très important. L'histoire de la rose de Trousseau en est la preuve. Le célèbre médecin souffrant d'un rhume des foins avait proscrit toute fleur de son environnement jusqu'au jour où il découvre une magnifique rose dans un vase sur son bureau. Pris d'éternuements presque immédiats et dans une colère folle, il jette le vase à terre en criant. Mais la rose était en cire....et donc incapable de libérer odeur ou pollen. Le conditionnement visuel existe aussi. Le corps vivant est donc sensible à des informations visuelles, olfactives, gustatives du danger auquel il répond avec des systèmes de défense habituels.

- *La mémoire de l'immunité adaptative .*

Cette propriété de la réponse immunitaire adaptative spécifique des vertébrés a déjà été longuement exposée dans le paragraphe exposant la loi d'identité. On sait que cette mémoire est portée par des lymphocytes dénommés « à vie longue ». ce ne sont pas des cellules qui survivent plusieurs années mais on pense qu'il s'agit d'un clone à multiplication permanente. En effet, un sujet fortement irradié (par exemple pour une greffe de moelle), va perdre le souvenir immunologique du passé par destruction de ses cellules en voie de division. La mémoire immunologique est donc cellulaire.

Qu'en est-il des procédés de défense chez les organismes inférieurs qui n'utilisent que l'hormesis puisqu'ils n'ont pas accès à la réponse spécifique adaptative. Il est reconnu dans tous les travaux sur ce sujet que plantes, insectes, champignons, invertébrés en général n'ont pas la mémoire des agressions et sont obligés chaque fois de répondre par double contact de l'agresseur afin de se protéger par la suite dans un délai court par les molécules de défense à leur disposition (HSP, peptides anti-microbiens, produits de l'activation des récepteurs Toll etc.). Dans ces cas, l'agresseur est toujours un élément toxique ou vivant qui n'avait aucune relation préalable avec l'organisme agressé. Une mémoire va cependant finir par se développer et sera transmise à la descendance : c'est l'acquisition de la résistance. Les résistances acquises des insectes, bactéries, champignons et autres parasites sont une manière de mémoriser dans la descendance une riposte toute préparée à l'agression par ces substances tueuses. Cette résistance est perfectionnée par la pression de sélection provoquée par la présence permanente du toxique et qui facilite la survie des individus résistants. Elle est due à une modification quantitative de la production de molécules de résistances déjà présentes, ou au réveil d'un gène capable de faire synthétiser des produits inhibiteurs de la substance toxique pour l'agresseur (pénicillinase etc.). Il existe rarement de réelles mutations. Ces modifications génétiques transmissibles à la descendance sont une mémoire du danger, facilitée par la pression de sélection due à la permanence du produit toxique.

- *Cas particulier de l'hormesis chez les organismes génétiquement modifiés.*

Un exemple créé par l'homme nous a paru intéressant à étudier. Il s'agit des organismes génétiquement modifiés : le gène de la toxine de *Bacillus thuringiensis* (*Bt*) a été incorporé au génome des plantes à protéger contre divers insectes ou chenilles. Cette incorporation est possible car il s'agit d'un insecticide de nature protéique dont le gène a été isolé du *Bacillus thuringiensis*. Cette toxine est même le seul insecticide actif contre le stade chenille des papillons. La question est de savoir si cette toxine produite par la plante et qui imprègne les feuilles qui servent de nourriture aux chenilles (par exemple, la pyrale parasite du maïs) va tuer les parasites et induire la même résistance que la toxine libre présente sur les feuilles après traitement externe. Autrement dit, l'incorporation au génome du maïs avec lequel la pyrale entretient des relations privilégiées puisqu'elle vit aux dépens de cette plante va-t-elle faciliter ou au contraire diminuer les phénomènes de résistance ? Les publications sur ce thème de la résistance acquise par les insectes ou les vers parasites des organismes génétiquement modifiés (OGM) sont très récentes. Il n'y a qu'un recul de 8 ans d'expérience à grande échelle en particulier aux Etats Unis. Les surfaces mondiales de cultures produisant cette toxine ont représenté environ 80 millions d'hectares de 1996 (début de la commercialisation des graines d'OGM) à 2005. Beaucoup de discussions et d'interprétations ont été proposées. Les premiers espoirs résidaient dans une absence de phénomène de résistance de la part des insectes. Mais divers travaux publiés en 2000 ont laissé entendre une possibilité plus rapide de résistance chez les insectes en contact avec les OGM. Le constat actuel est qu'il existe bien des phénomènes de résistance à la toxine de *Bt* acquise par contact avec les OGM (Bates et al, 2005) . Ces phénomènes ont été observés sur divers support OGM (coton, brocolis, maïs) et vis à vis de divers prédateurs (pyrale du maïs, ver du coton, etc). Des travaux comparatifs entre les résistances acquises vis à vis de la toxine libre ou produite dans les OGM (maïs, coton) montrent finalement que la fréquence de résistance est comparable à quelques détails près dans le modèle du coton transgénique ou traité (Onstadt et al, 2002 ; Lu et al, 2004). Le ver du coton, en particulier, parasite répandu en Chine, Asie et en Australie et résistant aux traitements classiques, s'est très vite adapté d'autant plus que la pression de sélection est très forte par la permanence de la toxine dans les plantes (Xu et al, 2005). Ce problème risque de réduire à néant les facilités de production apportées par les OGM et demande des innovations pour éviter ces phénomènes de résistance (Zhao et al, 2005). Les mécanismes de résistance semblent assez semblables dans les deux situations (toxine libre ou produite dans les OGM) sauf toutefois un nouveau mécanisme qui vient d'être identifié chez le ver du coton par action d'une estérase produite par le ver résistant qui se lie à la protoxine et à la toxine fabriquée par le coton transgénique (Gunning et al, 2005).

Cet exemple met bien en valeur l'acquisition des phénomènes de résistance qui sont une application des mécanismes de défense d'un organisme contre le danger. Ce danger paraît encore plus perceptible lorsqu'il fait partie du patrimoine génétique de l'hôte (la plante) aux dépens duquel le parasite (le ver ou la chenille) survit. Les OGM sont répandus à grande échelle depuis seulement 8 ans et le problème de la résistance se pose déjà . Il est possible que la « communication » plante – parasite soit plus facile et induise une adaptation plus rapide ; d'autre part, la pression de sélection est plus forte puisque toutes les plantes environnantes produisent en permanence le toxique (et non par à-coups comme dans les traitements « externes »). Cette observation a d'ailleurs conduit les chercheurs à conseiller des zones « refuges » sans OGM afin d'éviter cette pression de sélection.

- *La transmission de la mémoire immunitaire*

Au cours de leur vie, les mammifères et en particulier l'espèce humaine vont acquérir une immunité de plus en plus riche et complète que leur mémoire immunitaire leur permet de conserver. Cette mémoire est d'ailleurs « rafraîchie » par de petites agressions souvent

inapparentes car traitées par la réponse mémoire, et qui relancent chaque fois les clones de lymphocytes spécifiques. Les anticorps constitue la partie humorale de la mémoire et sont sécrétés à chaque agression. Un anticorps capable de reconnaître un antigène donné acquiert une nouvelle spécificité ou idiotype ; il va également pouvoir provoquer une deuxième réponse qui peut se combiner avec le site anticorps ; le site anticorps est un moule, le deuxième anticorps correspondra à l'objet moulé, c'est à dire à la forme de l'antigène. On lui donne le nom d'« image interne » de l'antigène. Ainsi, pour chaque agresseur, des antigènes vont provoquer cette deuxième série d'anticorps qui portent le nom d'anticorps anti-idiotypes. Il va ainsi se constituer un réseau renfermant un ensemble d'immunoglobulines qui conservent la trace des agresseurs soit en anticorps (moule) soit en image interne (objet moulé). Le monde extérieur est ainsi recréé dans la mémoire immunitaire. Ce réseau est essentiellement constitué d'immunoglobulines gamma (IgG). Ces immunoglobulines sont les seules à pouvoir traverser le placenta. Leur demi-vie est assez longue pour assurer la protection du fœtus et du nouveau-né pendant les trois premiers mois de sa vie. La mère transmet directement à l'enfant et non de façon mendélienne l'héritage de son vécu immunologique ainsi que celui des générations antérieures. Ces anticorps hérités de la mère pénètrent dans l'organisme de l'enfant par le placenta. Ces molécules ont une capacité de passage actif et non par filtration simple. Elles vont traverser le placenta et pénétrer dans l'organisme par un récepteur. Ces molécules (récepteur néonatal ou RFcn) ont une forme étrange qui va se modifier dès la maturation immunologique de l'enfant, après le 3^e mois. Elles possèdent une structure semblable aux molécules de présentation des antigènes ou molécules caractéristiques du soi (CMH) (Burmeister & coll., 1994a, 1994b; Ravetch & coll., 1994). Ces molécules de présentation ont une *structure en berceau* constituée d'une partie rigide de la molécule en plissé surmontée de deux hélices assez souples permettant d'enchaîner un composant d'une autre origine destiné à "être présenté". On retrouve dans cette catégorie : les molécules du CMH classe II présentant les peptides antigéniques aux T CD4, initiateurs de la réponse immunitaire. En font également partie les molécules du CMH classe I présentant les peptides antigéniques aux T CD8 effecteurs qui détruisent l'agresseur par cytotoxicité et les molécules CD1, premiers marqueurs des lymphocytes T à apparaître lors de la maturation thymique et reconnus actuellement comme structure de présentation des structures lipidiques ou glyco lipidiques aux lymphocytes T (Beckman & coll., 1995; Porcelli & coll., 1998). Le plus étrange est que les récepteurs des IgG ont ensuite des formes totalement différentes, dès le début de la maturation immunologique de l'enfant et que la forme en berceau qui coexiste avec la transmission mère-enfant n'est pas fonctionnelle ; il n'y a pas de présentation à un autre cellule mais un simple passage actif. Ces molécules fonctionnent comme des *protéines médiatrices d'information et de mémoire*. Une comparaison s'impose : cette structure toujours constituée d'un plateau rigide (feuillet plissé) surmonté de deux chaînes en hélice nous font considérer avec intérêt les prions, ces protéines capables de transmettre l'encéphalopathie spongiforme (Lehman, 1996). Dans notre paradigme institutionnel du code génétique, une protéine est toujours codée par un gène, donc par de l'ADN qui va permettre la formation de l'ARN messager, lui-même permettant la synthèse des protéines. Or les protéines prions semblent échapper à cette règle, et on parle d'information par la protéine elle-même comme l'a proposé Prusiner (1995), hypothèse qui n'a pas toujours la faveur des généticiens classiques (Laurent, 1996). Comparons les structures de la protéine prion normale et celle de la protéine infectante qui va modifier les prions normaux pour les rendre à leur tour infectants : la forme normale possède des chaînes en hélice, alors que la protéine infectante a subi (et fait subir à son tour) une transconformation de la molécule avec apparition d'un plateau rigide plissé et deux régions en hélice. On retrouve cette structure générale des *protéines médiatrices d'information et de mémoire* citée plus haut.

4- Le danger et le fonctionnement global des organismes vivants

Cette aptitude à détecter, traiter, mémoriser le danger est bien plus qu'une série d'interactions biochimiques que certains mécanistes proposent. Le corps vivant utilise des procédés de réaction et d'adaptation qui suggèrent une capacité à communiquer avec d'autres organismes, à inventer et à se comporter plus en corps intelligent et sensible qu'en corps-machine comme nous venons de le voir. Il faut observer que le corps ne fonctionne pas de façon morcelée mais en globalité. Le terme de "globalité" ne peut être traduit par une somme d'interactions. Sa définition ne fait pas intervenir une réalité anatomique ni de localisation. La globalité est une propriété dynamique intrinsèque du vivant et ne peut être réduite à ses composants biologiques (Lagache, 1988, 1997a, 1997b ; Bastide, 2000). Elle se situe au-dessus d'une interdépendance de tous les systèmes conduisant à une modification ou à une adaptation de l'ensemble du corps. L'organisme fait appel à tout mécanisme de régulation utilisable et mélange aussi bien le phénomène physique que la modification psychique. La globalité suppose une gestion générale des problèmes qui vont ensuite faire l'objet de solutions adaptées à chaque agression. Elle traduit les interactions dans le monde intérieur et avec le monde extérieur qui sont les caractéristiques du vivant et qui lui permettent des adaptations ciblées et performantes. Il est certain que système immunitaire adaptatif est un des outils les plus sophistiqués pour permettre à l'organisme de résister à certaines attaques. Il est certainement un composant physiologique très perfectionné qui a assuré la pérennité des espèces au milieu des situations hostiles et des agressions de toutes sortes, la plus importante étant constituée par le parasitisme microbien, c'est à dire l'invasion par tous les organismes viraux, monocellulaires ou pluricellulaires se développant aux dépens d'un organisme vivant. Il a été aidé par les différents procédés de l'immunité innée et non spécifique. L'organisme possède les particularités du vivant, sa capacité créatrice, son inventivité pour survivre, sa faculté de s'intégrer à l'environnement et sa temporalité. Il mémorise, il s'organise dans sa globalité. Il crée le soi, son monde intérieur et, par comparaison, il se différencie de ce qui est différent de soi, en sachant identifier le danger qui menace son intégrité ou sa survie. Le soi est donc, pour le corps vivant, la possibilité synthétique de se mouvoir entre les différents niveaux et de trouver les solutions adaptées à chaque situation périlleuse qui se présente.

5- Le « sens du danger » provoqué par une information (image de l'agresseur)

Une autre approche expérimentale démontre que le « sens du danger » existe aussi lorsque la présence physique totale (agresseur pathogène) ou modifiée (corps complet mais devenu inoffensif dans le vaccin) est remplacée par la seule « image » du danger. Une haute dilution homéopathique d'un toxique, d'un microbe ou d'un parasite, ou même d'un antigène vaccinant, peut rentrer dans cette catégorie. Ces hautes dilutions préparées selon un protocole de dilutions/dynamisations successives ne renferment plus théoriquement de molécules. Ces travaux publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture et analysés dans Medline sont acceptés par la communauté scientifique. L'efficacité de dilutions supérieures à la 9CH soit 10^{-18} g (1 attogramme) par traitement d'organismes vivants (cellules, plantes, animaux), ne permet pas d'imaginer qu'il s'agisse d'une activité moléculaire classique. Nous qualifions ces dilutions réalisées à partir d'une matrice moléculaire identifiable d'« image » de cette molécule. Cette « image » du danger n'a alors qu'une fonction d'information, le danger matériel tel que nous l'avons décrit dans le premier chapitre de cet exposé étant absent. Il s'agit là d'un simple «avertissement».

Des travaux semblables à ceux de la mithridatisation ont été réalisés avec de hautes dilutions de toxiques sur divers organismes in vivo et in vitro. Ces organismes ont reçu le toxique en hautes dilutions avant l'intoxication moléculaire et ont montré une chute de mortalité statistiquement significative. L'organisme vivant est en quelque sorte simplement averti du danger. Par exemple, de hautes dilutions homéopathiques (10^{-30} ou 10^{-40} M soit

15 CH et 20 CH) de métaux lourds comme le Cadmium, le Cis-Platine (Delbancut, 1994, Delbancut *et al*, 1997) ou le chlorure mercurique (Cal *et al*, 1986) ont été capables de protéger des cellules en culture. Une HSP, la métallothionéine, a bien été libérée mais non de façon préventive comme dans le modèle moléculaire. Elle n'apparaît qu'au moment de l'intoxication mais à un taux significatif chez les cellules traitées comparées au contrôle, ce qui renforce encore le concept de simple avertissement (Delbancut, 1994). L'effet protecteur d' *Arsenicum album* 30CH contre l'intoxication par le trioxyde d'arsenic a été démontré chez la souris (Mitra *et al*, 1999; Kundu *et al*, 2000) ou chez les plantes Betti *et al*, 1997; Brizzi *et al*, 2000). Un autre modèle de neuroprotection avec de hautes dilutions de glutamate sur des neurones de rats en culture intoxiqués ensuite par 25microM de glutamate a été publié (Jonas *et al*, 2001). Ces travaux vérifient la loi d'identité que nous avons observée dans les modèles moléculaires

De nombreux travaux ont été réalisés avec des molécules à activité biologique comme des cytokines, des hormones, des médiateurs, etc. (Bastide *et al*, 1985 ; 1994). Ces molécules d'origine endogène ne sont pas un danger pour l'organisme mais ont été capables d'apporter des signaux physiologiques entendus et traités par les organismes receveurs. Ces travaux renforcent les « signaux de danger » qui viennent d'être mentionnés plus haut.

Cependant, certaines expérimentations de protection contre le danger révèlent, dans certains cas, un effet pathologique plus important chez les sujets traités. Une simple information du toxique suffit à protéger l'organisme vivant à condition que l'intoxication soit réalisée exactement avec le même toxique. Par exemple, dans les modèles de prévention contre les métaux lourds, si le prétraitement par de hautes dilutions de Cadmium (image du danger) est suivi par une intoxication avec du Cis-platine, il n'y a pas de protection. (Delbancut, 1994). Au contraire, les cellules traitées avec le « faux » toxique meurent en plus grand nombre que les contrôles non traités par les hautes dilutions. Pourtant, dans les deux cas, l'HSP induite est bien la métallothionéine et, comme dans le modèle moléculaire, une réaction croisée pourrait avoir lieu. Ceci signifie que cette avertissement par information est bien plus spécifique que l'avertissement moléculaire. L'augmentation de la mortalité des cellules traitées qui manifestent une augmentation de la sensibilité au toxique après l'erreur d'information (les cellules informées de la toxicité du cadmium sont intoxiquées avec du cis-platine) peut être interprétée comme une « incompréhension » des cellules recevant cette information sur un danger potentiel. Ces effets aggravants ont été observés dans différents modèles de traitement par de hautes dilutions. Il s'agissait toujours d'une incapacité d'interprétation liée à des conditions diverses (sujets trop faibles ou information trop puissante, paramètres environnementaux anormaux, erreur d'interprétation par une légère différence entre la qualité du danger servant à l'avertissement et le danger réel, etc.). Cela ne peut que renforcer encore ce concept d'information. En effet, ces effets opposés n'existent jamais dans le monde moléculaire, à moins d'une toxicité particulière du produit utilisé pour le prétraitement, impossible à concevoir avec ces dilutions dépourvues de molécules.

En dehors de la capacité à détecter un danger réel, les organismes vivants semblent donc capables de répondre à l'information constituée par la simple image de ce danger. La puissance de ces images constituées par les hautes dilutions homéopathiques dépourvues de molécules a été démontrée expérimentalement, entre autres, par leur capacité à remplacer un organe de maturation du système immunitaire. Le résultat le plus spectaculaire (et répétable) a été obtenu par le remplacement d'un organe d'éducation des lymphocytes B chez le poulet, la Bourse de Fabricius, par de hautes dilutions dynamisées de bursine, molécule active de la Bourse de Fabricius (sous forme informationnelle). Les poulets « bursectomisés » (ablation de la bourse de Fabricius) pendant la vie foetale (3ème jour) et dont l'embryon avait été traité par les hautes dilutions de bursine (6e et 9e jour de la vie embryonnaire) présentent une réponse anticorps spécifique normale alors que les contrôles n'ayant reçu que de l'eau salée n'avaient pas de réponse anticorps (Youbicier-Simo & coll.,

1993, 1996a, 1996b). Ces « informations » biologiques ont un "sens" pour l'organisme qui va les interpréter et les traiter.

Conclusion

La relation Corps et Danger nous a fait envisager les très nombreuses inventions du vivant pour assurer ses moyens de défense. Nous avons vu ce sens du danger apparaître avec les échanges moléculaires classiques ou appartenant aux régulations cybernétiques. La cause et le fonctionnement sont pourtant toujours mécaniques avec la présence d'une causalité rétroactive aboutissant à un effet action-réaction. Pourtant, une autre communication entre les êtres vivants semble exister : tout organisme vivant est capable d'échanges porteurs de sens avec son environnement (Bastide et Lagache, 1992, 1995, 1997). S'ouvrent alors de nouvelles perspectives d'échanges entre les organismes vivants. Elles ont principalement comme finalité la survie de l'organisme, surtout visible et spectaculaire dans les relations hôtes-parasites, rendant alors l'adaptation au milieu environnant beaucoup plus efficace. Cette adaptation concerne tout un ensemble de réactions et de manifestations biologiques qui nous ont conduit au concept de globalité. « Le premier axiome des systèmes vivants est leur impossibilité de ne pas communiquer. C'est si vrai pour le corps qu'on se demande comment on a pu le considérer comme un objet. Il n'y a pas d'indifférence possible dans le rapport physiologique, sensible ou psychologique avec le monde » (Lagache, 1988). » Ce corps communicant trouve des preuves expérimentales dans les travaux réalisés avec les dilutions homéopathiques dépourvues de molécules. Ceci ouvre un domaine d'interprétation sur les relations non verbales entre êtres vivants et environnement.

Tout le débat se situe actuellement entre les héritiers du positivisme qui assimilent le vivant à une juxtaposition de systèmes mécaniques, construit sur le dogme du tout moléculaire, et les défenseurs d'autres approches intégrant les particularités du vivant, sa capacité créatrice, son adaptabilité, sa faculté de s'intégrer à l'environnement et sa temporalité. Comme Barbara Mc Clintock et ses observations fines, qui savait contempler d'un regard neuf les rapports entre les choses et qui décela, bien avant les chercheurs plus classiques, les modifications du génome par transposition chez le maïs. Celle dont Isabelle Stengers disait : « Faut-il enfin lire dans la passion qui habite sa vie une manifestation particulièrement intense de la spécificité des *sciences du vivant*, de ces sciences qui interrogent ce qui n'est pas tout à fait un objet, découpé dans la confusion des choses par l'entendement humain, mais un être qui, lui aussi, organise ses interactions avec son milieu et n'existe que par les inventions multiples de sens et de cohérence dont il est l'héritier ? » (Préface, L'intuition du vivant, la vie et l'œuvre de Barbara MC Clintock, Prix Nobel de Médecine, par E.Fox-Keller, 1983). On retrouve ici aussi « la pensée traditionnelle de nombreuses ethnies, de tant de cultures pour lesquelles il y avait des concordances entre tous les vivants, qui se communiquaient en quelque sorte des informations" (Pelt, 1994).

Il devient alors nécessaire d'interpréter le « corps vivant et intelligent » dans un contexte de communication autre que la communication moléculaire ou verbale : c'est ce qui découle du paradigme de l'information par des signifiants corporels proposé par A.Lagache.

Références

Ader R, Cohn N. Behaviourally conditioned immunosuppression. Psychosom Med. 1975, 37 : 333-40.

Alsbury S, Papageorgiou K, Latchman DS. Heat shock proteins can protect aged human and rodent cells from different stressfull stimuli. Mech Ageing Develop. 2004, 125 : 201-9.

- Anderson CC, Matzinger P. Danger : the view from the bottom of the cliff. *Immunology*. 2000, 12 :231-238.
- Arsene F, Tomoyasu T, Bukau B. *Int J Food Microbiol*. 2000, 342 :1546-53.
- Aufricht C. Heat shock protein-70 : molecular supertool ? *Pediatr Nephrol*. 2005, 20 : 707-13.
- Bain VG . Effect of HCV viral dynamics on treatment design : lessons learned from HIV. *Am J Gastroenterol*. 2001, 96 : 2818-28.
- Baird A, Florkiewicz RZ, Maher PA, Kaner RJ, Hajjar DP. Mediation of virion penetration into vascular cells by association of basic fibroblast growth factor with herpes simplex virus type I. *Nature*, 1990, 348 : 344-346.
- Bastide M, Lagache A, Lemaire-Misonne C. Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie. *Revue Intern. Systémique*. 1995, 9 : 237-249.
- Bastide M, Lagache A. The paradigm of Signifiers. 1992, Alpha Bleue Publisher. Paris.
- Bastide M. Immunologie et Globalité. *Esculape*, 21 : 19-33, 2000.
- Bastide M. Lagache A. Unité du savoir, pluralité des méthodes: une introduction à la compréhension de l'homéopathie. *Esculape*, 9: 2-12, 1997.
- Bastide M., Doucet-Jaboeuf M., Daurat V. Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers. *Immunol. Today*. 1985, 6: 234-235.
- Bastide M., Immunological Examples on Ultra High dilution Research. In Endler and Schulte Editors, *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*. 1994, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 27-33.
- Bastide M., Lagache A. A communication process: a new paradigm applied to high-dilution effects on the living body. *Altern Ther Health Med*. 1997 ,3 : 35-9.
- Bates SL, Zhao JZ, Roush RT, Shelton AM. Insect resistance management in GM crops : past, present and future. *Nat Biotechnol*. 2005, 23 : 57-62.
- Bauer R, Dicks LM. Mode of action of lipid II-targeting lantibiotics. *Int J Food Microbiol*. 2005, 101 :201-16.
- Beckman EM, Brenner MB. MHC class I-like, Class II-like and CD1 molecules: distinct roles in immunity. *Imm.Today*. 1995, 16: 349-352.
- Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M. Effect of high dilutions of Arsenicum album on wheat seedlings from seeds poisoned with the same substance. *Br Hom J*. 1997, 86 : 86-89.
- Bowdish DM, Hancock RE. Anti-endotoxin properties of cationic host defence peptides and proteins. *J Endotoxin Res*. 2005, 11 : 230-6.
- Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Betti L Statistical analysis of the effect of high dilutions of arsenic in a large dataset from a wheat germination model. *Br Hom J*. 2000, 89 :63-67.
- Bukau B, Horwich AL . The HSP-70 and HP-60 chaperone machines. *Cell*. 1998, 92 : 351-366.
- Bulet P, Stocklin R, Menin L. Anti-microbial peptides : from invertebrates to vertebrates. *Immunol Rev*. 2004, 198 :169-84.
- Burmeister WP, Gastinel LN, Simister NE, Blum M, Bjorkman PJ. Crystal structure at 2.2 Å resolution of the MHC- related neonatal Fc receptor. *Nature*. 1994a, 372: 336-343.
- Burmeister WP, Huber AH, Bjorkman PJ. Crystal structure of the complex of rat neonatal Fc receptor with Fc. *Nature*. 1994 b, 372: 379-383.
- Cal JC, Larue F, Guillemain J, Cambar J. Chronobiological approach of protective effects of *Mercurius corrosivus* against mercury-induced nephrotoxicity. *Ann. Rev. Chronopharmacol*. 1986, 3 : 99-102.

Calabrese V, Scapagnini G, Catalano C, Bates TE, Geraci D, Pennisi G et al. Regulation of heat shock protein synthesis in human skin fibroblast in response to oxydative stress : role of vitamin E. *Int J Tissue React.* 2001, 23 : 127-35.

Capron A. Le langage moléculaire des parasites, *Médecine/Sciences*, 11: 431-439, 1995.

Clemens DL, Lee BY, Horwitz MA. *Francisella tularensis* enters macrophages via a novel process involving pseudopods loops. *Infect Immun.* 2005, 73 : 5892-902.

Conlon JM, Kolodziejczek J, Nowotny N. Antimicrobial peptides from ranid frogs : taxonomic and phylogenic markers and a potential source of new therapeutic agents. *Biochim Biophys Acta.* 2004, 1696 : 1-14.

Craig DJ, Daly NL, Mulvenna J, Plan MR, Trabi M. Discovery, structure and biological activities of cyclotides. *Curr Protein Pept Sci.* 2004, 5 : 297-315.

Dahlhoff EP. Biochemical indicators of stress and metabolism : application for marine ecological studies. *Annu Rev Physiol.* 2004, 66 :183-207.

Del Razo LM, Quintanilla-Vega B, Brambila-Colombes F., Calderon-Aranda ES, Manno M, Albores A. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001, 177 : 132-48.

Delbancut A, Barouillet MP, Cambar J. Evidence and mechanistic approach of the protective effects of heavy metal high dilutions in Rodent and renal cell cultures. In M.Bastide Editor *Signal and Images*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997: 71-83.

Delbancut A. Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales. *Thèse Université Bordeaux II, France, Juillet 1994.*

Downing EG, Miyan JA. Neural immunomodulation : emerging rôles of nerves in immune homeostasis and disease. *Imm Today* . 2000,21 : 281-9.

Dunoyer P, Voinnet O. The complex interplay between plant viruses and host RNA-silencing pathways. *Curr Opin Plant Biol.* 2005, 8 : 415-23.

Feder ME, Hofman GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response : evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol.* 1999, 61 :243-82.

Fedtke I, Gotz F, Peschel A. Bacterial evasion of innate host defense - the *Staphylococcus aureus* lesson. *Int J Med Microbiol.* 2004, 294 : 189-94.

Fekete G. Chemistry, pharmacology and clinical pharmacology of oral contraceptives. *Ther hung.*1968, 16-1-8.

Fogaca AC, Almeida IC, Eberlin MN, Ranaka AS, Bulet P, Daffre S. Ixodidin ,a novel antimicrobial peptide from the hemocytes of the cattle tick *Boophilus microplus* with inhibitory activity against serine protease. *Peptides.* 2005, in press.

Fox-Keller E. L'intuition du vivant, La vie et l'œuvre de Barbara Mc Clintock. 1983, Tierce Sciences Publisher, Paris.

Gadkari DA. RNA interference and inhibition of viruses. *Indian J Med Res.* 2005, 121 : 147-50.

Gallucci S, Matzinger P. Danger signals : SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol.* 2001, 13 :114-19.

Gao I ; Zhang J, Feng W, Bao N, Song D, Zhu BC. Pharmacological characterisation of spider antimicrobial peptides . *Protein Pept Lett.* 2005, 12 :507-11.

- Ghanta VK, Hiramoto NS, Solvason HB, Tying SK, Spector NH, Hiramoto RN. Conditioned enhancement of natural killer cells activity, but not interferon, with camphor or saccharin – LiCl conditioned stimulus. *J Neurosc Res*. 1987, 18 : 10-15.
- Giudice G , Sconzo G, Roccheri MC. Studies on heat shock protein in sea urchin development. *Dev Growth Differ*. 1999, 4 : 375-80.
- Gorczynski RM, MacraeS, Kennedy M. Conditioned immune response associated with allogeneic skin graft in mice. *J Immunol*. 1982, 134 : 4261-66.
- Gordon YJ, Romanowski EG , Mc Dermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eyes Res* . 2005, 30 :505-15.
- Graf P. Rhinitis medicamentosa : a review of causes and treatment. *Treat Respir Med*. 2005 , 4 : 21-9.
- Gunning RV, Dang HT, Kemp FC, Nicholson IC, Moores GD. New resistance mechanism in *Helicoverpa armogera* threatens transgenic crops expressing *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac toxin. *Appl Environ Microbiol*. 2005, 71 : 2558-63.
- Hill et al. *Nature*. 1995, 375 : 411.
- Hoepelman AJ, Tuomanen EI. Interaction between *Bordetella pertussis* and leucocyte C3 intergrin . *Infect Immun*.1992, 60 : 1729-33.
- Holmskov U, Malhotra R, Sim RB, Jensenius JC. Collectins : collagenous C-type lectins of the innate immune response. *Imm Today*. 1994, 18 :67-73.
- Honko AN, Mizel SB. Effects of flagellin on innate and adaptative immunity. *Immunol Res*. 2005, 33 : 83-102.
- Hopkins PA, Sriskandan S. Mammalian Toll-like receptors : to immunity and beyond. *Clin Exper Immunol*. 2005, 140 : 395-407.
- Hultmark D. Ancient relationships. *Nature*. 1994, 367 :116-7.
- Janeway AC, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiologie : le système immunitaire fondamental et pathologique*. 2003, Paris, De Boek Publisher.
- Jonas W, Lin Y, Tortella F. Neuroprotection from glutamate toxicity with ultra-low dose glutamate. *Neuroreport*, 2001, 12 : 335-339.
- Karpe F, Frayn KN. The nicotinic acid receptor-a new mechanismfor an old drug. *Lancet*. 2004, 363 : 1892-4.
- Kim VN. Small RNAs : classification, biogenesis and function. *Mol Cells*. 2005, 19 :1-15.
- Kim WS, Park JH, Tandianus JE, Ren J, Su P, Dunn NW. A distinct physiological state of *Lactococcus lactis* cells that confers survival against a direct and prolonged exposure to severe stresses. *FEMS Microbiol Lett*. 2002, 212 :203-8.
- Kirschning CJ, Schumann PR. TLR2, cellular sensor for microbial end endogenous molecular pattern . *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002, 270 : 121-44.
- Kotwal GJ. Poxviral mimicry of complement and chemokine system components : what's the end game ? *Imm Today*, 2000, 21 : 242-248.
- Kuhn TS. *La structure des révolutions scientifiques*, Flammarion Publisher, Paris, 1962, 1970, 1983,
- Kundu SN, Mitra K, Khuda Bukhsh AR. Efficacy of a potentized drug (*Arsenicum album* 30) in reducing cytotoxic effects produced by arsenite trioxyde in mice : IV. Pathological changes, proteine profile, and content of DNA and RNA. *Complement Ther Med*. 2000, 8 : 157-165.

- Kyriazis M. Clinical anti-aging hormetic strategy. *Rejuvenation Res.* 2005 , 8 : 96-100.
- Lagache A. *Echos du Sensible*. Alpha Bleue Publisher, Paris, 1988.
- Lagache A. Notes on the conceptual basis of Science. In : M.Bastide Editor, *Signal and Images*. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997 a ,265-279.
- Lagache A. What is Information. In : M.Bastide Editor, *Signal and Images*. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1997 b , 279-292.
- Lalani AS, Barrett JW, McFadden G. Modulating chemokines : more lessons from viruses. *Imm Today*. 2000, 21 :100-105.
- Laurent M. Les maladies à prions: l'hypothèse de la "protéine seule" et ses conséquences dynamiques. *Médecine/Science*. 1996, 12: 774-785.
- Lay FT, Anderson MA. Defensins, component of the innate immune system in plants.*Curr Protein Pept Sci*. 2005, 6 : 85-101.
- Lehman S. Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalites spongiformes transmissibles humaines. *Médecine/Science*. 1996, 12: 949-958.
- Levitskaya J, Sharipo A, Leonchiks A, Masucci MG. Inhibition of ubiquitin/proteasome-dependent protein degradation by the gly-ala repeated domain of the Epstein barr virus nuclear antigen 1. *Proc Nat Acad Sci*. 1997, 94 : 720-22.
- Lu MG, Rui CH, Jian GL, Fan XL, Gao XW. Selection and heritability of resistance to *Bacillus thuringiensis* subsp *kurstaki* and transgenic cotton in *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera : Noctuidæ). *Pest manag Sci*. 2004, 60 : 887-93.
- Luckey TD. *Hormesis with ion ionizing radiations*.1990, CRC Press, Boca Raton Publisher.
- Matzinger P. An innate sense of danger. *Immunology*. 1998, 10 :399-415.
- Matzinger P. The danger model, a renewed sense of self. *Science* . 2002, 296 :301-5.
- Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family. *Ann Rev Immunol*. 1994, 12 : 991-1045
- Melnik J, Argon Y. Molecular chaperones and the biosynthesis of antigen receptors. *Imm Today*. 1995, 16 : 243-9.
- Metalnikoff S. Immunité naturelle ou acquise des chenilles de *Galleria mellonella*, *C.R.Soc.Biol*. 1920, 83 : 278-280.
- Mitra K, Kundu SN, Khuda Bukhsh AR. Efficacy of a potentized drug (*Arsenicum album* 30) in reducing cytotoxic effects produced by arsenite trioxide in mice : II. On alterations in body weight, tissue weight and total protein. *Complement Ther Med*. 1999, 7 : 24-34.
- Morgan BP, Daha M, Meri S, Nicholson-Weller A. Into the third century of complement research. *Imm Today*, 2000, 21 : 603-5.
- Neafsey PJ. Longevity Hormesis : a review. *Mech Ageing Develop*. 1990, 51 : 1-31.
- Noga EJ, Silphaduang U. Piscidins, a novel family of peptide antibiotics from fish. *Drug News Perspect*. 2003, 16 : 87-92.
- O'Neill L. Toll-like receptors and danger hypothesis. *Trends Immunol*. 2001, 22 :421.
- Onstad DW, Guse CA, Porter P, Buschman LL, Higgins RA, Sloderbeck PE et al. Modeling the development of resistance by stalk-borng lepidopteran insects (Crambidæ) in areas with Transgenic corn and frequent insecticid use. *J Econ Entomol*. 2002, 95 : 1033-1043.
- Paglia I, Carrieri L, Oliaro E, Bergerone S, Mangiardi L, Trevi GP. A case of pulmonary thromboembolism after interruption of treatment with unfractionated heparin. *Minerva Cardioangiol*. 2002, 50 : 379-82.
- Pelt J.M., Les solidarités dans la nature, *Bulletin de l'Ordre*, 342: 17-23, 1994.

- Porcelli SA, Segelke BW, Sugita M, Wilson IA, Brenner MB. The CD7 family of lipid antigen-presenting molecules. *Imm.Today*. 1998, 19: 362-368.
- Prusiner S. Folding and design. 1995,1 : 13-19.
- Rattan SI. Mechanisms of hormesis through mild heat stress on human cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2004, 1019 : 554-8.
- Ravetch JV, Margulies DH, New tricks for old molecules. *Nature*. 1994, 372: 323-324.
- Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*. 1962 ; 18 : 571-573.
- Schultz H. Ueber die theorie der arzneimittelwirkung. *Virchows Archiv*. 1877, 108 :423-434.
- Schultz H. Ueber hefefigfte. *Pfluerger Arch Physiol*. 1888, 42 :517-541.
- Seow HF. Pathogen interactions with cytokines and host defence : an overview. *Vet Immunol Immunopathol*. 1998, 15 : 139-48.
- Shapiro R., in Chauvin R., *Le Darwinisme ou la fin d'un mythe*, Le Rocher Publisher, Paris, 287-288, 1997.
- Singh-Jasuja H, Hilf N, Arnold-Schild D, Schild H. The role of heat shock proteins and their receptors in the activation of the immune system. *Biol Chem*. 2001, 382 : 629-36.
- Smith LC, Davidson EH. The echinoid immune system and the phylogenetic occurrence of immune mechanisms in deuterosomes . *Imm Today*. 1992, 13 : 356-61.
- Southam CM, Erlich J . Effects of extracts of wertern red cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in cultures. *Phytopathology*. 1945, 33 : 517-24.
- Sreedhar AS, Csermely P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis : new strategies in tumor therapy, a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2004, 101 : 227-57.
- Stanley SI Jr, Reed SI. Microbes and microbial toxins : paradigms for microbial-mucosal interactions. VI : *Entamoeba histolytica*, parasite-host interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* . 2001, 280 : G1049-54.
- Stebbing ARD, Norton JP, Brinsley MD. Dynamics of control in a marine yeast subjected to perturbation. *J Gen Microbiol* . 1984, 130 :1799-1808.
- Stebbing ARD. Hormesis. Stimulation of colony of *Campanularia flexuosa* (hydrozoa) by copper, cadmium and other toxicants. *Aqua Toxicol*. 1981, 1 : 227 –38.
- Straub RH, Werterman J, Scholmerich J, Falk W. Dialogue between the CNS and immune system in lymphoide organs. *Imm Today*. 1998, 19 : 409-13.
- Sugiarto H, Yu PL. Avian antimicrobial peptides : the defense role of beta-defensins. *Biochem Biophys Res Commun* . 2004, 323 :721-7.
- Tincu JA, Taylor SW. Antimicrobial peptides from marine invertebrates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004, 48 :3645-54.
- Van Wijk R, Welters M, Souren JA, Ovelgonne H, Wiegant FA. Serum-stimulated cell cycles progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite. *J Cell Physiol*. 1994, 155 : 265-72.
- Van den Bosche H, Marichak P., Odds F., Molecular mechanisms of drug resistance in fungi, *Trends in Microbiology*, 2: 393-400, 1994.
- Voinnet O et al. *Cell*. 2000, 103 : 157.

Wagner H, Kreher B, Jurcic K. In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico- and femtomole quantities of cytostatic agents. *Arzneim Forsch Drug Res.* 1988, 38 : 273-75.

Wang MB, Metzlauff M. RNA silencing and antiviral defense in plants. *Curr Opin Plant Biol.* 2005, 8 : 216-22.

Xu X, Yu L, Wu Y. Disruption of a catherin gene associated with resistance to Cry1Ac{delta}-endotoxin of bacillus thuringiensis in *Helicoverpa armigera*. *Appl Environ Microbiol.* 2005, 71 : 948-54.

Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . A role for Bursa Fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. *J.Pineal Res.*1996 a, 21: 35-43.

Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, , Baylé JD, Bastide M . « Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly tern. *J. Immunopathol. Pharmacol.* 1996 b, 9: 43-51.

Youbicier-Simo BJ, F.Boudard., M.Mekaouche, M.Bastide., J.D.Baylé. « Effects of embryonic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adrenocorticotropic and immune response of chickens ». *Int.J.Immunotherap.* 1993, 9: 169-180.

Zambrano-Vila S, Rosales-Borjas D, Carrero JC, Ortiz-Ortiz L. How protozoan parasites evade the immune response. *Trends Parasitol.* 2002 , 18 : 272-8.

Zhao JZ, Cao J, Collins HL, Bates SL, Roush RT, Earle ED et al. Concurrent use of transgenic plants expressing a single and two *Bacillus thuringiensis* genes speeds insect adaptation to pyramided plants. *Proc Nat Acad Sci.* 2005, 102 : 8426-30.

171 - THE INFORMATION THEORY BY CORPOREAL SIGNIFIERS APPLIED TO EXPERIMENTAL RESEARCH IN UNCONVENTIONAL MEDICINES

The Body Information by Corporeal Signifiers was proposed by A.Lagache (1) and applied to the succeeded high dilution research and homeopathy (2, 3, 4)

1- General concept

There are different levels of communication in the living organisms.

1-1- Communication between objects

Each communication involves only two elements in a dual system: the molecular one using the concept of interaction « molecule-receptor » with all the known consequences such as second messengers effects etc...leading to metabolic effects, cybernetic regulation etc.. It also includes direct radiation effects (gamma rays, X rays etc...) modifying DNA for instance.

1-2- Communication in the mental world

It is only «exchange of information ». It is necessary to define what is "information". As an example, we will speak about information for psyche:

-It exists only after reception by a *receiver* able to interpret it if it makes *sense* for him: information becomes a " *signifier*".

-In this area, symbolical language is the main channel.

1-3- *Information of the living body*

According to the Corporeal Signifier Theory (4, 5 ,6) it is proposed that the information may exist (corporeal information) in a living body. Living organisms are highly organized structures and their way of "lasting through changing" always are ways of exchanging with

environment. These exchanges are not only exchanges of material things but also exchanges of signals, images, signs and eventually languages. But – since a long familiarity with symbolic language leads us to confound information with words – we must go back to the question : but what is exactly a piece of information ? It is not a thing, it is a structure of relationships. And we cannot identify a piece of information except *a posteriori*, when the very event of informing has taken place.

It is a *ternary system* of three interdependent elements. If one disappears, there is no more information. The three independent but related elements are: *matrix of information* (for instance , thought of the writer); *mediation of information* (paper, ink and letters to build the words); *receiver of information* (who is able to receive and treat information if it makes sense for him).

This means that the general form of the ternary system which defines a piece of information is applied to the corporeal information such as:

- Matrix of information that is the molecular object (strains in homeopathic model),
- Mediation that allows the transmission to the receiver (succussed high dilutions as an example),
- Receiver (the body able to receive and to interpret the homeopathic remedy).

As said other philosophers (7, 8), the "intelligent" body is not only a machine; it works as a whole; it is able to communicate with environment; it is able to choose the appropriate defence tools to survive; it is not only an object. This may concern all the living organisms since bacteria to mammals according to different levels of informative organization.

Nevertheless, communication of organisms doesn't work like a psychological one would do: no symbolism, no abstraction, no language. The pattern of communication is a genuine one, it uses concrete means by analogical ways and has its own rules. Defining these ones, we will be able to read differently the experimental results. More than that, we will be able to imagine experimental models according to this theory; the results will valid or invalid the theory.

2-The rules of exchanges of information

2-1 - Comparison of the two kinds of exchanges:

Exchange of objects:

One loses, other wins
Constant sum

Constant effect

No vector

*(example: I have a knife.
I give it to you; I loose it; the
sum is constant)*

Exchange of information

No loss, enrichment

The perception of the receiver may induce an opposite effect

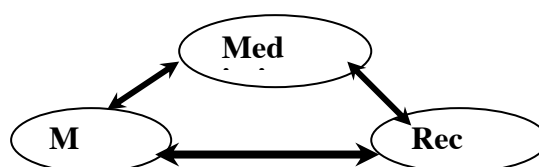
Transmitted always by a vector (mediation)

Interpreted by the receiver (sense).

(example: I give a lecture; I give my information; I don't loose it; on the contrary, there is an enrichment for the speaker and the audience; the sum is not constant. . The mediation is necessary as voice or slides, words, etc..). When the audience does not understand, it may be a wrong interpretation with no effect or a wrong effect or an opposite effect.

When we apply this kind of communication to the living organism

As we said, 3 relationships must be considered between : matrix, mediation, receiver.



When we apply this kind of communication to the living organism, "information" is there a way of naming the actual effect of receipt by the organism : as mind modifies himself when receiving a message and by the mere fact of receiving it, so an organism is able to modify itself by means of receiving some fitting signifier. The mere fact of modifying itself is the very fact of receiving the message, or reacting to the signifier.

2-2- Relations between the three elements (2,3,4)

2-2-1- Matrix of information / receiver:

This one is fundamental. The substance considered as the matrix of information must have a significance for the receiver.

It may concern products chosen according to the similia principle of homeopathy (similitude of symptoms expressed by a healthy subject receiving the substance-remedy and the symptoms of the patient who will be cured by the same remedy).

It may concern products chosen in the isopathic model (identity between the etiological substance and the remedy). A substance that is lethal or toxic when administered in high concentration may have no meaning for the receiver after dilution and succussion except in the isopathic model : the succussed dilutions are recognized and help the organism to find the solution to eliminate danger. Tested directly in an organism after dilution and succussion out of the isopathic concept, it will show an effect only when a resonance occurs with a specific part of the metabolism (rather difficult to anticipate).

It may concern products that belong to the organism such as biological endogenous products: the relationship is evident and such experimental models are the most successful. The organism recognizes information on its own component. In this case, it depends on the circumstances whether the signifier would be read as a piece of information or as, on a first level, a simple addition of the original substance, and that often makes this communication rather ambiguous.

In the experimental models, few are chosen according to the similia principle of homeopathy based on individual symptoms (except the veterinary models). Some are thinking that symptoms are the same as metabolic variations: the modifications of these parameters are independent of the symptoms and are in the world of the molecules (world of objects). It means that all the models based on metabolic variations need treatments by very low dilutions containing millions of molecules and are mainly a demonstration of cybernetic regulation more than homeopathic effect.

So, it is easier to use more simple informative systems: the main experiments have been done either using isopathic models or endo-isopathic models. In this two cases, the treatment of information is very simple because it is only an *identity* relationship.

2-2-2- Matrix of information / mediation:

This concerns the choice of the technical preparation of the "homeopathic dilutions". It concerns the succussion process and the choice of the dilution tested. It concerns also the choice of the controls (succussed or unsuccussed). The role of the mediation (whatever the physical explanation) concerns the succussed solvent. The succussion induces changes into the solvent (showed by NMR, thermoluminescence, microcalorimetry, discharge in gas, etc.). At this level, many theories or hypothesis can be introduced (e-crystals, clathrates, aggregates, electromagnetic mediation seen by the printing effect of succussed high dilution in electromagnetic devices etc.). These hypothesis *concern only the mediation*; the effect in the body requires to be interpreted in its biological or clinical effect, and it is a non-molecular one, quite different from the classical pharmacology.

2-2-3- Matrix / Mediation / receiver

This concerns the interpretation by the receiver.

The effect on an organism is summarized by only 3 possibilities (compared to the control):

- No effect
- A "physiological" effect (according to the starting hypothesis i.e increase of growth.)
- An "opposite" effect to the previous one (according to the starting hypothesis i.e decrease of growth..)

•No effect: no meaning for the receiver; no correspondence; no resonance; *due to the choice of the matrix or the choice of the dilution.* Or a wrong "control" .s

•Physiological effect': all is wonderful! The model allows an interpretation of the "corporeal" information received by cells, or plants or organs, or animals.

Similia principles examples: Betti & al. (9) Tobacco/MTV model: *Arsenicum album* is chosen according to the similia principle with good results; Lazzarato (10) choosing aminobutyric acid has no effect (why? is it the synthetic nature of the matrix or the used potency or a bad interpretation of the symptoms ??). Bonamin reports a beneficial effect in a similia principle models between itches after chronic exposition to heat in rats treated by *Dolichos pruriens* at various potencies ...etc....and many others.

Isotherapeutic examples : Betti & al.(11), Brizzi & al. (12) have successful effects of *Arsenicum album* post intoxication by the same; Bonamin reports a decrease of dexamethasone effect on peritoneal leucocytes after dexamethasone 15 C treatment; etc....and many others.

• Opposite effect (opposite to the therapeutic effect or physiological effect or in reproduced experimentation): the body gives a wrong interpretation due to : too strong information (dilution/interpretation); weakness of the receiver; slight difference in experimental conditions changing the equilibrium of the receiver (ex: season); difference in the physiological state of the receiver (age, feeding, sometimes very small differences in some parameters that have no incidence in the classical molecular models); etc...

Examples of opposite effects: Reilly (13) and Aabel (14) results in pollen treatment with a change in external condition; *Arsenicum album* in plants (11,12, 15, 16) maybe due to difference in the seeds and so on. An increase of Erlich tumor by dexamethasone 15 C treatment instead of a decrease has been observed (23).

In endo-isotherapeutic model, opposite effect according to the season (17,18) (survival/death); opposite effect (to the physiologic effect) in endogenous matrix systems (models of Endler 1994a, 1994b, with thyroxin and frogs) is explained by an "excess" of information with Thyroxin 30D that is an addition to the normal thyroxin signal (too much information gives opposite effect) etc.. (19, 20) .Opposite effect by wrong interpretation due to a small change in isotherapeutic models between the high diluted product and the toxic one (21) etc....and many others.

It seems normal that opposite effect can sometimes take place in a rather basic kind of communication. In symbolical language, we suppress ambiguity by means of criticizing, joking, correcting, that is by using a second level of language which makes a feed-back on the first one. Nothing like that in this case: there is only one level of interpreting, and the skill of organism is limited to the reading "at the first degree", like a humourless listener. There is only an "all or nothing" situation : or it is read, or it's not. In the case it is, whether it is taken as a redundancy about already present elements or taken as a piece of information about the state of organism : it depends on the choice of a fitting signifier as much as on the circumstances of the receiver.

Other specific effects of the succussed high dilutions:

Suppression of molecular effect (22) of dexamethasone by dexamethasone 15CH in an isotherapy model; it proves that the effect of information is instantaneous (as shown in mind, only the time to understand) ; information is more powerful than objects (molecule). It suggests that organization and webs of relationship in organisms are more important than objects and determine the use of objects themselves, at least to a certain extend and in physiological conditions.

Solvent effect: the succussed diluted solvent may have a beneficial or adverse effect in some models (11, 12, 17,18).

These indications should help the researchers involved in applying this theory to analyze the high dilution experimental results as shown in some examples.

The validation of a theory goes through its verification by experimental results. No theory is available without these proofs.

References :

- 1-Lagache A, Echos du sensible, Alpha Bleue Publisher, Paris, 1988.
- 2-Bastide M, Lagache A., The paradigm of Signifiers, Alpha Bleue Publishers, Paris, 1992.
- 3-Bastide M, Lagache A., Lemaire-Misonne C., "Le paradigme des signifiants: schème d'information applicable à l'Immunologie et à l'Homéopathie", *Revue Intern. Systémique*, 9, pp 237-249, 1995.
- 4-Bastide M., Lagache A. A communication process: a new paradigm applied to high-dilution effects on the living body. *Altern Ther Health Med.* 1997 Jul;3(4):35-9.
- 5-Lagache A, « What is Information ? »in *Signal and Images*, Bastide M ed., Dordrecht Kluwer Academic Publisher, ISBN 0-7923-5051-0, 279-293, 1997a.
- 6-Lagache A, "Notes on the conceptual basis of Science", in *Signal and Images*, M.Bastide Ed, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, ISBN 0-7923-5051-0, 269-279, 1997b.
- 7-Canguilhem G., Le Normal et le Pathologique, PUF Publisher, Paris, 1979.
- 8-Merleau-Ponty M, Phénoménologie de la perception, Gallimard Publisher, Paris, 1945.
- 9- Betti L., Lazzarato L., Trebbi G., Brizzi M., Calzoni G.L., Borghini F., Nani D., 2003. Effects of homeopathic arsenic on tobacco plant resistance to TMV: theoretical suggestions about system variability, based on a large experimental dataset. *Homeopathy* 92: 195-202
- 10- Lazzarato L., 2003. Resistenza sistemica acquisita e reazione di ipersensibilità: effetti di composti organici ed inorganici nell'interazione Tabacco/Virus del mosaico del tabacco, PhD dissertation
- 11- Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Effect of high dilutions of Arsenicum album on wheat seedlings from seeds poisoned with the same substance, *Br Hom J*, 86 : 86-89, 1997.
- 12- Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Betti L, « Statistical analysis of the effect of high dilutions of arsenic in a large dataset from a wheat germination model », *Br Hom J*, 89 :63-67, 2000.
- 13- Reilly D.T., Taylor M.A., Mc Sharry C., Aitchison T., « Is homeopathy a placebo response ? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hayfever as model », *The Lancet*, 881-886, 1986.
- 14-Aabel S., « No beneficial effects of isopathic prophylactic treatment for birch pollen allergy during a low-pollen season : a double blind, placebo-controlled clinical trial of homeopathic *Betula* 30C », *Brit.Hom.J.*, 89 : 169-173, 2001.
- 15-Brizzi M, Lazzarato L., Nani D, Borghini F., Peruzzi M, Betti L. A bio-statistical insight into the As₂O₃ ultra high dilution effects on rate and variability of wheat seedling growth. *Forschende Komplementärmedizin*, submitted;

- 16-Binder M., Baumgartner S., Thurneysen A. The effect of a 45x potency of Arsenicum album on wheat seedling growth – a reproduction trial. Forschende Komplementärmedizin, submitted)
- 17- Guennoun M. « Impact des rayonnements ionisants sur le système immunitaire et effet radioprotecteur d'une préparation à base de bursine, thymuline et interleukine 3 chez la souris BALB/c. » *Thèse Doctorat Reproduction et Développement*, Université Montpellier I, , France, 2000.
- 18-Guennoun M., Boudard F., Cabaner C., Robbe Y., Dubois J.B., Bastide M., « Radioprotective effect of immunomediators in total body irradiated BALB/c mice according to the season » *Chronobiology Internat.*, 14, Suppl 1, 119,1997.
- 19-Endler P.C, Pongratz W., Kastberger G., Wiegant F.A.C., Schulte J., "The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs", *J.Vet.Hum.Tox.*, 36 : 56-59, 1994a.
- 20-Endler P.C., Pongratz W., van Wijk R., Wiegant F.A.C., Waltl K., Gehrler M., Hilgers H. "A zoological example on ultra high dilution research". In: Endler P.C., Schulte J. (Hrsg.). *Ultra High Dilution: Physiology and Physics*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1994b.
- 21- Delbancut A, "Contribution à l'étude des effets de hautes dilutions de métaux vis-à-vis de la cytotoxicité du Cadmium sur des cultures de cellules tubulaires rénales", Thèse Université Bordeaux II, France, Juillet 1994.
- 22- Bonamin L.V., Nina A.L., Caviglia F., Martinho K., « Very low dilutions of dexamethasone inhibit their own pharmacological effect in vivo », *Br.Hom.J.*,90 :198-203, 2001.
- 23- Martinho KS, Bonamin LV. Influência da Sazonalidade sobre os efeitos da dexametasona em altas concentrações e em diluições ultra-moleculares (UHD) no desenvolvimento do tumor de Ehrlich. Anais do 3º Congresso de Iniciação Científica da UNISA. São Paulo: Editora UNISA, 2000, p.197.

176 - ANALYSE CRITIQUE DES HYPOTHESES EXPLICATIVES DE L'HOMÉOPATHIE

L'homéopathie occupe une place particulière dans les médecines non conventionnelles. Elle a fait l'objet du plus grand nombre d'articles scientifiques et cliniques et pourtant, une réticence profonde du monde scientifique et médical la fait considérer comme une thérapeutique peu crédible. Pourtant les articles mentionnant son activité et répertoriés par les bases de données sont de plus en plus nombreux : il faut alors incriminer un consensus intellectuel qui ne reconnaît en biologie que les effets moléculaires dans un contexte très mécaniste. La problématique de l'homéopathie résumée par ses trois principes : loi de similitude, globalité d'action , utilisation de médicaments sous forme diluée et dynamisée n'entre pas dans ce cadre de pensée. Ces médicaments sont utilisés sous une forme dépassant la limite de l'action pharmacologique classique, environ 10^{-7} qui est la dose physiologique d'un facteur de croissance jusqu'à l'absence totale théorique de molécule. Des erreurs d'interprétation entre similitude, isothérapie (traitement pas l'identique) se produisent souvent qui ajoutent encore à la confusion. Nous allons rappeler sur un exemple très simple et non ambigu ce qu'est la similitude homéopathique et d'autre part le traitement par l'identique (isothérapie). Il est classique en homéopathie de traiter l'éruption due au virus « varicelle-zona » agent à la fois de la varicelle et du zona) par Vaccinotoxinum dilué et dynamisé préparé à partir du virus de la Vaccine (qui confère *l'immunité antivariolique*). Or le virus Varicelle-zona est totalement différent des 2 virus Vaccine et Variole. Il n'existe entre eux aucun antigène commun ni aucune molécule commune. Le virus Varicelle-Zona ne peut pas donner une immunité antivariolique. L'action se fait par « similitude » entre

l'expression cutanée de la pathologie sous forme de papule qui devient pustule, commune à la varicelle et au zona d'une part et à la variole et vaccine d'autre part. Aucune immunité croisée n'existe entre varicelle-zona et vaccine. Par contre l'utilisation de la vaccine dans une variole serait de l'isothérapie (communauté d'antigènes).

Outre la confusion entre *similitude* (concernant les symptômes) et *isothérapie* (au sens littéral, relation de causalité mécanique « ce qui cause le mal guérit le mal »), les interprétations de l'effet de la « similitude » sont très diversifiées dans le monde homéopathique. Pourtant, la modification physique des solutions diluées et dynamisées est mise en évidence par les études déjà exposées dans ce congrès. Seront mentionnées successivement les différentes théories qui se veulent explicatives et une « grille de lecture » des observations expérimentales concernant l'effet des dilutions « homéopathiques.

-Théories construites d'après le phénomène d'action-réaction qui peut concerner l'isothérapie mais non la similitude, puisqu'elle suppose une identité moléculaire entre l'effet pathogénétique et l'effet curatif suscitant ainsi la régulation homéostasique. C'est ce que proposent Van Wijk d'une part et Teixeira d'autre part.

-Théorie basée sur la bioinformation électromagnétique (Rubik) : proposition d'unifier l'utilisation des champs électromagnétiques utilisés en biologie, l'acupuncture, l'homéopathie et autres médecines énergétiques. Le champ électromagnétique naturel pourrait intégrer l'information bioélectromagnétique régulatrice de l'homéodynamique.

-La théorie de l'« entanglement » (corrélations) homéopathique, extrêmement complexe, qui repose sur la théorie des « quanta faibles » (Walach, Milgrom, Hyland), suppose un effet « non local » de l'action de l'homéopathie (non contenue dans la dilution) mais une corrélation produisant une simultanéité (téléportation), la première entre le médicament et la substance d'origine (souche), et la seconde entre les symptômes du patient et ceux identifiés dans la pathogénésie.

-La théorie de la résonance de la mémoire systémique (Schwartz, Bell, Riley), qui propose un mécanisme biophysique qui serait plausible aussi bien pour les hautes dilutions que pour les interactions moléculaires ; elle fait intervenir une mémoire de l'énergie d'information capable de résonance, dans le cadre de la logique des systèmes.

Ces diverses théories seront discutées lors du congrès.

Enfin, nous avons proposé une hypothèse *interprétative* (paradigme des signifiants corporels) qui ne vise *pas à expliquer* la nature des phénomènes en termes biophysiques, mais seulement à construire une description cohérente des phénomènes expérimentaux et cliniques.

Nous supposons que « tout se passe comme si » le remède délivrait une information à un organisme possédant la capacité dynamique de le recevoir. Cette information n'est pas définie comme « bit » mais comme événement essentiellement ternaire impliquant un receveur apte (organisme), une source de sens en rapport de similitude (substance-souche), et une médiation (remède dilué et dynamisé) présentant cette substance non comme objet mais comme image de l'objet.

On peut alors décrire l'ensemble comme une communication analogique, similaire à ce que nous en connaissons dans d'autres domaines (communication non verbale) ; cependant l'action supposée ne requiert *aucun agent psychique*, l'expérience le montre.

Cela permet de comprendre les phénomènes expérimentaux et de discriminer entre différents niveaux (hormesis, isothérapie, similitude).

La seule présomption dont nous avons besoin est que la matière vivante organisée est susceptible de répondre à des événements que nous appelons « sens » car aucun autre mot ne le décrit mieux ; ce qui, somme toute, parmi beaucoup de théories présentées, fait de cette hypothèse la plus économique.

VI - INTERVIEWS ET EMISSIONS RADIOTELEVISEES

- 1 - L'Expansion, Jérôme Thorel, "Les écrans d'ordinateurs sont-ils sans risques?" : Mai 1996.
- 2 - Envoyé spécial, Olivier Galzy, "Les risques du portable " : 21 Octobre 1999, durée 30 minutes (enregistré à l'INA).
- 3 - Télévision suisse romande, émission "A bon entendeur", Daniel Stons, "la sécurité en matière d'usage des téléphones portables": Février 2000.
- 4 - Forum, Multithématiques, Brigitte Milhau, "Débat sur les ondes électromagnétiques", émission du 10 Octobre 2000.
- 5 - Hors série, France 3, Sophie le Gal, "Mauvaises ondes": 18 Mai 2011, durée 1h26 (visible sur "YouTube").