

Chapitre 4. Le début de la bataille « contre *Nature* »

L'homéopathie fait place aux « hautes dilutions »

Au début de l'année 1986, un manuscrit destiné à *Nature* est rédigé, puis il commence à circuler dans le laboratoire de l'Unité 200 à Clamart. Il porte sur l'inhibition de la dégranulation des basophiles par l'histamine à haute dilution et par les produits homéopathiques appelés *Apis mellifica* et *Poumon-Histamine*. Fin mai 1986, une première version de l'article est présentée à l'ensemble des chercheurs du laboratoire accompagnée d'un autre manuscrit dont le sujet est l'effet de la silice à hautes dilutions chez la souris.¹

Cette procédure est plutôt inhabituelle à l'Inserm U200. En général, en dehors des signataires, seuls ceux ayant une expertise sur le sujet relisent un manuscrit provenant d'une autre équipe de recherche. Un consentement de l'ensemble du laboratoire n'est jamais demandé pour chacun des articles soumis pour publication. Pour les articles sur les hautes dilutions, J. Benveniste fait une exception. Dans une note accompagnant les deux textes, il précise : « [...] il est, à mon sens, important qu'un consensus se fasse parmi les chercheurs du laboratoire autour de ces articles. »

L'unanimité est en effet loin d'être acquise au sein du laboratoire sur le bien-fondé d'entreprendre ce type de recherche. Son côté « casse-gueule » n'échappe à personne. Tant que les travaux restaient confidentiels, limités à une petite équipe du laboratoire, il n'y avait pas grand-chose à redire. Quelques sourires en coin ou une allusion sarcastique servaient de soupape pour évacuer le malaise que suscitait ce thème de recherche chez certains. C'était en quelque sorte la « danseuse » de J. Benveniste, une « curiosité » du laboratoire qui finirait bien par lasser. A partir du moment où l'affaire prend de l'ampleur, est largement rendue publique et que, de surcroît, J. Benveniste cherche l'adhésion de tout le laboratoire, la donne se trouve modifiée. Il faudra alors se justifier et affronter éventuellement les demandes d'explication et les questions teintées d'ironie des chercheurs extérieurs au laboratoire. Dans sa note J. Benveniste poursuit :

« Il est important que ces papiers soient du niveau habituel des articles sortant de l'unité. Cependant, il faut bien voir qu'ils ont une spécificité qui ne permet pas de leur appliquer strictement les critères de jugement habituels. Il ne faut en effet, étant donné le caractère massif et révolutionnaire des effets observés, pas trop se perdre dans les détails en faisant bien passer le message principal qui est l'existence d'un effet et en n'essayant pas, dans un premier temps, de tout expliquer. Il s'agit donc d'être, dans le cadre d'une grande qualité scientifique, le plus opérationnel possible pour ces

papiers. Par ailleurs, vous verrez que nous avons pris le parti délibéré de ne pas commencer ces articles en parlant d'homéopathie mais en amenant le concept comme résultat des expérimentations. C'est un peu hypocrite mais psychologiquement certainement plus efficace pour des scientifiques classiques. »²

Ayant lu le manuscrit portant sur la dégranulation des basophiles, un chercheur du laboratoire fait remarquer son côté « vaudou » (*sic*) du fait de la présence des produits homéopathiques *Apis mellifica* et *Poumon-histamine*. Il lui semble que l'article gagnerait en crédibilité si on se limitait à l'histamine à hautes dilutions. Il est vrai que *Apis mellifica* et *Poumon-histamine* sont obtenus par broyage, macération puis filtration d'abeilles entières ou de poumon de cobaye ayant eu un choc allergique. Mais, se limiter à présenter uniquement les résultats avec l'histamine hautement diluée diminue sensiblement le nombre et la diversité des expériences présentées. Néanmoins cette proposition est bien accueillie. Il est alors décidé de scinder l'article en deux : les résultats avec l'histamine à hautes dilutions seront adressés à *Nature*, tandis que les résultats avec les produits homéopathiques seront proposés à une autre revue.³

Il est à noter que cette démarche va s'intégrer dans un processus progressif de « purification » vis-à-vis de l'homéopathie. Tout au long de ce récit nous constaterons comment la confrontation avec les détracteurs, les experts, le journal *Nature*, la communauté scientifique dans son ensemble, modifiera petit à petit le programme initial qui était d'évaluer l'effet de produits homéopathiques, c'est à dire des produits prescrits par les médecins homéopathes. Ceci se produira d'autant plus facilement que J. Benveniste et l'ensemble du laboratoire partagent les mêmes « valeurs scientifiques ». B. Poitevin qui a introduit le thème de recherche de l'homéopathie au laboratoire est quant à lui une exception. Il navigue entre deux mondes culturellement très différents : le monde de l'homéopathie et celui de la recherche scientifique et médicale. Un premier glissement se produit donc avec le choix de ne parler que de l'histamine, d'éviter le mot « homéopathie » et d'axer la réflexion sur les « hautes dilutions ». Un deuxième glissement se produira plus tard lorsque, sous la pression de *Nature* qui demandera une reproduction des expériences dans d'autres laboratoires, le manuscrit ne portera plus sur l'histamine à hautes dilutions (qui, soit dit en passant, est néanmoins elle aussi un produit homéopathique commercialisé sous le nom d'« *Histaminum* »...) mais uniquement sur l'effet de l'anti-IgE à hautes dilutions.

Sans anticiper sur la suite de ce récit, il est important de savoir que J. Benveniste s'affranchira ensuite progressivement des hautes dilutions et deviendra le chantre d'une biologie « électromagnétique » puis « numérique ». Ce qui se construit sous nos yeux est donc le fruit de la confrontation des tenants

de l'homéopathie/hautes dilutions et de leurs contradicteurs. Souvent J. Benveniste devancera les critiques de ces derniers. En partie par tactique – comme on a pu le voir dans sa note interne ci-dessus – mais surtout parce qu'au fond il appartient au même monde qu'eux. Petit à petit, les « homéopathes » signataires de l'article de *Nature* auront des rapports de plus en plus distants avec l'Inserm U200, seront souvent critiques vis-à-vis des travaux de J. Benveniste et ne se reconnaîtront plus dans les travaux effectués.

« *Nous trouvons ces résultats difficiles à croire* »

L'article est donc adressé à *Nature* le 19 juin 1986 qui en accuse réception le 23. J. Benveniste y a joint le manuscrit sur l'effet de la silice à hautes dilutions chez la souris qui sera soumis parallèlement à un autre journal. Il est en effet fréquent d'informer – sous le sceau de la confidentialité – l'équipe éditoriale du journal auquel on soumet un manuscrit qu'un autre article est en cours de publication sur le même sujet. Anticipant les réactions des experts, J. Benveniste prend soin de préciser dans une lettre d'accompagnement que le caractère exceptionnel de ces résultats ne lui a pas échappé. Il propose d'ailleurs spontanément de les faire expertiser sur les lieux mêmes de leur production, c'est à dire au laboratoire :

« [...] Je souhaiterais vous proposer d'envoyer vos représentants afin de visiter le laboratoire et d'examiner nos cahiers de laboratoires. Il est également très facile d'organiser une démonstration des effets des ultra hautes dilutions qui pourrait être réalisée par quiconque est capable de compter des cellules au microscope. »⁴

On ne peut guère être plus accommodant et transparent. Le 18 août, *Nature* demande un peu de patience du fait de « quelques difficultés » avec les experts chargés de juger l'article. Le 11 septembre l'expertise parvient enfin à Clamart... avec une surprise. Les commentaires d'experts sont bien là mais... ils ne correspondent pas au bon article ! C'est certes difficile à croire mais c'est le manuscrit sur la silice à hautes dilutions qui a été expertisé par erreur ! Trois mois d'attente pour rien.

Le 16 septembre, le manuscrit est envoyé à nouveau à *Nature*, mais seul cette fois pour éviter toute confusion. J. Benveniste décide néanmoins de répondre aux questions des experts portant sur le manuscrit expertisé par erreur. Les experts de ce dernier manuscrit considèrent en effet d'emblée que n'ayant pas l'explication du phénomène qu'ils considèrent comme impossible, les expériences ne seront pas prises en compte et discutées. J. Benveniste estime que ces mêmes questions seront à nouveau posées pour l'article sur les

basophiles. Il adresse donc à *Nature* un texte où il répond point par point aux questions des experts.

Le 24 novembre, la réponse de *Nature* parvient au laboratoire. Elle est négative – comme c’est bien souvent le cas dans un premier temps pour les revues exigeantes – mais la lettre de Peter Newmark, un responsable éditorial de la revue, n’est pas complètement décourageante et laisse entrevoir une certaine ouverture vers l’avenir en faisant quelques propositions :

« J’ai bien peur, peut-être de façon inévitable, que les experts qui ont lu votre manuscrit ne soient extrêmement sceptiques vis-à-vis des résultats ; un seul a accepté de faire des commentaires par écrit que nous vous joignons. Nous trouvons également que ces résultats sont difficiles à croire, comme cela l’a été pour vous j’en suis sûr, et impossibles à comprendre. »⁵

Il propose ensuite quelques pistes : s’assurer que l’effet observé n’est pas simplement lié à une contamination d’un tube à l’autre lors des dilutions en série⁶ et faire une mesure des dilutions d’histamine au moins dans les premiers tubes⁷. Une troisième expérience est proposée – assez curieuse et un peu à côté du sujet – consistant à ajouter directement l’histamine en poudre dans l’eau pour obtenir la solution à tester plutôt que de préparer les dilutions en série. Plus intéressant, il propose de faire reproduire l’expérience dans d’autres laboratoires :

« Ma seconde suggestion est que vous convainquiez un autre laboratoire d’essayer de reproduire vos résultats *avant* publication. C’est une demande inhabituelle, mais je pense que les circonstances le méritent. »

C’est P. Newmark lui-même qui souligne « avant ». A cette époque, il paraît donc évident à *Nature* que la logique est de vérifier avant de publier... Les commentaires de l’expert qui a accepté de mettre par écrit son avis accompagnent la lettre. Le manuscrit est expédié en quinze lignes sur un mode ironique. Les résultats ne sont pas discutés puisque d’entrée de jeu ils sont considérés comme impossibles :

« [Les auteurs] affirment qu’ « une information a été transmise à des cellules isolées à partir d’une solution où aucune molécule ne pouvait être présente⁸ ». Invoquent-ils alors le paranormal (ou un autre phénomène inhabituel) pour expliquer leurs découvertes ?

Etant donné le caractère hautement folklorique de telles affirmations, il leur appartient de fournir des preuves

expérimentales beaucoup plus convaincantes pour justifier la publication de leurs découvertes dans *Nature* ! »

Le 13 janvier 1987, J. Benveniste annonce à P. Newmark que les expériences sont en cours de reproduction dans deux laboratoires « reconnus internationalement ». Il renouvelle également son invitation à venir au laboratoire pour constater le phénomène :

« Je serais heureux de vous inviter à visiter le laboratoire pendant une journée ou plus, à consulter nos cahiers de laboratoire et même, si vous le désirez, à participer à une véritable expérience. Ceci est tout à fait indépendant de la décision finale que l'équipe éditoriale que *Nature* prendra mais il est clair que concernant un sujet aussi controversé, il est important de voir les choses dans la vie réelle. Sinon, je pourrais vous montrer nos cahiers de laboratoire à ma prochaine venue à Londres. Désolé pour toute cette agitation. »⁹

Il répond également aux suggestions de P. Newmark dans sa dernière lettre en décrivant des expériences récemment réalisées. Ainsi, de l'histamine radioactive est diluée en série (de façon à suivre la décroissance de sa concentration). Les résultats montrent que le processus de dilution se produit comme on pouvait s'y attendre (tout au moins pour les premières dilutions puisqu'on atteint rapidement les limites de détection). Cette expérience n'apporte en fait pas grand-chose sur un plan scientifique. Mais J. Benveniste ne veut pas laisser à *Nature* la moindre possibilité d'affirmer qu'il n'a pas complètement répondu à certaines objections. Il explique ensuite patiemment à P. Newmark que sa proposition d'ajouter directement de l'histamine en poudre n'est guère réaliste, pour ne pas dire absurde :

« Toutefois, je dois dire que je ne comprends pas votre seconde suggestion qui est "d'ajouter le soluté" plutôt que [de diluer] en série. Si cela signifie réaliser la dilution finale en ajoutant directement les produits dans l'eau, je crains que ceci ne soit complètement irréalisable étant donnée la faible concentration des produits ou même leur complète absence. Quoi qu'il en soit, l'expérience ne sert à rien car il est nécessaire d'agiter pour que l'effet apparaisse. »

A l'appui de ses affirmations, il présente les résultats d'une expérience réalisée peu de temps auparavant qui montre que l'agitation de la solution entre chaque dilution est nécessaire (Figure 4.1). En effet, si on ne fait qu'une simple dilution en mélangeant la solution avec douceur, les hautes dilutions n'ont alors

pas d'effet sur les basophiles. Tout se passe donc comme si l'agitation était nécessaire pour permettre la « transmission de l'information ».

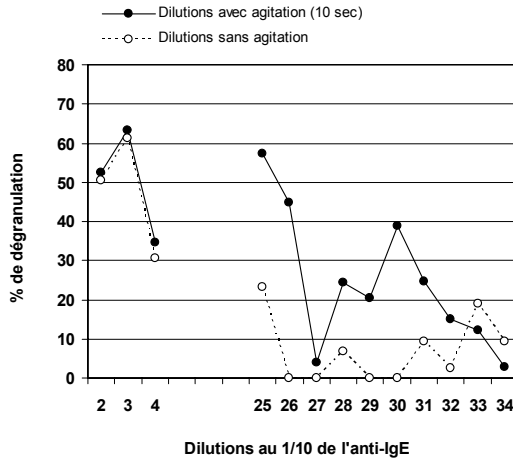


Figure 4.1. Cette expérience montre l'importance de l'agitation (ici 10 secondes sur un vortex de laboratoire) pour l'obtention de hautes dilutions actives. De façon attendue, on constate que le premier pic de dégranulation (dilution 1/10² à 1/10⁴ d'anti-IgE) est obtenu avec ou sans agitation de chaque dilution. En revanche, les hautes dilutions d'anti-IgE diluées sans agitation ne sont pas actives à hautes dilutions (1/10²⁵ à 1/10³⁴). Il faut qu'elles soient agitées entre chaque dilution pour qu'une activité dégranulante soit transmise tout au long du processus de dilution en série.

Dans sa lettre adressée à P. Newmark, J. Benveniste présente d'autres expériences qui illustrent les premiers pas d'une exploration des propriétés physico-chimiques des hautes dilutions. Dans ces expériences, de l'anti-IgE est dilué jusqu'à 1/10³³ de façon classique mis à part que les dilutions 1/10¹⁵ à 1/10²² sont réalisées avec du diméthylsulfoxyde puis les dilutions suivantes jusqu'à 1/10³³ sont réalisées à nouveau dans les conditions habituelles, c'est-à-dire en milieu aqueux (Figure 4.2). Les dilutions 1/10²⁶ à 1/10³³ sont ensuite testées sur les basophiles. Le but de ces expériences était d'étudier l'effet d'une « barrière » de diméthylsulfoxyde sur la « transmission de l'information biologique » au cours du processus de dilution. Le diméthylsulfoxyde est un liquide très utilisé dans les laboratoires car il dissout très efficacement de nombreux produits, beaucoup plus efficacement que l'eau ou d'autres solvants. Plusieurs séries de dilutions ont donc été réalisées avec des barrières de DMSO à différentes concentrations. Lorsque, l'eau est remplacée par du DMSO à 100 %, l'effet à hautes dilutions n'a plus lieu. En introduisant petit à petit de l'eau (à 10, 50 et 90 %), on retrouve progressivement l'effet dégranulant des hautes dilutions d'anti-IgE.

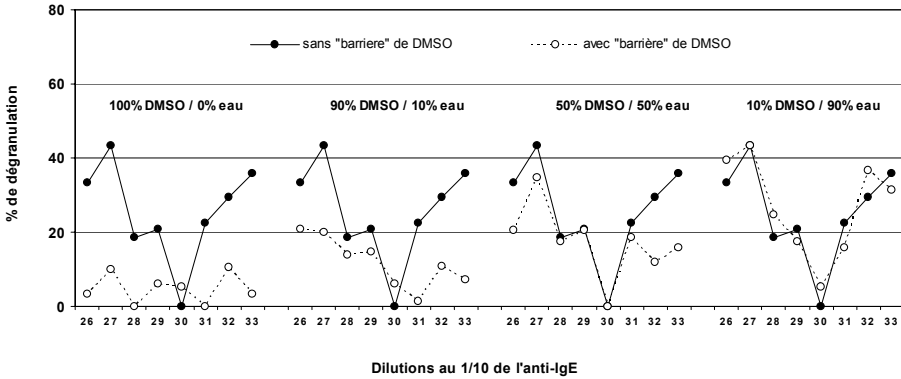


Figure 4.2. Pour ces expériences, les dilutions d'anti-IgE sont réalisées jusqu'à 1/10³³ mais une « barrière » est intercalée de 1/10¹⁵ à 1/10²² avec du diméthylsulfoxyde ; les dilutions suivantes jusqu'à 1/10³³ sont réalisées à nouveau dans le milieu de dilution habituel (milieu aqueux salin tamponné). Le but de ces expériences est de « contrôler » le passage de « l'information biologique » diffusée au cours des dilutions successives. On constate que la présence de l'eau est nécessaire pour que l'effet biologique soit observé.

P. Newmark ne commente pas ces expériences mais répond à J. Benveniste sur la reproduction des expériences par d'autres laboratoires :

« Je suis heureux d'apprendre que deux autres laboratoires vont essayer de reproduire vos expériences et j'attends les résultats avec intérêt. Je suis sûr que c'est le meilleur moyen de confirmer le phénomène plutôt qu'en inspectant vos cahiers de laboratoire ou en participant à une expérience (mais merci pour cette offre). »¹⁰

Comme on le voit, la sagesse prévaut à ce moment-là dans l'équipe éditoriale de *Nature*. P. Newmark exprime ici clairement son désir de ne pas sortir du rôle traditionnel des revues scientifiques.

Notes de fin de chapitre

¹ Dans les expériences décrites dans cet article, des souris buvaient une eau dans laquelle avait été ajoutée une solution préparée à partir de silice selon les conditions de la pharmacopée homéopathique. Il existe en effet un produit homéopathique qui est vendu en pharmacie sous le nom de *Silicea*. Ces expériences étaient réalisées à l'aveugle, l'expérimentateur ne connaissait pas la nature du traitement qu'il administrait aux souris. Après 25 jours de traitement, les souris avaient été sacrifiées et la capacité des macrophages péritonéaux à synthétiser un médiateur de l'inflammation (le paf-acéther) avait été mesurée. On constatait que la synthèse de paf-acéther était augmentée pour les souris qui avaient reçu *Silicea*. La comparaison était faite avec des souris qui avaient reçu une solution contrôle (trois types de contrôles différents avaient été réalisés au cours de 3 séries d'expériences successives). Ces expériences seront publiées en 1987 (Davenas E, Poitevin B, Benveniste J. Effect of mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur J Pharmacol* 1987 ; 135 : 313–9).

² J. Benveniste. Note interne du 20 mai 1986.

³ Ils seront publiés en 1988 (Poitevin B, Davenas E, Benveniste J. In vitro immunological degranulation of human basophils is modulated by lung histamine and *Apis mellifica*. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 25 : 439–44).

⁴ Lettre de J. Benveniste à *Nature* du 10 juin 1986.

⁵ Lettre de P. Newmark à J. Benveniste du 24 novembre 1986.

⁶ Inutile de dire que la « pointe » de pipette était changée entre chaque dilution. La seule contamination possible était la voie aérienne, par exemple par des aérosols. Bien que souvent évoqué pour expliquer les résultats à hautes dilutions, ce type de contamination ne permet pas toutefois d'atteindre la concentration minimale provoquant la réaction biologique (cf. Chapitre 15).

⁷ De façon à montrer que la décroissance était bien celle que l'on attend. Bien entendu, après 6–7 dilutions au 1/10, il n'existe plus de méthode suffisamment sensible pour mesurer l'histamine.

⁸ Souligné par l'expert dans son rapport.

⁹ Lettre de J. Benveniste à P. Newmark du 13 janvier 1987.

¹⁰ Lettre (sans date) de P. Newmark à J. Benveniste.

Portrait croisé n°4

Par Judith Mandelbaum-Schmid

« Quelqu'un qui a toujours eu un besoin inné de rester en marge »

[A son retour en France] il a commencé également à développer sa réputation maintenant bien établie de critique sans concession de la recherche française, montrant dans le même temps qu'il appréciait les feux de la rampe. Dans des déclarations flamboyantes et des interviews avec la presse, il se présentait alors comme étant l'unique découvreur du PAF (une prétention absurde) et l'un des rares chercheurs en biologie de tout le pays à avoir quelque imagination. Il dénigrait la recherche française comme stagnante, improductive et commandée par une oligarchie scientifique.

Durant les années 1970, à une époque où la politique de gauche n'était pas à la mode et où la droite contrôlait l'ensemble de la vie politique française, il reprit ses activités de militant socialiste. Il se rallia aux hommes politiques influents qui allaient former le gouvernement du leader socialiste François Mitterrand lorsqu'il accéderait au pouvoir en 1981. Aussitôt après l'élection de ce dernier, Benveniste fut nommé à un poste de conseiller d'état par Jean-Pierre Chevènement, alors ministre de la recherche. Il n'y fit qu'un bref séjour, retournant à l'INSERM peu de temps après sa nomination.

Benveniste dit qu'il a quitté le gouvernement pour retrouver sa vraie vocation – la recherche. Mais un haut responsable du ministère de la santé (qui a demandé l'anonymat) pense qu'il y a également d'autres raisons. "Benveniste est quelqu'un qui a toujours eu un besoin inné de rester en marge – même au parti socialiste. Il a la capacité et les contacts pour influencer la politique de recherche du gouvernement. Mais il a choisi de ne pas le faire – parce que, je pense, il aime par-dessus tout sa marginalité. Il avait besoin d'être à l'extérieur où il pouvait librement critiquer le gouvernement et, en même temps, se sentir l'âme d'un martyr." »

(MD avril 1990)¹.

¹ Dilutions of grandeur: is water anamnestic? MD; avril 1990

(MD est un magazine mensuel new-yorkais destiné aux médecins).