

Chapitre 22. Un coup de gomme à effacer sur la biologie numérique

« Une personne de notre laboratoire ne parvient pas à obtenir l'effet »

Avant de conter ce nouvel épisode étonnant, voyons tout d'abord brièvement comment la méthode de coagulation est améliorée quelques mois après le séjour de l'équipe de Clamart à Cambridge. En effet, jusque là, la coagulation est estimée visuellement pour quantifier l'avancement de la réaction. Cette façon de procéder a le mérite de la simplicité mais elle est relativement peu précise et on peut en outre lui reprocher une certaine subjectivité.

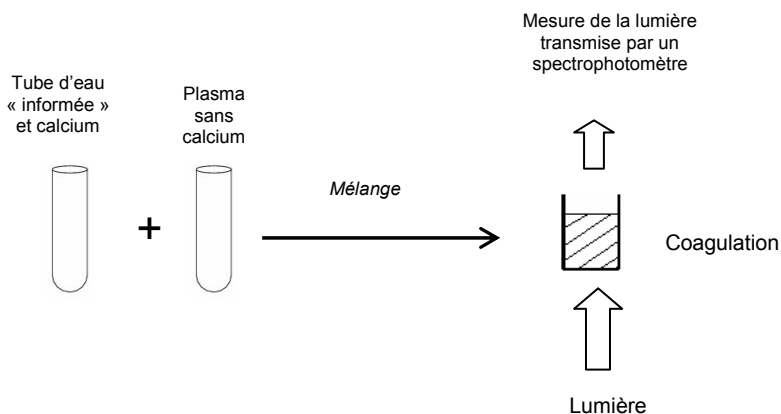


Figure 22.1. Principe de la coagulation plasmatique *in vitro* quantifiée par la mesure de la densité optique. L'eau ayant reçu l'information « anti-coagulant » (héparine) et contenant du calcium (qui déclenche la coagulation) est ajoutée à du plasma. La coagulation est évaluée en fonction de la quantité de lumière qui traverse l'échantillon : plus la coagulation est avancée et plus l'intensité de la lumière diminue. Un spectrophotomètre (longueur d'onde : 630 nm) mesure la densité optique toutes les 10 minutes.

Afin de mesurer plus précisément l'évolution de la coagulation, la technique est adaptée de façon à pouvoir être réalisée sur les « plaques 96 puits » bien connues des laboratoires de biologie. Il s'agit de plaques de plastique garnies de 12 rangs de 8 petites cupules où sont placés les réactifs ou les cellules que l'on souhaite étudier. L'intérêt pour la présente expérience est que la coagulation peut être suivie au cours du temps par lecture automatique (spectrophotomètre). La coagulation est évaluée par la mesure de la quantité de lumière qui traverse

la cupule : la lumière traverse d'autant moins le contenu de la cupule que la coagulation est avancée (Figure 22.1).

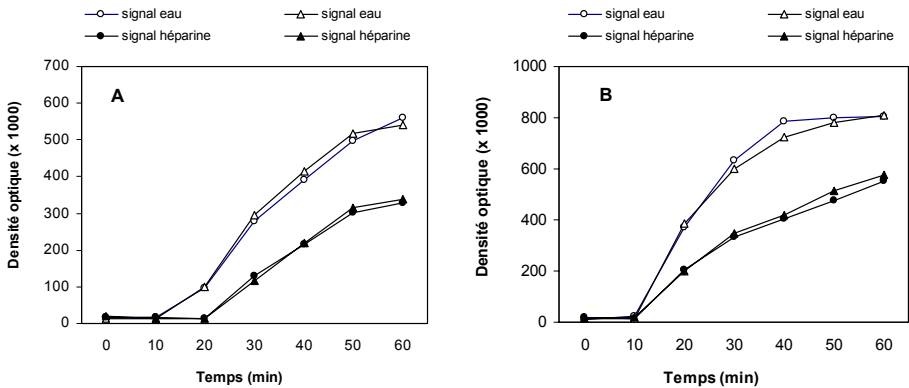


Figure 22.2. Exemples d'expérience de coagulation du plasma avec des signaux numériques. Ces deux expériences sont réalisées à l'aveugle, respectivement les 19 octobre (A) et 20 octobre 1999 (B). C'est l'ordinateur qui détermine de façon aléatoire l'ordre des deux enregistrements « actifs » (héparine « numérisée ») et des deux enregistrements « inactifs » (eau « numérisée »). L'ordre des enregistrements à l'aveugle est EHHE pour l'expérience A et EEHH pour l'expérience B (E = signal eau et H = signal héparine). Les échantillons d'eau « informée » sont ajoutés à du plasma de mouton en présence de calcium. La coagulation est suivie par une mesure toutes les 10 minutes pendant 1 heure. On notera la bonne répétabilité de l'expérience puisque les signaux de même nature donnent des valeurs très proches. Par ailleurs chacun des points expérimentaux est réalisé en double.

Ce système simple pourrait par conséquent servir de fer de lance pour répandre les principes de la « biologie numérique » en étant reproduit aisément dans de nombreux laboratoires de biologie. Sa répétabilité dans les mains de J. Aïssa est en effet très bonne (Figure 22.2).

De plus, une série de 15 d'expériences est réalisée en aveugle interne du 24 juin au 15 juillet 1999. En tout, 60 signaux sont transmis (35 « signaux eau » et 25 « signaux héparine »). A part, une « inversion », le succès est total. Devant ces résultats J. Benveniste cherche donc à convaincre des laboratoires « amis » de reproduire ces expériences avec le « signal numérique » de l'héparine ou à défaut avec des granules homéopathiques d'« *Heparinum* 30 CH ». La méthode est donc standardisée, des protocoles minutieux sont rédigés, du plasma congelé est

envoyé aux laboratoires qui n'en disposent pas, des visites de formation sont organisées pour expliquer et harmoniser les méthodes.

Mais, hélas, comme d'habitude lorsque l'horizon expérimental du laboratoire de Clamart paraît s'éclaircir, un effet « perturbateur » intervient. J. Benveniste constate en effet que lorsqu'un autre expérimentateur que J. Aïssa réalise l'expérience, les résultats sont moins réguliers et pas toujours conformes à ce que l'on « attend ». Ainsi avec Larbi Kahhak, un autre collaborateur de J. Benveniste, les résultats sont plus fréquemment « inversés ». Néanmoins, il existe généralement une différence nette entre les différents traitements, ce qui d'une certaine façon est un résultat puisque, au sein d'une expérience, tous les points expérimentaux identiques sont cohérents. Rien de bien nouveau avec ces « classiques » inversions.

Toutefois, une « bizarrerie » inédite est observée. En effet, une nouvelle collaboratrice de J. Benveniste, Soo K. Lim, travaille depuis quelque temps à mi-temps au laboratoire. Lorsqu'elle répète les expériences de J. Aïssa, elle n'observe aucun effet : il n'existe pas de différence entre les transmissions « actives » et les transmissions « inactives » sur la cinétique de coagulation. Ce n'est ni une « inversion » ni une technique défailante. Ce n'est pas non plus un effet transitoire car le phénomène s'installe avec sa brutale simplicité dans la routine du laboratoire. Selon la grille de lecture de l'équipe de Clamart, S. Lim « efface les signaux électromagnétiques ».

C'est d'autant plus étonnant et spectaculaire que l'expérience est un modèle de simplicité. Sans exagération aucune, l'expérience pourrait facilement être réalisée en travaux pratiques par des lycéens. Nul besoin d'une longue expérience des techniques de laboratoire ou d'une habileté manuelle particulière comme c'était le cas par exemple avec le système de Langendorff. Il suffit de mélanger le contenu de deux tubes et de prélever des échantillons avec une pipette.

On pourrait évidemment interpréter les faits d'une autre façon en considérant que c'est J. Aïssa qui est l'exception ou l'« anomalie » tandis que S. Lim est « normale », comme l'est un « contrôle » expérimental. Mais ce point de vue remet bien évidemment en cause la réalité de la « biologie numérique ». Un effet inhibiteur hypothétique (l'effacement) est invoqué pour expliquer l'absence d'un effet (le signal numérique) lui aussi hypothétique mais sur lequel repose toute la « biologie numérique ». La figure 22.3 présente une expérience réalisée au cours de cette période qui montre comment l'effet (ou plutôt l'absence d'effet...) se manifestait.

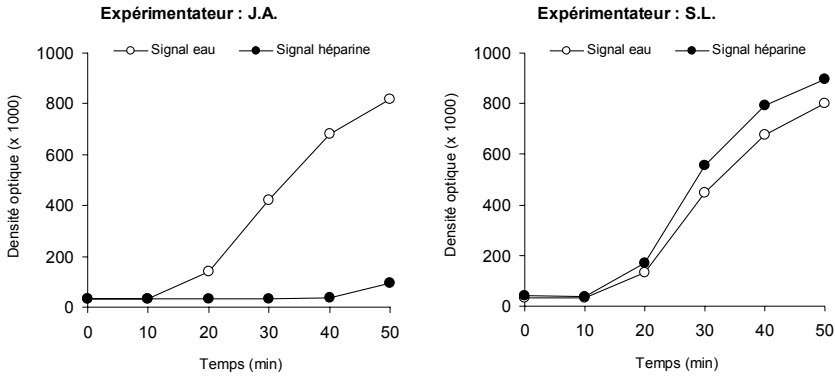


Figure 22.3. Exemple typique d'une absence d'effet avec une expérimentatrice (S.L.) alors qu'un effet particulièrement net est constaté avec un autre (J.A.) avec pourtant les mêmes réactifs (Expérience du 8 mars 2000). Pourtant l'expérience consiste simplement à mélanger de l'eau « informée » à du plasma, à déposer le mélange dans des puits à l'aide d'une pipette puis à suivre l'avancement de la coagulation à l'aide d'un spectrophotomètre. Cette discordance des résultats des deux expérimentateurs est constatée de façon quasi systématique pendant cette période. Elle est interprétée par J. Benveniste et son équipe comme un « effacement du signal » par S.L. Chaque valeur de densité optique sur les figures est la moyenne de deux points expérimentaux.

De plus, l'interprétation de ce phénomène comme un « effacement du signal » est renforcée par une série d'expériences réalisées de novembre 1999 au printemps 2000 où l'équipe tente de cerner les caractéristiques des propriétés « effaçantes » de la jeune femme. Ainsi, lorsque S. Lim réalise les mêmes expériences en parallèle avec J. Aïssa en utilisant les mêmes réactifs, il s'avère que l'étape cruciale a lieu lorsque le tube d'eau « informée » est manipulé par S. Lim (Figure 22.4). Par ailleurs, cet « effacement » de l'information contenue dans l'échantillon paraît pouvoir se faire à une certaine distance, sans qu'il y ait forcément besoin d'un contact direct. Par conséquent de nouvelles expériences sont élaborées pour évaluer quels matériaux sont capables de « protéger » contre cette influence et pour essayer de déterminer la nature physique de cette dernière. J. Benveniste et ses collaborateurs constatent que la protection des tubes d'eau par un manchon de fer doux ou de mumétal bloque l'influence de S. Lim. En revanche, une protection de plastique n'est pas suffisante et les échantillons mal protégés perdent leurs propriétés acquises au cours de la phase d'« imprégnation » (Figure 22.5).

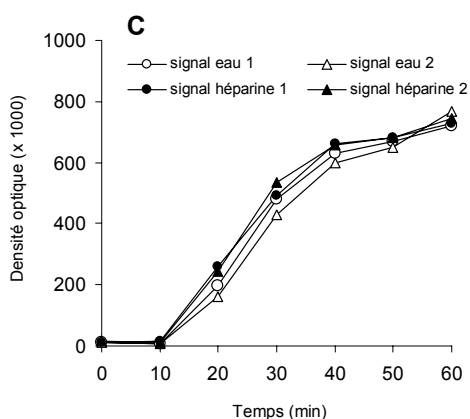
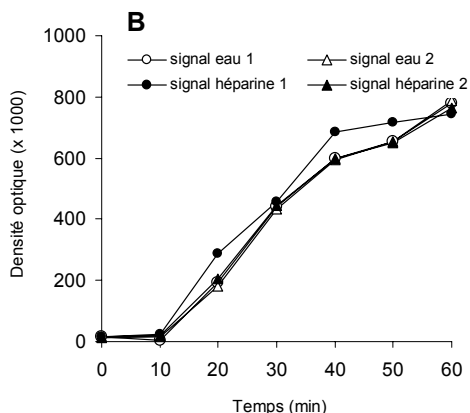
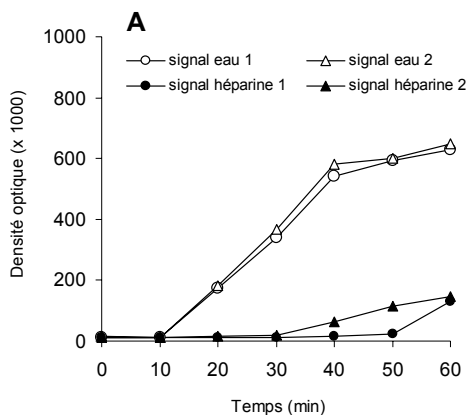


Figure 22.4. Mise en évidence de l'« effet effaceur » (expérience du 4 novembre 1999).

Ces 3 expériences sont réalisées successivement afin de préciser à quel moment de l'expérience a lieu l'effacement du « signal numérique ». Pour les 3 expériences, J.A. réalise la préparation du matériel ainsi que l'« imprégnation » de l'eau naïve par les signaux numériques (« signal héparine » pour 2 échantillons et « signal eau » en contrôle pour 2 échantillons).

A. Dans un premier temps, J.A. réalise l'opération de mélange/dépôt pour l'expérience A. Pendant ce temps, S.L. reste à distance.

B. Dans un deuxième temps, S.L. est autorisée à prendre les échantillons « informés » et à faire l'expérience B en réalisant à son tour le mélange/dépôt des échantillons.

C. Dans un troisième temps, J.A. prend les échantillons « informés » qui ont été touchés par S.L. et réalise le mélange/dépôt de l'expérience C.

On constate que lorsque le tube censé contenir le « signal héparine » a été touché par S.L. (expériences B et C), la courbe « signal héparine » est similaire à la courbe contrôle « eau informée ». La conclusion de cette expérience par l'équipe de J. Benveniste est que S.L. « efface l'information des échantillons imprégnés ».

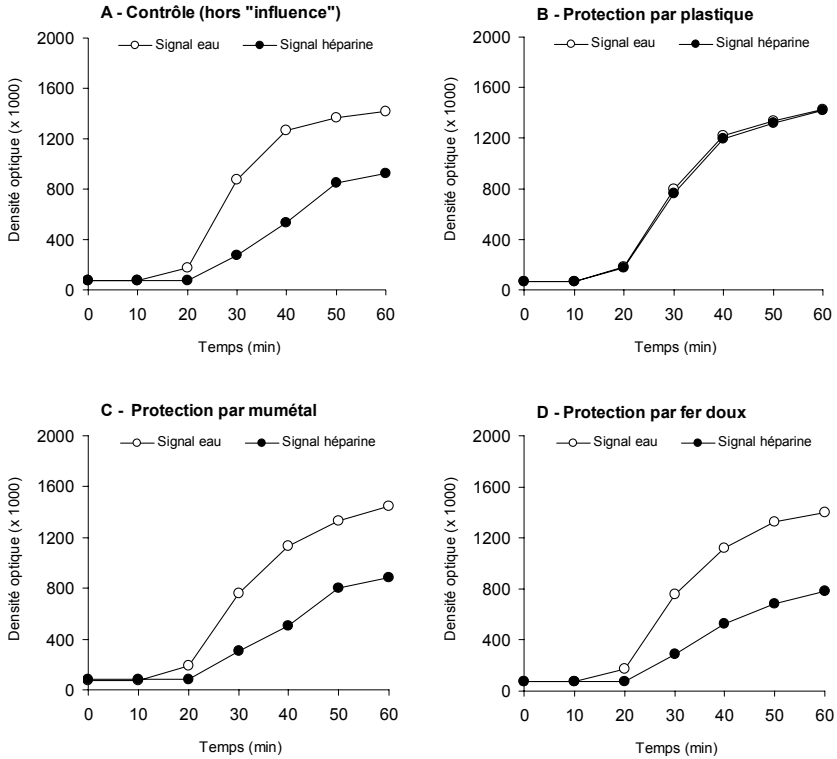


Figure 22.5. Evaluation des matériaux capables de protéger contre l'« effet effaceur » (expérience du 20 décembre 1999). Cette expérience est destinée à évaluer quels matériaux sont capables de bloquer l'« influence négative » de S. Lim sur les expériences de biologie numérique. Des tubes d'eau « informée » sont placés dans des étuis protecteurs de différents matériaux (plastique, mumétal, fer doux) tenus par S.L. Tout ce passe comme si le mumétal et le fer doux – au contraire du plastique – étaient capables de bloquer l'« influence négative » de S.L.

Des expériences antérieures avaient montré que les granules homéopathiques « *Heparinum 30 CH* » dissous dans l'eau avaient eu aussi un effet inhibiteur spécifique dans ce modèle *in vitro* de la coagulation. Aussi, des tubes de granules homéopathiques « *Heparinum 30 CH* » sont achetés dans une pharmacie et le « pouvoir effaceur » de S. Lim est également constaté ! C'est une découverte qui devrait intéresser les homéopathes et les fabricants de granules homéopathiques s'il s'avère que certains pharmaciens – et probablement certains patients – sont eux aussi « effaceurs » des granules...

Mais pour l'heure, les intérêts des industriels de l'homéopathie ne sont pas le souci de J. Benveniste. Son but principal est de confirmer les effets de la

biologie numérique et les dernières expériences destinées à cerner le problème de l'« effacement » des signaux lui ont fait perdre plusieurs mois. Pour une expérience qui s'avérait particulièrement simple à mettre en œuvre et par conséquent à faire reproduire par d'autres laboratoires c'est très irritant. Dans une lettre qu'il prévoit d'envoyer aux chercheurs souhaitant reproduire l'expérience, J. Benveniste, après avoir expliqué la méthode, reconnaît ce problème :

« A ce propos, je dois vous informer d'un fait important. Au cours des derniers six mois nous avons dû faire face à une difficulté : une personne de notre laboratoire ne parvenait pas à obtenir l'effet du signal héparine qui était néanmoins reproduit en routine et à l'aveugle par un autre expérimentateur. Une étude approfondie de ce phénomène a montré que cette personne effaçait jusqu'à un mètre le signal électromagnétique de l'eau. Cette influence est de nature électromagnétique puisqu'elle est bloquée par le mumétal, le fer, mais pas par le plastique ou l'aluminium. Le processus de coagulation en lui-même n'est pas perturbé. Nous avons repéré un expérimentateur semblable dans un laboratoire extérieur où 8 expériences sur 10 ont été positives, les 2 expériences négatives ayant été réalisées quand cette personne était présente dans le laboratoire. Nous n'avons pas trouvé d'autres « effaceurs de signal » parmi une douzaine de personnes, personnel de laboratoire ou visiteurs. [...] Ceci pour dire que si un tel phénomène se produisait dans l'un des laboratoires participants, un protocole a été mis au point pour le détecter. »

Un robot à Clamart

Face à cette « influence négative », J. Benveniste décide d'automatiser la méthode de façon à ce que l'opérateur ait le moins de contact possible avec le système expérimental. L'idéal serait que l'expérimentateur n'ait à appuyer que sur un bouton pour lancer l'expérience jusqu'à l'obtention des résultats. Une fois de plus, c'est pour éviter un obstacle inattendu que J. Benveniste doit faire un nouveau saut technologique destiné à s'affranchir d'un possible artefact ou d'un « effet bizarre ».

Fin mars 2000, J. Benveniste et D. Guillonnet se rendent au « Salon du laboratoire ». Le cahier des charges requiert de trouver un robot analyseur capable de distribuer les différents réactifs, d'« imprégner » les solutions par les signaux électromagnétiques et de faire les mesures de densité optique sans intervention humaine. Un robot analyseur est acquis peu de temps après et il est

installé début avril 2000. Progressivement, il est équipé pour permettre des expériences de « biologie numérique » et pour mesurer la coagulation. Un bras articulé prélève l'échantillon qui doit être « imprégné », le place dans la bobine électrique qui diffuse le signal actif ou inactif selon un ordre au hasard, ajoute le plasma et fait les mesures de densité optique à différents temps. Ce n'est qu'à la fin de l'expérience que l'opérateur prend connaissance des résultats enregistrés dans un fichier informatique (Figure 22.1).



Figure 22.1. Vue générale du robot analyseur destiné à réaliser automatiquement une expérience complète de transmission sans intervention humaine. La « transmission » du signal numérique est effectuée par le bras mobile du robot qui place le tube d'eau à « informer » dans une bobine électromagnétique. L'eau « imprégnée » est ensuite mélangée au plasma. La coagulation est alors quantifiée par la mesure de la densité optique à intervalles de temps réguliers par le spectrophotomètre visible à la gauche de l'appareil. Les résultats sont transmis à l'ordinateur visible en bordure et l'opérateur n'en prend connaissance qu'à la fin de l'expérience. Seule la mise en route de l'appareil et la mise en place des réactifs et consommables nécessitent une intervention humaine. Les différentes étapes effectuées par le robot sont décrites précisément dans la légende de la Figure 24.3 du chapitre 24 (*Photo Digibio*).

La mise au point est assez longue car il faut adapter le robot analyseur aux exigences de la biologie numérique mais au final c'est une réussite. Le bras du robot dans un ballet fascinant réalise les manipulations successives qui étaient dévolues à l'expérimentateur. Le rôle de ce dernier se limite à vérifier en début d'expérience si les consommables (tubes, embouts de pipettes à usage unique) et les différents produits biologiques nécessaires à l'expérience sont en quantités suffisantes et placés à l'endroit précis où le robot s'attend à les trouver. C'est donc un pas très important qui est fait puisque beaucoup des arguments antérieurs des « sceptiques » peuvent être balayés. En effet le rôle de l'expérimentateur est réduit à sa plus simple expression, les différents signaux

sont administrés à l'aveugle et il n'y a pas de contamination possible puisqu'il n'y a pas de manipulation d'anticoagulant à dose classique à l'intérieur du robot. L'expérimentateur se trouve littéralement réduit à celui de « presse-bouton ».

« Nous avons identifié en aveugle 104 signaux héparine de 104 signaux contrôles »

Dans la lettre d'information de Digibio de janvier 2001, J. Benveniste et D. Guillonnet peuvent alors récapituler les différentes étapes qui ont abouti à la mise au point du robot :

« Depuis deux ans, nous disposons d'une nouvelle méthode de détection des signaux biologiques enregistrés sur ordinateur. En bref, la coagulation du plasma est ralentie lorsqu'il est mélangé avec de l'eau pré-exposée au signal de l'anticoagulant héparine, signal enregistré à concentration moléculaire ou à haute dilution. Voici un résumé de l'expérience :

- 1) De l'eau contenant du calcium (Ca^{2+}) est exposée à un enregistrement numérique de l'héparine (ou de témoin qui est soit de l'héparine/protamine¹, soit de l'eau).
- 2) L'eau- Ca^{2+} , mélangée au plasma décalcifié est distribuée dans des microplaques à 96 puits.
- 3) La coagulation est mesurée avec un spectrophotomètre et exprimée en Densité Optique. »

Ils précisent que cet effet est également observé « avec une haute dilution de la molécule d'origine [...] ou avec des granules homéopathiques (*Heparinum* 30 CH) dissous dans de l'eau ». Le lien avec les hautes dilutions et l'homéopathie n'est donc pas perdu.

Ils poursuivent alors :

« Lors des premières expériences en janvier 1999, la coagulation était évaluée par un examen visuel des tubes. Depuis, nous avons modifié de nombreux points techniques afin d'améliorer reproductibilité et fiabilité. La méthode actuelle permet une mesure précise par spectrophotomètre. Ces expériences ont été réalisées des centaines de fois dans notre laboratoire, et reproduites avec succès 18 fois sur 20 dans un laboratoire de l'extérieur (6 expériences réussies sur 7 en aveugle). »

Mais, reconnaissent-ils pudiquement, ces tentatives de reproduction n'ont pas toujours été satisfaisantes du fait d'« effets indésirables du facteur humain » et ils expliquent comment ils sont parvenus à la mise au point d'un robot :

« Cependant, nos tentatives de reproduction dans quatre autres laboratoires ont donné des résultats mitigés. Nous avons alors compris la difficulté d' « exporter » une méthode biologique non conventionnelle. De plus, les variations interindividuelles des opérateurs ainsi que leur tendance à « améliorer » la technique pouvaient expliquer ces résultats erratiques. Nous avons donc décidé d'automatiser cette technique afin d'éliminer les effets indésirables du facteur humain. Le robot est fonctionnel dans notre laboratoire depuis le début d'octobre 2000. « Fonctionnel » veut dire que l'expérimentateur, après avoir décongelé et centrifugé le plasma décalcifié de mouton conservé à -20°C , le place dans les portoirs avec l'eau- Ca^{2+} à « informer » et des tubes vides. Une fois le programme démarré, les données s'affichent sur l'écran 90 minutes plus tard. L'opérateur n'intervient à nouveau qu'après trois expériences (comportant chacune quatre signaux) afin de remettre des tubes vides dans le portoir. Il fallut encore quelques semaines pour finaliser l'automate, construire des pièces supplémentaires et pour comprendre les conditions de reproductibilité des expériences. Depuis, nous obtenons des résultats positifs dans environ 90 % des expériences. A titre d'exemple, entre le 15 et le 24 novembre 2000, nous avons identifié en aveugle 104 signaux héparine de 104 signaux contrôles. Douze signaux héparine ont été sans effet, à cause de problèmes mécaniques de la machine et de plasmas non réactifs. »

Pour conclure, ils annoncent qu'un robot sera installé dans un autre laboratoire afin de reproduire ces résultats étonnants :

« Grâce à deux généreux donateurs, nous avons construit un deuxième robot, qui est installé dans un laboratoire extérieur dont les chercheurs vont réaliser des expériences dans les prochaines semaines. Une machine sera expédiée vers un laboratoire étranger, probablement en Grande-Bretagne ou aux Etats-Unis (aux deux si nous trouvons les fonds, environ \$40 000), afin d'y reproduire ces expériences de façon totalement indépendante. »

Un robot va-t-il fonctionner dans un laboratoire autre que celui de J. Benveniste ? Quels en seront les résultats ? A défaut de les expliquer, J. Benveniste et son équipe s'affranchiront-ils enfin des divers effets étranges qui perturbent les expériences ?

Notes de fin de chapitre

¹ La protamine est un inhibiteur de l'héparine (antidote). Par conséquent un mélange d'héparine et de protamine n'a pas d'effet sur la coagulation ; c'est le cas également de son « signal numérique ».