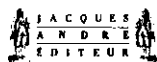


SANTÉ ET HUMANISME

TRADITIONS ET RECHERCHES NOUVELLES
PORTES OUVERTES SUR L'HOMÉOPATHIE

Séminaire tenu à Rome
sous la direction de Louis Rey

20-21 OCTOBRE 2009



© Jacques André éditeur — 2011
5 rue Bugeaud – F 69006 LYON
<http://www.jacques-andre-editeur.eu/>
ISBN 978-2-7570-0187-5
N° éditeur 1523

RECHERCHE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE DANS LE DOMAINE BIOLOGIQUE

PROFESSEUR PAOLO BELLAVITE –VÉRONE – ITALIE

PAOLO BELLAVITE,¹ SALVATORE CHIRUMBOLO,¹ PAOLO MAGNANI,¹ MARTA MARZOTTO,¹
RICCARDO ORTOLANI², ANTONIO VELLA², ANITA CONFORTI³

RÉSUMÉ

L'HOMÉOPATHIE est d'abord apparue sous la forme d'une discipline expérimentale, comme le confirme l'énorme quantité de données cliniques réunies sur plus de deux siècles. Cependant la tradition médicale de l'homéopathie a été séparée de celle de la science conventionnelle pendant longtemps. Aujourd'hui un processus osmotique entre les disciplines, auparavant perçues comme en conflit, est facilité car au cours des dernières décennies l'homéopathie a commencé à utiliser les méthodes des sciences médicales actuelles et un certain nombre d'études au niveau moléculaire, cellulaire et clinique sont disponibles. Une approche expérimentale peut permettre de tester, dans des conditions contrôlées, les principes essentiels de l'homéopathie comme la « similarité » de l'action d'une substance et le mécanisme d'action des solutions diluées et dynamisées (succussion). Une recherche dans

¹ *Département de Sciences Morphologiques et Biomédicales
(Section de Chimie et Microscopie Clinique),*

² *Département de Pathologie – Section d'Immunologie, Université de Vérone*

³ *Département de Médecine et de Santé Publique (Section de Pharmacologie Médicale),
Université de Vérone, Italie*

la littérature scientifique montre qu'il existe un certain nombre de modèles cellulaires et animaux en particulier dans des études *in vitro* réalisées sur des basophiles, des lymphocytes, des granulocytes et des fibroblastes. Les preuves les plus importantes sont apportées essentiellement dans les articles scientifiques, publiés par des laboratoires indépendants, qui décrivent un effet des ultra-hautes dilutions de l'histamine statistiquement significatif sur les basophiles humains. Chez les animaux expérimentaux, la plupart des résultats font état de l'immunostimulation par des doses d'antigènes extrêmement faibles, la régulation de processus inflammatoires aigus ou chroniques et des changements comportementaux (baisse des symptômes d'anxiété) induits par le traitement homéopathique. Les modèles utilisés par différents groupes de recherche sont hétérogènes et les médicaments testés, les dilutions et les résultats varient. La preuve qui découle des modèles animaux confirme la règle habituelle des similaires, selon laquelle des quantités de composants ultra-faibles, pathogènes à haute dose, peuvent paradoxalement avoir un effet protecteur ou curatif. Grâce à cette tradition ancienne et à une approche holistique, associées à ces progrès en science fondamentale et à la mise en œuvre d'études cliniques rigoureuses, l'homéopathie participe activement à l'intégration des aspects systémiques, humanistes et scientifiques de la médecine.

INTRODUCTION

Le principe essentiel de l'homéopathie, système de médecine scientifique unique, mis au point par Samuel Hahnemann (1755-1843), est celui des *similia* ou *simile* (similarité), qui signifie « Les semblables sont guéris par les semblables ». En d'autres termes, lorsqu'une substance est capable d'induire une série de symptômes dans un organisme vivant sain, de faibles doses de cette même substance peuvent guérir ces symptômes dans certaines circonstances (*similia similibus curentur*). La première hypothèse organique expliquant les fondements de l'homéopathie a été avancée par Hahnemann en 1796 : « Il faut imiter la nature qui, parfois, guérit une maladie chronique par la survenue d'une affection nouvelle et utiliser ensuite pour guérir une maladie, surtout chronique, un remède capable d'induire une autre maladie artificielle, la plus semblable possible à l'affection naturelle que l'on souhaite guérir. Le semblable par le semblable (*Similia similibus*) » [1]. Cette idée n'était pas totalement nouvelle, car on en trouve des traces dans l'histoire de la médecine [2]. Au moyen d'observations extrêmement précises, effectuées sans instruments sophistiqués, mais toujours valables aujourd'hui, l'école d'Hippocrate avait compris que de nombreux phénomènes relatifs à une maladie sont des tentatives pour la guérir et avait suggéré de les imiter : « Autre procédé : la maladie est produite par les semblables et par les semblables que l'on fait prendre, le patient revient de la maladie à la santé. Ainsi ce qui produit la strangurie qui n'est pas, enlève la strangurie qui est ; la toux, comme la strangurie, est causée et enlevée par les mêmes choses. Autre procédé : la fièvre née de la phlegmasie, tantôt est produite et supprimée par les mêmes choses, tantôt est supprimée par le contraire de ce qui l'a produite... S'il en était de même dans tous les cas, la chose serait étendue, et l'on traiterait

tantôt par les contraires suivant la nature et l'origine de la maladie, tantôt par les semblables suivant encore la nature et l'origine de la maladie » (Hippocrate — Œuvres complètes/Littré vol 6, p 335, Paris, 1839. Il est important de signaler qu'Hippocrate n'a pas adopté une position dogmatique ou idéologique mais a envisagé les deux approches (similarité et opposition) comme potentiellement utiles.

Hahnemann a interprété ce « traitement basé sur les similaires » comme le résultat d'un processus réactif que nous appellerions aujourd'hui homéostatique, ou mieux homéodynamique : « La plupart des remèdes ont plus d'une seule sorte d'action ; la première, une action directe initiale, qui se transforme progressivement en une deuxième (que j'appelle action indirecte secondaire). Cette dernière est généralement un état opposé au premier » [...] « Si dans le cas d'une maladie chronique on administre un médicament dont la première action directe correspond à la maladie même, la seconde action indirecte représente exactement l'état dans lequel on souhaite que le corps se retrouve... » [1]. En d'autres termes, selon Hahnemann, l'énergie vitale seule ne suffit pas à combattre la maladie. En administrant un remède qui ressemble à la maladie, cette force naturelle instinctive, en analogie avec la physis d'Hippocrate, développe son énergie au point de devenir plus forte que la maladie, qui finit par disparaître.

Hahnemann disait également que diluer les remèdes d'une certaine manière (potentialisation obtenue par la succussion importante de dilutions progressives) contribuait non seulement à réduire voire à supprimer leurs effets toxiques, mais paradoxalement, augmentait leur pouvoir curatif, ce qui représente un des aspects de l'homéopathie les plus sujets à controverse. La polémique qui entoure le traitement homéopathique découle en partie du manque apparent de mécanismes plausibles quant aux effets thérapeutiques présumés des doses ultra-faibles ou des dilutions ultra-hautes. En effet, la validité scientifique d'une méthode thérapeutique ne dépend pas tant de son taux de réussite que du fait que les résultats cliniques doivent être cohérents avec une logique ou une théorie physiopathologique, biochimique et pharmacologique.

De nombreuses raisons peuvent expliquer le renouveau actuel de l'homéopathie, malgré le peu d'universités qui enseignent cette discipline et le manque de soutien des autorités de santé publique, mais ce renouveau peut difficilement être évalué sur le plan purement commercial. La principale raison du succès de l'homéopathie réside dans le fait qu'elle offre une individualisation du traitement plus importante, grâce à la prise en compte d'éléments humains et psychologiques, de plus en plus négligés à l'ère de la médecine à ultra-haute technologie. Par ailleurs, ce succès vient également de la conscience qu'à l'heure actuelle les nombreux défis qui nous attendent en termes de lutte contre les maladies nécessitent une approche différente de celle adoptée jusqu'à aujourd'hui. En outre, les bases scientifiques de toute approche thérapeutique ont une importance primordiale et indéniable, et afin que l'homéopathie s'intègre dans la médecine moderne, les théories et les preuves sur lesquelles elle repose devraient être mises à jour.

Les problèmes liés à la compréhension et à l'acceptation de l'homéopathie découlent : a) de la structure de la pensée scientifique contemporaine héritée du positivisme (tout est matériel, et chaque objet peut être réduit à ses composants) ; b) de la (relative) rareté des preuves d'efficacité clinique basées sur des méthodes partagées par la médecine officielle ; et c) de la (relative) rareté des explications plausibles et compréhensibles en termes de théories pharmacologiques actuelles basées sur le paradigme moléculaire et la pensée linéaire. Le premier problème est de nature philosophique, les deux autres sont abordés par le biais d'une approche expérimentale, comme dans tous les domaines de la science médicale.

Tester la principale hypothèse de l'homéopathie est un sujet scientifique. Les domaines scientifiques impliqués dans l'étude des phénomènes homéopathiques sont la recherche clinique, la recherche physique et la recherche biologique, cette dernière étant abordée rapidement dans le présent document. C'est seulement en travers d'études patientes, sans limite et méthodiques, conduites sur plusieurs plans (clinique, laboratoire, épidémiologique et physico-chimique) que nous serons en mesure de faire la lumière sur les nombreux problèmes jusqu'alors restés sans réponse.

LE PRINCIPE DE SIMILARITÉ

La similarité thérapeutique dans l'action des médicaments peut être essentiellement basée sur le phénomène répandu de l'inversion des effets biologiques, en fonction des différents facteurs suivants : a) la dose utilisée et absorbée ; b) la durée ou le protocole d'administration ; c) l'état physiologique du receveur ou de l'organisme cible. La combinaison d'un ou de plusieurs de ces facteurs et la contribution de la science de la complexité donne naissance à une théorie cohérente de l'effet des similaires homéopathiques [4 ;5].

Les effets contraires (ou paradoxaux) des médicaments ou des composants actifs sur le plan biologique sur des organismes cibles spécifiques peuvent souvent être observés suite à la modification des concentrations ou des doses de composants : par exemple, de faibles doses d'un composant toxique peuvent être stimulantes, alors que de hautes doses du même composant peuvent être inhibitrices (comme nous le verrons plus tard, l'inverse est également possible, en fonction des organismes utilisés pour l'expérience). Ce domaine inclut notamment la loi d'Arndt-Schulz [6] et l'hormèse [7 ;8].

La notion d'hormèse définit le phénomène très répandu des effets des faibles doses qui semblent être contraires aux effets des hautes doses, également observés dans l'hormèse. En règle générale, ces effets peuvent être documentés par les résultats d'une courbe dose-réponse en forme de « U » renversé. Les paramètres utilisés pour cette courbe sont notamment la croissance, la fécondité et la longévité. Une autre possibilité consiste à trouver la chronologie d'une expérience d'intoxication dans laquelle l'administration de hautes doses provoque la mort de l'organisme biologique, alors que l'administration de doses faibles ou moyennes engendre d'abord une baisse de la viabilité avant d'être suivie progressivement par la guérison et par une augmentation au-dessus des niveaux de départ.

Jusqu'à ces dernières années, et malgré la multiplication importante de données toxicologiques hautement reproductibles et leur volume de publication non négligeable, le concept de relation dose-réponse dans le cadre de l'hormèse n'a pas été intégré dans le courant de l'approche toxicologique [9]. Ce phénomène est désormais bien reconnu en biologie cellulaire, avec un certain nombre d'explications au niveau moléculaire (par exemple différents récepteurs de la même substance ayant des affinités de ligands différentes et déterminant des voies de transduction du signal) et en immunologie, domaine dans lequel la réponse systémique et la réponse locale sont connues pour dépendre de la dose de manière complexe (par exemple les antigènes étrangers peuvent sensibiliser l'hôte mais de faibles doses de la même substance peuvent réduire la sensibilité si elles sont administrées par voie orale).

Il est intéressant de constater qu'Edward Calabrese [10] a récemment introduit le terme hormèse post-conditionnement (postconditioning hormesis) pour indiquer que de petits stimuli peuvent également avoir un effet bénéfique lorsqu'ils sont appliqués sur des cellules ou des organismes ayant préalablement subi un stress nuisible important. Ainsi, un faible stress hypoxique a été provoqué à la suite d'un infarctus du myocarde et a contribué à réduire les dommages cellulaires.

Les tableaux 1 et 2 récapitulent quelques exemples d'effets inverses obtenus en fonction de la dose sur des organismes en laboratoire et sur des modèles animaux, respectivement.

Tableau 1. Exemples d'effets inverses obtenus sur des systèmes en laboratoire

Système	Agent	1 ^{er} effet	Effet inverse
Levure	Métaux lourds	Blocage de la croissance	De faibles doses favorisent la croissance
Leucocytes	Agents cytotoxiques	Cytotoxicité	De faibles doses stimulent la croissance et la phagocytose
Fibroblastes	Arsénite Cadmium	Toxicité cellulaire	De faibles doses protègent de la toxicité ou stimulent la synthèse de l'ADN
Neurones	Naloxone	Antagonisation des effets de la morphine	De faibles doses contribuent à améliorer les effets de la morphine
Cellules épithéliales Cellules tumorales	Oxydants	Court terme/De hautes doses diminuent la viabilité	Long terme/De faibles doses augmentent la viabilité
Plaquettes	Diclofénac	De hautes doses stimulent l'adhésion plaquettaire	De faibles doses inhibent les fonctions
Leucocytes	Peptides bactériens	Stimulation de l'adhérence	De faibles doses inhibent l'adhérence
Leucocytes	Podophyllotoxine	Toxicité cellulaire	De faibles doses améliorent le métabolisme oxydatif
Basophiles traitées par des peptides bactériens	Quercétine	De hautes doses inhibent les fonctions	De faibles doses stimulent les fonctions
Germes de blé	Arsénite	Toxicité cellulaire	De hautes dilutions protègent de la toxicité
Lymphocytes	Cadmium	Toxicité cellulaire	De hautes dilutions protègent de la toxicité du cadmium
Neurones	Glutamate, cycloheximide	Neurotoxicité	Des doses extrêmement faibles et les hautes dilutions protègent de la neurotoxicité
Neurones	Amyloid-beta (Abeta) peptides	Neurotoxicité (nanomoles)	Des doses extrêmement faibles (picomoles) protègent de la neurotoxicité

Dans ce contexte, la ligne de recherche du groupe de Roeland Van Wijk, Fred Wiegant et de leurs collègues mérite d'être citée [15 ;69 ;70 ;70]. Des cellules en culture ont été exposées à différents degrés de conditions de stress, par des changements de doses et de durée, afin de déterminer à la fois les effets nocifs (hautes doses) et les effets curatifs des faibles doses. Dans les études expérimentales, l'organisme biologique malade ou perturbé active ses capacités d'autorégulation (endogènes) innées (réparation des dommages macromoléculaires) afin de recouvrer la santé et ainsi d'augmenter sa probabilité de survie. En réponse à la toxicité des protéines, les cellules régulent à la hausse les protéines de choc thermique (ou HSP pour heat-shock proteins) qui fonctionnent avant tout comme des chaperons moléculaires, en facilitant le repliement des autres protéines cellulaires. Il existe différentes familles de ces protéines (hsp28, hsp60, hsp68, hsp70, hsp84 et hsp100) qui sont synthétisées différemment en réponse à diverses conditions de stress. Le groupe néerlandais a clairement montré que, lorsque ces cellules sont endommagées par des composants chimiques comme

l'arsénite ou le cadmium, avant d'être exposées à de faibles doses d'arsénite ou de cadmium, respectivement, la synthèse, ainsi que les capacités de défense et de survie des HSP étaient améliorées (similaire homologue). De faibles doses d'arsénite ont également contribué à améliorer la survie des cellules à un choc thermique (exposition à des températures supérieures à 42,5 °C) (similaire hétérologue). Cette ligne de recherche illustre clairement l'action biphasique d'une substance : une petite dose peut avoir un effet stimulant sur la guérison et le développement des capacités de survie des cellules préalablement perturbées par une haute dose de la même substance. Il est intéressant de constater que cet effet stimulant du stress à faible dose dépend des conditions d'exposition initiales. Plus les conditions de stress initiales sont importantes, plus les concentrations nécessaires pour stimuler la survie et l'induction de protéines de choc thermique sont faibles. Ces observations entrent dans le cadre du concept de l'hormèse.

Notre groupe a présenté plusieurs contributions dans ce domaine. Par exemple, il a démontré que les peptides bactériens (agonistes des récepteurs leucocytaires ayant une puissante activité stimulante sur le métabolisme et l'adhésion des leucocytes) ont des effets inhibiteurs sur l'adhésion lorsqu'ils sont utilisés à faible dose [21 ;71]. Cet effet paradoxal des peptides à faible dose est probablement dû au phénomène de « barrière » exercé par l'AMP cyclique au niveau des voies de transduction des signaux intracellulaires [22 ;72]. En outre, nous avons démontré que les plaquettes humaines sont inhibées par de faibles doses et stimulées par de hautes doses d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens [19 ;20] et que la podophyllotoxine inhibe le métabolisme des leucocytes lorsqu'elle est administrée à hautes doses alors qu'elle a un effet stimulant (mise en condition de répondre mieux) à faibles doses [23]. Plus récemment, nous avons confirmé, grâce à de nouvelles méthodes, l'observation rapportée par plusieurs laboratoires, à savoir que de faibles doses et de hautes dilutions d'histamine – élément impliqué dans le déclenchement de réactions inflammatoires – ont un effet inhibiteur sur la fonction des basophiles, cellules qui libèrent l'histamine [73]. Ce modèle sera abordé dans la section suivante.

Bien que l'inversion des effets soit fréquemment observée avec la modification des doses (ou des dilutions/dynamisations en termes homéopathiques), il ne s'agit pas là d'une règle générale. Il a été rapporté que Ruta, Thuya, Hydrastis et Carcinosinum ont des effets cytotoxiques et induisent l'apoptose sur plusieurs cultures cellulaires, même à doses homéopathiques [74 ;75]. Nous avons récemment signalé [24] que la quercétine, composant naturel que l'on trouve dans les fruits et les légumes, présente une courbe dose-réponse en U inversé (stimulation à faibles doses et inhibition à hautes doses) relative à la fonction des basophiles humains lorsque les cellules sont stimulées par des peptides bactériens. Cependant, lorsque les cellules sont stimulées par des anticorps anti-IgE (imitant une réaction allergique) l'inhibition provoquée par la quercétine est observée à la fois à faibles et à hautes doses, les effets étant proportionnels à la dose utilisée. Chez les modèles animaux, la silice (stimulant des macrophages et du tissu fibreux à hautes doses) stimule la guérison des tissus et l'activation des macrophages également à doses extrêmement faibles (homéopathiques) [76 ;77].

Tableau 2. Exemples d'effets inverses obtenus sur des modèles animaux			
Système	Agent	1^{er} effet	Effet inverse
Têtards (grenouilles)	Thyroxine	Stimulation de la métamorphose	Les hautes dilutions inhibent la métamorphose
Sang de rat	Acide acétylsalicylique	Inhibition de l'agrégation plaquettaire	De très faibles doses ont une activité thrombogène
Cœur de chien	Ischémie	Provoque un infarctus	Le préconditionnement ischémique protège de l'infarctus
Rein de souris	Radicaux libres	Toxicité	Un prétraitement avec de faibles doses protège de la toxicité
Prostate de souris	Œstrogènes	Inhibition de la croissance	De faibles doses favorisent la croissance
Système immunitaire de souris et de rat	Antigènes protéiques	Induction de maladies auto-immunes (allergies)	L'administration par voie orale prévient et soigne l'auto-immunité
Arthrite du rat	Naloxone	Hyperalgie	De faibles doses ont un effet antinociceptif
Souris	Naloxone	Antagonisation des effets de la morphine	Effet analgésique à dose ultra-faibles
Rat, cochon d'inde	Histamine et/ou venin d'abeille	Inflammation, œdème	De faibles doses et de hautes dilutions contribuent à réduire l'inflammation
Foie de rat	Tétrachlorure carbone	Toxicité	De faibles doses préviennent la toxicité hépatique
Système immunitaire de rat	Mycobactéries dans un adjuvant	Induction d'arthrite en cas d'injection dans la patte	De faibles doses intra-péritonéales soignent l'arthrite
Souris, rat, cochon d'inde	Arsenic	Toxicité hépatique, génotoxicité	Protection par des doses ultra-faibles d'arsenic et augmentation de l'élimination de l'arsenic
Rat	Agents cancérigènes (acétaminofluorène, phénobarbital)	Induction de cancers	De faibles doses protègent du cancer
Rat	Bacillus anthracis (bacille du charbon)	Inflammation grave suivie de la mort	De faibles doses d'extraits du bacille protègent de la toxicité
Souris	Gelsemium sempervirens	Provoque une grande faiblesse, des vertiges et des convulsions	Les hautes dilutions ont des propriétés anxiolytiques et augmentent les mouvements d'exploration

MODÈLES ANIMAUX

En ce qui concerne les effets observés chez les modèles animaux, les études conduites par le groupe de Christian Doutremepuich méritent une mention particulière. À partir de l'observation selon laquelle l'agrégation plaquettaire du sang total est stimulée après l'administration de doses ultra-faibles d'acide acétylsalicylique chez des volontaires sains [78], ils ont étudié à une large échelle ces effets sur la formation de caillots chez un modèle murin (rat) [38 ;39]. Une obturation partielle a été induite dans de petits vaisseaux mésentériques, au moyen d'un laser argon qui a provoqué des dommages au niveau des cellules endothéliales, engendrant la formation de caillots dans les secondes qui ont suivi la lésion induite par le laser, caillots qui se sont rapidement développés. L'embolisation a commencé dans la minute qui a suivi la lésion. Comparée au placebo, l'administration d'acide acétylsalicylique à doses ultra-faibles a provoqué une augmentation du nombre d'embolies et a prolongé la durée de l'embolisation. Ces constatations sont très paradoxales, parce que les effets pharmacologiques « conventionnels » de l'acide acétylsalicylique seraient plutôt d'inhiber l'agrégation plaquettaire et la formation de caillots. Des effets pro-inflammatoires et prothrombotiques associés à l'utilisation chronique d'agents anti-inflammatoires, également paradoxaux, ont été décrits [79]. Ces effets peuvent être attribués à une réponse « compensatrice » de l'hôte plutôt qu'aux effets directs des médicaments.

En collaboration avec Anita Conforti, de l'Université de Vérone, nous avons étudié l'application du principe des similaires chez différents modèles animaux. Le premier a montré que de hautes dilutions d'histamine étaient capables de moduler l'inflammation provoquée par de hautes doses d'histamine chez le rat [50]. Un deuxième modèle murin a été développé par notre groupe, et a montré que l'injection de faibles doses d'adjuvant immunitaire (basé sur du *Mycobacterium butyricum* inactivé, Mb) dans le péritoine des rats permettait de prévenir et de soigner l'arthrite induite par l'injection de hautes doses du même adjuvant dans la patte [56]. L'injection intra-péritonéale de faibles doses de Mb trois et dix jours après l'induction de l'arthrite par le biais de l'adjuvant est en corrélation avec la suppression des lésions primaires et secondaires de la maladie, la diminution des cytokines inflammatoires IL-6, l'augmentation des anticorps anti-Mb, l'augmentation des taux de nitrites et nitrates sériques et la croissance de cellules péritonéales normales [57]. Ce type d'immunorégulation par le similaire (approche isopathique, si l'on utilise la terminologie traditionnelle) est cohérent avec plusieurs autres lignes de preuves obtenues chez les animaux et chez les humains [3 ;5 ;44].

PHARMACOLOGIE PARADOXALE

Les effets inverses des médicaments ou des composants biologiquement actifs sur des organismes cibles particuliers peuvent souvent être observés si l'on modifie la durée d'administration du traitement et la période d'observation. Ainsi, un traitement sur une courte période peut être stimulant alors qu'une administration prolongée peut avoir un effet inhibiteur (en fonction de l'organisme objet de l'expérience, le contraire est également possible).

En outre, ce domaine inclut les effets de rebond (réapparition des symptômes traités après l'arrêt du traitement) et de pharmacologie paradoxale. Une des hypothèses générales selon laquelle la pharmacologie paradoxale peut être efficace réside dans la différence entre les effets chroniques et aigus d'un médicament [80 ;81]. En cas d'utilisation des bêta-bloquants dans le cadre d'une insuffisance cardiaque, le patient commence par dire qu'il se sent encore plus mal, mais cette phase est suivie par une amélioration de la fonction et une baisse de la mortalité. En outre, les effets aigus et chroniques des médicaments ont souvent un effet opposé. Ceci est particulièrement vrai pour les événements médiés par les récepteurs. Par exemple, une exposition aiguë aux agonistes peut engendrer l'activation des récepteurs et une augmentation de la signalisation, alors qu'une exposition chronique peut produire une désensibilisation et une diminution de la signalisation. C'est précisément ce qui se produit lors de la progression d'une insuffisance cardiaque. Même l'injection d'agonistes bêta-adrénergiques exogènes, ayant un effet bénéfique à court terme (amélioration des symptômes observés chez le patient) contribue à une augmentation de la mortalité en cas d'utilisation chronique. Il existe de nombreux autres exemples de différences entre les réponses aiguës et chroniques. Ainsi, les antidépresseurs classiques sont souvent efficaces après plusieurs semaines de traitement. Enfin, pour établir un parallèle avec l'exercice, la pratique intensive (aiguë) fait augmenter la pression artérielle, alors que la pratique régulière (chronique), la fait baisser.

Il a été suggéré [82 ;83] que même les médicaments modernes pouvaient être employés selon le principe du traitement homéopathique, c'est-à-dire en utilisant les effets de rebond comme une réaction curative. Il serait possible de compiler une Matière médicale qui regroupe les symptômes induits par les effets de rebond des médicaments chez les individus, et de les utiliser, a posteriori, en suivant une similitude totale ou partielle, avec des doses minimales ou pondérales. De cette manière, nous pourrions tirer profit des expérimentations pharmacologiques modernes soit chez des individus sains (phase 1 des études cliniques) soit chez des personnes malades (phases 2 et 3 des mêmes études cliniques), en développant ainsi le spectre du traitement homéopathique avec un large éventail de nouveaux symptômes et remèdes.

Les effets inverses (ou paradoxaux) des médicaments ou des composants biologiquement actifs sur des organismes cibles particuliers peuvent souvent être observés si l'on modifie l'état physiologique ou les conditions de réceptivité de l'organisme même : par exemple, le même composant peut avoir des effets stimulants qui favorisent la croissance d'un organisme sain/non perturbé et des effets inhibiteurs et supprimeurs s'il est administré à un organisme malade ou perturbé (en fonction de l'organisme objet de l'expérience, le contraire est également possible). Ce domaine inclut la « loi de la valeur initiale de Wilder » [84 ;85] et d'autres phénomènes pharmacologiques largement documentés. Chez les macrophages, les différents effets dus à des conditions cellulaires différentes sont aisément observables. En effet, ces cellules sont connues pour être activées par les cytokines (par exemple) dans un certain nombre d'événements biologiques, y compris des réactions inflammatoires chroniques, des mécanismes de défense tumorale, des phénomènes de réparation, en cas d'athéros-

clérose, etc. Les interférons, les endotoxines et les facteurs de nécrose tumorale augmentent les capacités fonctionnelles des macrophages au repos alors qu'ils dépriment les macrophages activés auparavant [86]. Les monocytes des sujets sains normaux ou des individus allergiques (atopiques) ont une sensibilité différente à la régulation de l'interféron-gamma [87].

Pour résumer, les applications du principe des similaires – interprété comme l'inversion des effets biologiques et pharmacologiques des composants actifs en fonction de la dose ou de la sensibilité de l'organisme cible – sont vastes et cohérentes : stimulation ou protection par de faibles doses de composants toxiques (effet caractéristique de l'hormèse) sur les cellules et les modèles animaux, régulation d'activités cellulaires spécifiques au moyen de faibles doses de composants stimulants, inhibition ou protection de l'auto-immunité à l'aide de faibles doses d'antigènes et effets paradoxaux des médicaments. Dans le cadre de nos connaissances actuelles des organismes vivants et des techniques de recherche modernes, il sera possible de reformuler les anciens principes dans le but de construire des modèles raisonnables qui peuvent être testés à différents niveaux biologiques depuis les cellules jusqu'aux êtres humains.

FAIBLES DOSES ET HAUTES DILUTIONS

Comme on le sait, les médicaments homéopathiques sont produits au moyen d'un procédé de dilutions progressives et de succussions dont le but est de donner aux solutions un effet thérapeutique plus important (dynamisation). L'utilisation de substances hautement diluées s'explique par des raisons historiques précises : de nombreuses substances, testées et introduites dans la pharmacopée homéopathique dès le début, étaient d'origine empirique, dérivées de composants biologiques très puissants ou fortement toxiques, comme certains éléments minéraux, des poisons chimiques organiques et inorganiques, et des poisons issus des animaux ou des plantes. Les symptômes provoqués par ces composants étaient déduits à partir d'intoxications accidentelles, mais ils ne pouvaient bien évidemment pas être utilisés tels quels dans le cadre d'expérimentations humaines. C'est ainsi que leurs effets ont été testés chez des sujets sains (pathogénésie) et chez des patients (homéopathie curative) à faibles et très faibles doses, administrées de manière répétée jusqu'à ce que les symptômes apparaissent (ou disparaissent, selon les cas). Au cours de ces premiers essais cliniques, Hahnemann lui-même a déclaré avoir observé que si le patient a besoin d'un remède, c'est-à-dire qu'il y a une correspondance dans le cadre de la loi des similaires, il avait tendance à être extrêmement sensible à ce remède. Ainsi, les doses nécessaires et suffisantes pour obtenir une réaction positive étaient nettement inférieures à celles nécessaires pour provoquer les symptômes chez les sujets sains ou pour soigner une personne malade qui ne présentait pas une correspondance parfaite sur le plan des symptômes. Cette expérience l'a conduit à observer une augmentation du pouvoir curatif associé à une diminution de la dose, c'est-à-dire à une augmentation des dilutions.

Les premières procédures de dilutions comportaient le procédé de trituration ou de succussion de la matière première (en fonction de son état, solide ou liquide) pour une raison purement pratique, qui visait à obtenir une parfaite homogénéité du produit dilué. Plus tard, il a été constaté que ce procédé était nécessaire pour augmenter les effets des dilutions. C'est pourquoi, les dilutions progressives étaient également appelées « puissances » et le processus de dilutions et de succussions était désigné par les termes potentialisation ou dynamisation.

En pratique, les matières premières sont extraites par solubilisation dans de l'alcool contenant un pourcentage variable d'eau ou, si elles sont insolubles, elles sont pulvérisées et triturées avec du lactose avant d'être diluées dans une solution à base d'eau et d'alcool. Les solutions initiales, qui contiennent des concentrations maximales d'ingrédients actifs, sont appelées teintures mères. Des dilutions successives dans l'eau ou dans un mélange d'eau et d'alcool sont ensuite effectuées, puis vigoureusement agitées.

LA LOI D'AVOGADRO

Même s'il ne s'agit pas là d'une règle, il est bien connu que les dilutions extrêmement hautes sont souvent utilisées, avec comme résultat le fait qu'il n'y a théoriquement plus la moindre molécule de substance d'origine. C'est là une des pierres angulaires de l'homéopathie, et en même temps, c'est peut-être le principal problème que la recherche doit résoudre et si possible expliquer. La théorie homéopathique a été sérieusement remise en cause par la chimie et plus particulièrement par la loi formulée par Amedeo Avogadro en 1811, calculée par Johann Josef Loschmidt en 1865 puis expérimentée par Millikan en 1909 [88] : cette loi établit qu'une mole d'une substance, quelle qu'elle soit, contient $6,02254 \times 10^{23}$ unités moléculaires ou atomiques. En conséquence, un simple calcul a permis de démontrer qu'une dilution d'une substance quelconque au-delà de 10^{24} (dilution ou dynamisation à la 24^e décimale environ ou à la 12^e centésimale [CH 12] en termes homéopathiques) avait une chance toujours plus infime de contenir ne serait-ce qu'une molécule ou qu'un atome du composant d'origine. Étant donné qu'une teinture mère issue de plantes ou d'animaux contient une dilution du principe actif, on estime que le « seuil » de dilution/dynamisation à partir duquel les solutions homéopathiques contiennent (ou ne contiennent plus) le principe actif initial (pour un litre de solution) est aux alentours de la 20^e décimale ou de la 10^e centésimale [CH 10]. Sur cette base, il n'y a qu'un petit pas à faire pour tourner en ridicule l'utilisation de l'homéopathie, et les homéopathes sont montrés du doigt par leurs adversaires qui les considèrent plus ou moins comme faisant partie d'une sorte de secte ésotérique. Une telle vision des choses perdure à l'heure actuelle.

Par ailleurs, la preuve scientifique va souvent à l'encontre du bon sens, et cette histoire est maintenant à un tournant. Des études effectuées en laboratoire (in vitro) en faveur de l'existence de « l'effet des hautes dilutions » ont été réunies au cours des vingt dernières années, en utilisant des modèles basés sur l'activation de basophiles, lymphocytes, fibroblastes, cellules rénales et granulocytes humains, ainsi que de cellules végétales [89] et des animaux [90-93]. Dans une récente publication [94], 67 expériences « in vitro » (dont un tiers

était des reproductions d'expérimentation) ont été étudiées : près des trois quarts ont démontré un effet des hautes dilutions et même les expériences avec un standard méthodologique élevé ont été en mesure de confirmer les effets des hautes dilutions. Ces preuves sont très solides, même si de nombreux problèmes méthodologiques doivent être résolus, car la plupart des études ont été confrontées à des problèmes de reproductibilité dans différents laboratoires [95-97]. Il a été suggéré que la randomisation et la réalisation en double aveugle pourraient renforcer les preuves obtenues lors des prochaines expérimentations [94].

LA RÉGULATION DES BASOPHILES

Nous faisons particulièrement référence aux modèles de laboratoire dans lesquels les phénomènes de similarité et d'effet de hautes dilutions ont été le plus largement étudiés. Ces lignes d'études prennent en compte la régulation des basophiles et des mastocytes, dont le rôle lors d'inflammations aiguës est fondamental. Lors d'une inflammation aiguë (ou d'hypersensibilité immédiate dans le cas d'une pathologie), l'activation des basophiles et des mastocytes, déclenchée par leurs liaisons avec les anticorps IgE liés à des récepteurs ayant une forte affinité, résultat de la sensibilisation, est un des premiers événements biologiques. Cette activation est induite non seulement par des allergènes spécifiques, mais également par la liaison d'anticorps contre les chaînes lourdes d'IgE, récepteurs des antigènes dans ces cellules (anti-IgE). On sait que, une fois activées, ces cellules libèrent de l'histamine, substance qui dans les tissus a une action vasodilatatrice et perméabilisante (et par conséquent provoque la formation de papules et d'œdèmes).

Les premières publications qui décrivent les effets des dilutions homéopathiques sur les basophiles [98-100] rapportent que la dégranulation *in vitro* induite par différents allergènes (poussière domestique, acariens de la poussière de maison) est stimulée (+ 20 %) par les faibles dilutions (5 CH) de venin d'abeille (*Apis mellifica*), alors que les hautes dilutions (9 CH et 15 CH) ont un effet inverse (inhibition supérieure à 50 %). La fameuse étude multicentrique conduite par Jacques Benveniste, impliquant quatre autres laboratoires, rapporte que les basophiles humains subissent une « dégranulation » (métachromasie) non seulement avec les doses habituelles d'anticorps anti-IgE (10^{-3} mg/ml), mais également avec des dilutions extrêmement hautes (10^{60} ou 10^{120} fois inférieures aux concentrations qui, en général, conduisent à une interaction moléculaire) [101]. Un groupe néerlandais a rapporté son incapacité à reproduire les effets des hautes dilutions d'IgE [102]. Cette étude n'a pas permis de démontrer une quelconque action des hautes dilutions d'anticorps anti-IgE sur les mastocytes, et leurs auteurs (l'un d'entre eux ayant appris la technique dans le laboratoire de Benveniste) a conclu qu'il était difficile de reproduire le modèle. Des résultats négatifs semblables ont également été rapportés par un autre groupe [103]. Cependant, d'après Benveniste, ces études qui, a priori, réfutent ses propres résultats, sont entachées par un certain nombre d'erreurs méthodologiques et statistiques [104].

Tableau 3. Rapports concernant l'effet de hautes dilutions/succussions d'histamine sur les basophiles humains, publiés dans la littérature conventionnelle.

Principaux détails sur la méthodologie					Résultats		Références 1 ^{er} auteur/année [référence]
Dilution dynamisée testée	Protocole de succussion	Contrôle avec de l'eau dynamisée	Protocole et paramètres	Statistiques	Doses efficaces (concentrations moléculaires)	Dilution homéopathique correspondante	
4 CH - 20 CH (10 ⁻⁴ M - 10 ⁻⁴⁰ M)	Non spécifié	Non reporté	Microscopie optique	Non reporté	10 ⁻¹⁰ - 10 ⁻¹⁷ M et 10 ⁻³⁰ - 10 ⁻³⁸ M	5 CH - 9 CH et 15 CH - 19 CH	Cherruault 1989 [105]
10 ⁻¹⁴ M - 10 ⁻³⁸ M	Non spécifié	Non reporté	Microscopie optique	t-test	10 ⁻¹⁶ - 10 ⁻²² M et 10 ⁻³⁶ M	Non reportée	Sainte-Laudy 1993 [106]
1 CH - 20 CH	Vortex	Non reporté	Expression de CD 63 (% positive), fluorimétrie	Wilcoxon	10 ⁻² M, 10 ⁻⁴ M, 10 ⁻²² M, 10 ⁻³⁴ M	Non reportée	Sainte-Laudy, 1996 [107;108]
15 CH - 19 CH	Vortex	Oui, mais non détaillé	Microscopie optique	Modèle multivariabile, Kruskal-Wallis	Non reporté	15 CH-19 CH	Belon, 1999 (multicentrique) [109]
10 CH - 20 CH	Vortex	Non reporté	CD 63 %	t-test, Wilcoxon	10 ⁻³⁰ M - 10 ⁻³⁴ M	15 CH - 17 CH	Sainte-Laudy, 2000 [110]
13 CH - 14 CH	Non spécifié	Non reporté	CD 63 %	Mann-Whitney	Non reporté	(Stimulation) 13 CH	Sainte-Laudy 2001 [111]
10 ⁻² M - 10 ⁻⁴⁰ M	Non spécifié	Non reporté	CD 63 %	Wilcoxon	10 ⁻² - 10 ⁻⁶ M, 10 ⁻¹⁴ M, 10 ⁻¹⁸ - 10 ⁻²⁰ M, 10 ⁻²⁶ M	Non reportée	Brown and Ennis 2001 [112]
1 DH - 34 DH	Non spécifié	Non reporté	CD63 moyenne de fluorescence (MFI)	Non décrit	10 ⁻²² M, 10 ⁻²³ M, 10 ⁻²⁵ , 10 ⁻²⁶ M	Non reportée	Lorenz 2003 [113;114]
2 CH - 20 CH	Succussion manuelle	Non reporté	Microscopie optique, CD 63 %	Kruskal-Wallis, Dunnet	10 ⁻²⁸ M - 10 ⁻³⁶ M	14 CH, 15 CH, 16 CH, 17 CH, 18 CH	Belon 2004 (Multicentrique) [115]
10 ⁻² M - 10 ⁻⁴⁰ M	Vortex	Non reporté	CD 63 %	Wilcoxon, Bonferroni (ANOVA) F-test	10 ⁻² M (avec 10 ⁻²² M an effect est présent, mais non significatif)	Non reportée	Guggisberg 2005 [116]
2 CH - 16 CH	Vortex 10 sec	Oui, mais non détaillé	CD 63 %, CD203c MFI, ratio MFI 203c	Wilcoxon	10 ⁻⁴ M, 10 ⁻³⁰ M et 10 ⁻³² M	2 CH, 15 CH, 16 CH	Sainte-Laudy 2006 [117]
10 ⁻⁴ M - 10 ⁻⁴⁰ M (2 CH - 20 CH)	Vortex 10 sec	Non reporté	CD63 %, CD203c MFI	Test U de Mann-Whitney	10 ⁻⁴ M, 10 ⁻³⁰ M, 10 ⁻³² M	2 CH, 15 CH, 16 CH	Sainte-Laudy 2006 [118]
2 CH - 16 CH	Vortex 15 sec	Oui, mais non détaillé	CD203c index	Wilcoxon	10 ⁻⁴ M, 10 ⁻³² M	2 CH, 16 CH	Sainte-Laudy 2008 [119]
2 CH - 18 CH	Non spécifié	Non reporté	CD203c MFI	Wilcoxon	10 ⁻⁴ M, 10 ⁻³² M, 10 ⁻³⁴ M	2 CH, 16 CH, 17 CH	Sainte-Laudy 2009 [120]
10 ⁻⁴ M, 10 ⁻²⁴ M - 10 ⁻³² M (2 CH, 10 CH - 16 CH)	Succussion verticale	Oui, détaillé: eau distillée ultrapure	CD203c MFI	Shapiro-Wilk, Wilcoxon; Friedman	10 ⁻⁴ M, 10 ⁻²⁴ M, 10 ⁻²⁶ M, 10 ⁻³⁰ M, 10 ⁻³² M	2 CH, 12 CH, 14 CH, 15 CH, 16 CH	Chirumbolo 2009 [73]

Des effets plus cohérents et plus facilement reproductibles des hautes dilutions/dynamisations ont été reportés en utilisant comme modèle la régulation de l'activation des basophiles par l'histamine (Tableau 3). Une première série d'expériences a conduit à deux pics inhibiteurs pour des dilutions ayant théoriquement une concentration d'histamine comprise entre 10⁻¹⁰ et 10⁻¹⁷ M, et entre 10⁻³⁰ et 10⁻³⁸ M [105]. Le même groupe a présenté des données supplémentaires qui confirment que les hautes dilutions d'histamine (chlorhydrate d'histamine pur) inhibent de manière significative la dégranulation des basophiles (sensibilisés par les anticorps IgE contre les dermatophagoides) induits in vitro par des extraits de dermatophagoides [106;121]. L'ajout de doses pharmacologiques de cimétidine (antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine) annule l'effet de toutes les dilutions actives. Par ailleurs,

des résultats semblables ont été obtenus par trois des quatre laboratoires impliqués dans une étude multicentrique [109] et reproduits de manière indépendante [112 ; 112]. Un seul groupe n'a pas été en mesure de confirmer les effets des hautes dilutions d'histamine sur la fonction des basophiles, [116], alors que toutes les autres tentatives ont réussi [113 ; 114 ; 119 ; 122].

Bien que les preuves tendent à pencher en faveur d'un véritable effet des hautes dilutions, la faible plausibilité de telles revendications implique la nécessité de sérieuses études sur la possibilité d'artefacts découlant de facteurs méthodologiques non identifiés à l'heure actuelle, car jusqu'à maintenant la recherche dans ce domaine n'a pas réussi à expliquer les divergences observées entre les différents laboratoires. En conséquence, étant donné les fortes implications pharmacologiques et biologiques des effets des hautes dilutions, d'autres reproductions indépendantes, dans des conditions de réalisation rigoureusement contrôlée, sont nécessaires. L'objectif de notre récent projet était d'étudier les effets de l'histamine sur les basophiles humains *in vitro*, à l'aide d'un nouveau protocole de cytométrie en flux polychromatique pour quantifier l'expression de la membrane des marqueurs d'activation des basophiles [123]. Les dilutions d'histamine aussi bien faibles (2 CH) que hautes (10 CH à 16 CH) ont été testées, dans un éventail qui comprenait le nombre d'Avogadro. Chaque nouvelle dilution impliquait une concentration 100 fois inférieure à la précédente, et était suivie d'une agitation mécanique énergique (appelée succussion dans la pharmacopée homéopathique) dans un agitateur fréquemment utilisé dans la pratique pharmaceutique ; tous les dosages ont été réalisés dans trois tubes, dans des conditions stériles. Nous avons utilisé du matériel en plastique jetable afin d'éviter tout risque de contamination croisée et le solvant choisi était de l'eau distillée ultra-pure. De l'eau pure et des dilutions suivies de succussion ont été utilisées pour contrôler les artefacts qui découleraient des procédures ou du matériel.

Les résultats de notre étude ont confirmé de manière indépendante que l'activation des basophiles humains (mesurée comme l'expression de la membrane de la molécule CD203c) pouvait être inhibée par l'histamine même à très faible dose (Figure 1A), c'est-à-dire avec une dilution de 2 CH ($P = 0,001$), 12 CH ($P = 0,047$), 14 CH ($P = 0,003$), 15 CH ($P = 0,036$) et 16 CH ($P = 0,009$). Des expériences séparées, dans lesquelles les basophiles ont été incubés avec des dilutions d'eau de contrôle, n'ont pas eu d'effet significatif (Figure 1B).

Figure 1 A et Figure 1 B

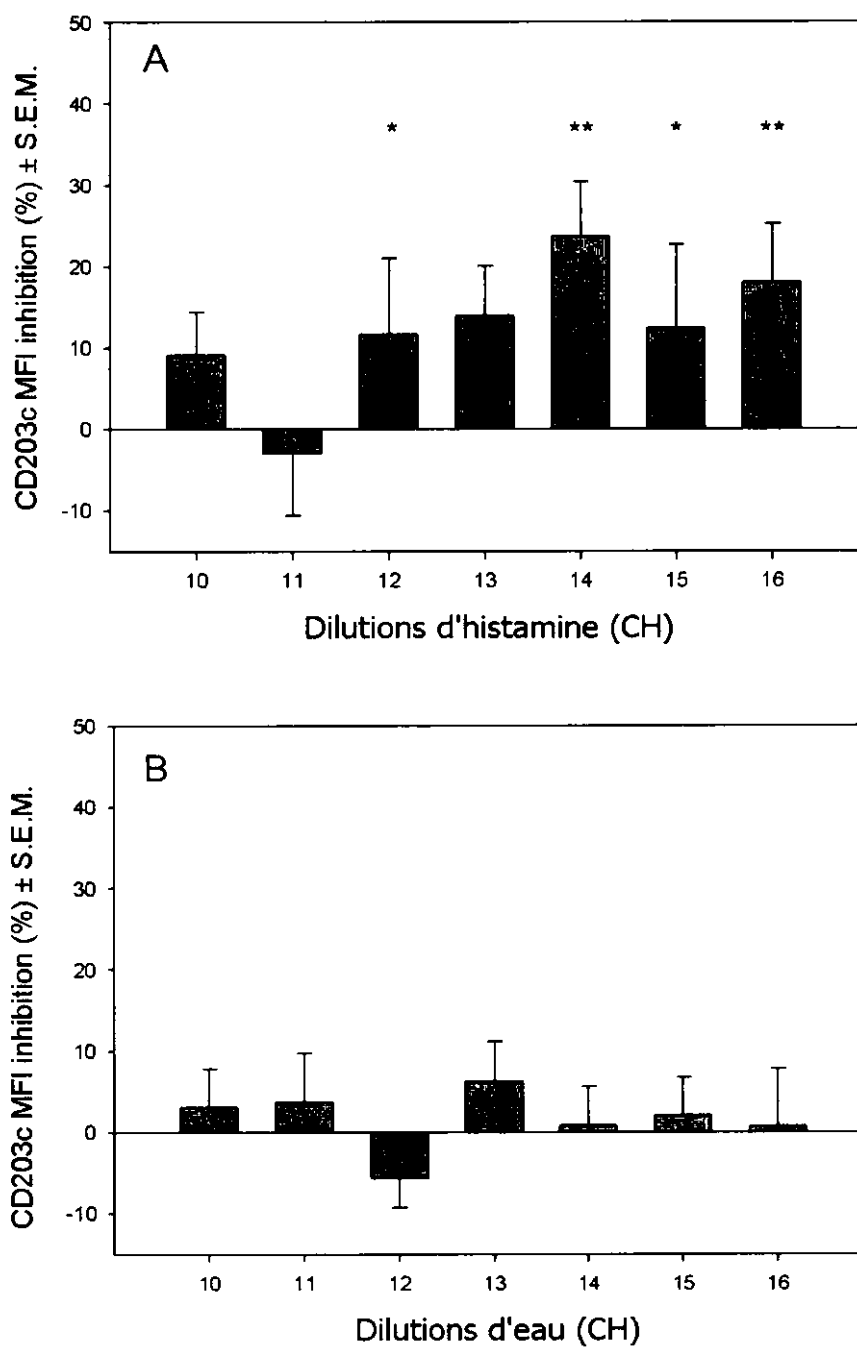


Figure 1. Pourcentage d'inhibition de l'expression des CD203c activés par les anti-IgE chez les basophiles humains traités avec des hautes dilutions d'histamine (A) ou avec des hautes dilutions d'eau (B). Moyenne \pm pourcentage erreur-type à partir de 5 expériences pour

(A) et 5 expériences pour (B). * $P < 0,05$ ** $P < 0,01$ (test de Wilcoxon bilatéral pour les données appariées, comparant des dilutions d'histamines ou d'eau avec la moyenne des contrôles non traités dans chaque expérience). Ces données ont été rapportées par Chirumbolo et al. [68]

Ainsi, l'utilisation d'un protocole de cytométrie en flux strictement normalisé et d'une nouvelle procédure de dilution/succussion a permis de montrer que les dilutions d'histamine, faibles et hautes, inhibent la régulation à la hausse des CD203c chez les basophiles stimulés par les anti-IgE.

Si l'on regarde le Tableau 3, on constate que sur 17 publications (dont deux avec des études multicentriques), impliquant au moins quatre laboratoires indépendants, 16 ont fait état de résultats positifs et un seul de résultats partialement négatifs.

Ce modèle expérimental, qui utilise des basophiles hautement sensibles pour étudier les effets des hautes dilutions/dynamisations a été très fructueux et peut être considéré comme particulièrement consolidé dans la littérature scientifique. La quantité de preuves positives obtenue en laboratoire est nettement supérieure à celle généralement nécessaire pour les médicaments conventionnels dans les études pré-cliniques. Si l'on s'en tient aux preuves actuelles, la non-acceptation de ce phénomène ne pourrait être que le signe de préjugés courants, attitude contraire à la façon de penser scientifique.

Jusqu'alors, aucune explication satisfaisante ou faisant l'unanimité sur le plan théorique pour ces observations n'existe, mais des preuves récentes semblent désigner l'organisation de l'eau solvant sur une échelle mésoscopique : la structure nano-hétérogène de l'eau peut être définie par un phénomène interactif comme la cohérence, l'épitaxie, les processus température-pression lors d'une forte agitation et la formation de nanobulles colloïdales contenant des inclusions gazeuses d'oxygène, d'azote, de dioxyde de carbone, de silice et éventuellement la matière source utilisée pour le remède. Ces sujets font l'objet d'études en ce qui concerne la physique de la matière condensée. En outre, la façon dont les « informations » supposées être véhiculées par le solvant peuvent être transmises aux organismes doit encore être étudiée de manière approfondie, même si plusieurs hypothèses ont déjà été avancées. [124-129].

PERSPECTIVES

D'après les recherches expérimentales, rapprochées des théories homéopathiques traditionnelles, notre hypothèse de travail mise à jour sur l'action pharmacologique des médicaments homéopathiques pourrait être résumée comme indiqué ci-dessous :

1. Le principe des « similaires » (ou similarité) retient que le médicament en mesure de réguler un organisme malade (traitement homéopathique individualisé) est le même que celui capable d'induire un schéma similaire de symptômes dans un organisme sain. La pharmacopée homéopathique est donc développée par le biais d'expériences rigoureuses effectuées avec des centaines de substances sur des volontaires sains afin d'identifier leur pouvoir perturbateur spécifique et général.

2. La similarité thérapeutique de l'action du médicament peut être essentiellement basée sur le phénomène répandu de l'inversion des effets biologiques en fonction de la dose (en termes homéopathiques, dilution et dynamisation) ou sur l'état physiologique de l'organisme receveur. Par rapport à des organismes normaux, les organismes vivants stressés peuvent avoir une réaction antinomique à un même médicament.

3. Le médicament choisi en fonction du principe des similaires peut être perçu par des centres régulateurs spécifiques – ayant un rôle essentiel dans la pathogenèse des maladies – comme étant un signal « perturbateur », susceptible de déclencher une réaction homéodynamique qui fait basculer l'organisme cible (cellule, tissu, ou l'ensemble de l'organisme) vers un nouvel état dynamique, proche de l'état de santé.

4. L'information pharmacologique des médicaments homéopathiques peut être soit de nature chimique (dose ultra-faible, avec encore présence de molécules de principe actif) soit de nature biophysique (haute dilution/dynamisation, lorsque les informations sont transportées par le solvant), soit les deux.

5. Les méthodes cliniques homéopathiques sont beaucoup plus complexes que la réponse d'un organisme *in vitro* ou d'un organisme animal : elles s'étendent de la sémiologie fine à la pharmacologie fine (nanopharmacologie), en tenant compte des preuves accumulées en deux-cents ans d'expérimentations et d'études cliniques. Naturellement, ni les mécanismes d'analyse, ni le diagnostic « conventionnel » ne doivent être ignorés par le médecin homéopathe, mais doivent au contraire être pris en compte dans une approche intégrée et globale de la personne.

REMERCIEMENTS

La présente étude a été financée en partie au moyen d'une subvention des Laboratories Boiron srl, Milan (Italie) et en partie par le Ministère italien de l'Éducation, des Universités et de la Recherche. Les auteurs remercient le Dr. Luigi Marrari pour ses conseils et sa collaboration.

RÉFÉRENCES

- (1) Hahnemann CFS : *Versuch über ein neues Princip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneisubstanzen* (Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs), and some examinations of the previous principles. *Hufeland's Journal* 1796 ; 2 :391-439.
- (2) Bellavite P, Conforti A, Piasere V, Ortolani R : Immunology and homeopathy. 1. Historical background. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005 ; 2(4) :441-452.
- (3) Boyd LJ : *A Study of the Simile in Medicine* (edizione italiana a cura di P. Bellavite : Il Simile in Medicina, Ed. Cortina, Verona, 2001). Philadelphia, Boericke and Tafel, 1936.
- (4) Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Signorini A, Ortolani R, Conforti A : Scientific reappraisal of the «Principle of Similarity». *Med Hypoth* 1997 ; 49 :203-212.
- (5) Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A : Immunology and Homeopathy. 5. The Rationale of the 'Simile'. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007 ; 4(2) :149-163.
- (6) Martius F : *Das Arndt-Schulz Grundgesetz*. *Muench Med Wschr* 1923 ; 70 :1005-1006.
- (7) Calabrese EJ : Hormesis : why it is important to toxicology and toxicologists. *Environ Toxicol Chem* 2008 ; 27(7) :1451-1474.
- (8) Jonas WB, Ives JA : Should we explore the clinical utility of hormesis ? *Hum Exp Toxicol* 2008 ; 27(2) :123-127.
- (9) Calabrese EJ, Baldwin LA : The marginalization of hormesis. *Hum Exp Toxicol* 2000 ; 19(1) :32-40.
- (10) Calabrese EJ, Bachmann KA, Bailer AJ, Bolger PM, Borak J et al : Biological stress response terminology : Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 ; 222(1) :122-128.
- (11) Stebbing ARD : Hormesis : the stimulation of growth by low levels of inhibitors. *The Science of Total Environment* 1982 ; 22 :213-234.
- (12) Wagner H, Kreher B, Jurcic K : In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico-and femtogram quantities of cytostatic agents. *Arzneimittel-Forschung* 1988 ; 38 :273-275.
- (13) Von Zglinicki T, Edwall C, Ostlund E, Lind B, Nordberg M, Ringertz NR, Wroblewski J : Very low cadmium concentrations stimulate DNA synthesis cell growth. *J Cell Sci* 1992 ; 103 :1073-1081.
- (14) Van Wijk R, Wiegant FAC, Souren JEM, Ovelgonne JH, van Aken JM, Bol AWJM : A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants. *Biomed Ther* 1997 ; 15 :4-13.
- (15) Wiegant FA, Van Wijk R : The similia principle, results obtained in a cellular model system. *Homeopathy* 2010 ; in press.
- (16) Crain SM, Shen KF : Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 ; 92(23) :10540-10544.
- (17) Shen KF, Crain SM : Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res* 1997 ; 757(2) :176-190.
- (18) da Silva JL, Morishita T, Escalante B, Staudinger R, Drummond G, Goligorsky MS, Lutton JD, Abraham NG : Dual role of heme oxygenase in epithelial cell injury : contrasting effects of short-term and long-term exposure to oxidant stress. *J Lab Clin Med* 1996 ; 128(3) :290-296.
- (19) Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P : Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation* 1997 ; 21(5) :519-530.

- (20) Andrioli G, Lussignoli S, Ortolani R, Minuz P, Vella F, Bellavite P : Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coag Fibrinol* 1996 ; 7 :153-156.
- (21) Bellavite P, Carletto A, Biasi D, Caramaschi P, Poli F, Suttora F, Bambara LM : Studies of skin-window exudate human neutrophils : complex patterns of adherence to serum-coated surfaces in dependence on FMLP doses. *Inflammation* 1994 ; 18(6) :575-587.
- (22) Bellavite P, Lussignoli S, Semizzi M, Ortolani R, Signorini A : The similia principle. From cellular models to regulation of homeostasis. *Brit Hom J* 1997 ; 86 :73-85.
- (23) Chirumbolo S, Conforti A, Lussignoli S, Metelmann H, Bellavite P : Effects of Podophyllum peltatum compounds in various preparations dilutions on human neutrophil functions in vitro. *Brit Hom J* 1997 ; 86 :16-26.
- (24) Chirumbolo S, Conforti A, Ortolani R, Vella A, Marzotto M, Bellavite P : Stimulus-specific regulation of CD63 and CD203c membrane expression in human basophils by the flavonoid quercetin. *Int Immunopharmacol* 2009 ; doi:10.1016/j.intimp.2009.10.014
- (25) Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M : Effect of high dilutions of Arsenicum album on wheat seedlings from seed poisoned with the same substance. *Br Homeopath J* 1997 ; 86 :86-89.
- (26) Betti L, Borghini F, Nani D : Plant models for fundamental research in homeopathy. *Homeopathy* 2003 ; 92(3) :129-130.
- (27) Pongratz W, Nogrask A, Endler PC : Highly diluted agitated silver nitrate and wheat seedling development. Effect kinetics of a process of successive agitation phases ; in : Schulte J, Endler PC, (eds) : *Fundamental Research in Ultra High Dilution and Homeopathy*. Dordrecht, Kluwer, 2000, pp 143-154.
- (28) Brizzi M, Lazzarato L, Nani D, Borghini F, Peruzzi M, Betti L : A Biostatistical Insight into the As2O3 High Dilution Effects on the Rate and Variability of Wheat Seedling Growth. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005 ; 12(5) :277-283.
- (29) Delbancut A, Dorfman P, Cambar J : Protective effect of very low concentrations of heavy metals cadmium and cisplatin against cytotoxic doses of these metals on renal tubular cell cultures. *Br Homeopath J* 1993 ; 82 :123-124.
- (30) 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(5) :421-427.
- (31) Jonas W, Lin Y, Tortella F : Neuroprotection from glutamate toxicity with ultra-low dose glutamate. *Neuroreport* 2001 ; 12(2) :335-339.
- (32) Marotta D, Marini A, Banaudha K, Maharaj S, Ives J, Morrissette CR, Jonas WB : Non-linear effects of cycloheximide in glutamate-treated cultured rat cerebellar neurons. *Neurotoxicology* 2002 ; 23(3) :307-312.
- (33) Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fa M, Staniszewski A, Palmeri A, Arancio O : Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci* 2008 ; 28(53) :14537-14545.
- (34) Endler PC, Pongratz W, Kastberger G, Wiegant FAC, Haidvogel M : Climbing activity in frogs the effect of highly diluted succussed thyroxine. *Br Homeopath J* 1991 ; 80 :194-200.
- (35) Endler PC, Pongratz W, Van Wijk R, Wiegant FAC, Waltl K, Gehrler M, Hilgers H : A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution the organism in a model of amphibia ; in : Endler PC, Schulte J, (eds) : *Ultra High Dilution*. Dordrecht, Kluwer Acad. Publ., 1994, pp 39-68.
- (36) Endler PC, Ludtke R, Heckmann C, Zausner C, Lassnig H, Scherer-Pongratz W, Haidvogel M, Frass M : Pretreatment with thyroxine (10-(8) parts by weight) enhances a 'curative'effect of homeopathically prepared thyroxine (10-(13)) on lowland frogs. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003 ; 10(3) :137-142.
- (37) Weber S, Endler PC, Welles SU, Suanjak-Traidl E, Scherer-Pongratz W, Frass M, Spranger H, Peithner G, Lothaller H : The effect of homeopathically prepared thyroxine on highland frogs : influence of electromagnetic fields. *Homeopathy* 2008 ; 97(1) :3-9.

- (38) Doutremepuich C, Aguejof O, Belon P : Effects of ultra-low-dose aspirin on embolization in a model of laser-induced thrombus formation. *Semin Thromb Hemost* 1996 ; 22 Suppl 1 :67-70.
- (39) Aguejof O, Eizayaga F, Desplat V, Belon P, Doutremepuich C : Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 ; 15(5) :523-528.
- (40) Cohen MV, Downey JM : Myocardial preconditioning promises to be a novel approach to the treatment of ischemic heart disease. *Annu Rev Med* 1996 ; 47 :21-29.
- (41) Kim J, Jang HS, Park KM : Reactive oxygen species generated by renal ischemia and reperfusion trigger protection against subsequent renal ischemia and reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 298(1) :F158-F166.
- (42) Gupta C : The role of estrogen receptor, androgen receptor and growth factors in diethylstilbestrol-induced programming of prostate differentiation. *Urol Res* 2000 ; 28(4) :223-229.
- (43) Weiner HL, Friedman H, Miller A, Khoury SJ, Al Sabbagh A, Santos L, Sayegh M, Nusseblatt RB, Trentham DE, Hafler DA : Oral tolerance : Immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu Rev Immunol* 1994 ; 12 :809-837.
- (44) Faria AM, Weiner HL : Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005 ; 206 :232-259.
- (45) Kayser V, Benoist JM, Neil A, Gautron M, Guilbaud G. Behavioural and electrophysiological studies on the paradoxical antinociceptive effects of an extremely low dose of naloxone in an animal model of acute and localized inflammation. *Exp.Brain.Res.* 1988 ; 73 :402-410.
- (46) Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K : Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; 300(2) :588-596.
- (47) Singh VP, Patil CS, Jain NK, Singh A, Kulkarni SK : Paradoxical effects of opioid antagonist naloxone on SSRI-induced analgesia and tolerance in mice. *Pharmacology* 2003 ; 69(3) :115-122.
- (48) Bastide P, Aubin B, Baronnet S : Étude pharmacologique d'une préparation d'Apis mel.(7CH) vis-à-vis de l'erythème aux rayons U.V. chez le cobaye albinos. *Ann Homéop Fr* 1975 ; 3 :289-294.
- (49) Bildet J, Guyot M, Bonini F, Grignon MC, Poitevin B, Quilichini R : Mise en évidence des effets de dilutions d'Apis mellifica et d'Apium virus vis-à-vis de l'erythème provoqué par un rayonnement U.V. chez le cobaye. *Ann Pharm Fr* 1989 ; 47(1) :24-32.
- (50) Conforti A, Signorini A, Bellavite P : Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats ; in : Bornoroni C, (ed) : Omeomed92. Bologna, Editrice Compositori, 1993, pp 163-169.
- (51) Park HJ, Lee SH, Son DJ, Oh KW, Kim KH, Song HS, Kim GJ, Oh GT, Yoon DY, Hong JT : Antiarthritic effect of bee venom : inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF-kappaB through interaction with the p50 subunit. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50(11) :3504-3515.
- (52) Lee JY, Kang SS, Kim JH, Bae CS, Choi SH : Inhibitory effect of whole bee venom in adjuvant-induced arthritis. *In Vivo* 2005 ; 19(4) :801-805.
- (53) Ugazio G, Koch RR, Rechnagel RO : Mechanism of protection against carbon tetrachloride by prior carbon tetrachloride administration. *Exp Mol Path* 1972 ; 16 :281-285.
- (54) Pound AW, Lawson TA : Reduction of carbon tetrachloride toxicity by prior administration of a single small dose in mice and rats. *Br J Exp Pathol* 1975 ; 56(2) :172-179.
- (55) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Ortolani R, Verlatto G, Bellavite P : Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1995 ; 8(2) :113-121.
- (56) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Verlatto G, Ortolani R, Bellavite P, Andrighetto G : Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low — dose *Mycobacterium butyricum*. *Eur J Pharmacol* 1997 ; 324(2-3) :241-247.

- (57) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Ortolani R, Cuzzolin L, Benoni G, Bellavite P : Cytokine and nitric oxide levels in a rat model of immunologic protection from adjuvant-induced arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2001 ; 14 :153-160.
- (58) Lapp C, Wurmser L, Ney J : Mobilization de l'arsenic fixéchez le cobaye sous l'influence des doses infinitesimales d'arseniate. *Thérapie* 1955 ; 10 :625-638.
- (59) Cazin JC, Cazin M, Gaborit JL, Chaoui A, Boiron J, Belon P, Cherruault Y, Papapanayotou C : A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of Arsenic on the retention and mobilisation of Arsenic in the rat. *Human Toxicology* 1987 ; 6 :315-320.
- (60) Kundu SN, Mitra K, Bukhsh AR : Efficacy of a potentized homeopathic drug (Arsenicum-album-30) in reducing cytotoxic effects produced by arsenic trioxide in mice : III. Enzymatic changes and recovery of tissue damage in liver. *Complement Ther Med* 2000 ; 8(2) :76-81.
- (61) Banerjee P, Biswas SJ, Belon P, Khuda-Bukhsh AR : A potentized homeopathic drug, arsenicum album 200, can ameliorate genotoxicity induced by repeated injections of arsenic trioxide in mice. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2007 ; 54(7) :370-376.
- (62) Banerjee P, Bhattacharyya SS, Pathak S, Naoual B, Belon P, Khuda-Bukhsh AR : Comparative efficacy of two microdoses of a potentized homeopathic drug, arsenicum album, to ameliorate toxicity induced by repeated sublethal injections of arsenic trioxide in mice. *Pathobiology* 2008 ; 75(3) :156-170.
- (63) De Gerlache J, Lans M : Modulation of experimental rat liver carcinogenesis by ultra low doses of the carcinogens ; in : Doutremepuich C, (ed) : *Ultra Low Doses*. London, Taylor Francis, 1991, pp 17-26.
- (64) Waddell WJ : Critique of dose response in carcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 2006 ; 25(7) :413-436.
- (65) Calabrese EJ, Baldwin LA : Can the concept of hormesis Be generalized to carcinogenesis ? *Regul Toxicol Pharmacol* 1998 ; 28(3) :230-241.
- (66) Satti J : The emerging low-dose therapy for advanced cancers. *Dose Response* 2009 ; 7(3) :208-220.
- (67) Cui X, Su J, Li Y, Shiloach J, Solomon S, Kaufman JB, Mani H, Fitz Y, Weng J, Altaweel L, Besch V, Eichacker PQ : Bacillus anthracis cell wall produces injurious inflammation but paradoxically decreases the lethality of anthrax lethal toxin in a rat model. *Intensive Care Med* 2009 ; doi : 10.1007/s00134-009-1643-9
- (68) Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, Conforti A : Homeopathic Doses of Gelsemium sempervirens Improve the Behavior of Mice in Response to Novel Environments. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009 ; doi :10.1093/ecam/nep139.
- (69) Van Wijk R, Wiegant FAC : Stimulation of self-recovery by similia principle. Mode of testing in fundamental research. *Br Homeopath J* 1995 ; 84 :131-139.
- (70) Wiegant FA, Souren JEM, Van Wijk R : Stimulation of survival capacity in heat shocked cells by subsequent exposure to minute amounts of chemical stressors ; role of similarity in hsp-inducing effects. *Hum Exp Toxicol* 1999 ; 18(7) :460-470.
- (71) Bellavite P, Chirumbolo S, Lippi G, Andrioli G, Bonazzi L, Ferro I : Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils. *Cell Biochem Funct* 1993 ; 11(4) :231-239.
- (72) Bellavite P, Chirumbolo S, Santonastaso C, Biasi D, Lussignoli S, Andrioli G : Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides. Activation, regulation, and inverse effects according to the agonist dose and cell condition ; in : Bastide M, (ed) : *Signals and Images*. Dordrecht, Kluwer Acad. Publ., 1997, pp 111-119.
- (73) Chirumbolo S, Brizzi M, Ortolani R, Vella A, Bellavite P : Inhibition of CD203c membrane up-regulation in human basophils by high dilutions of histamine : a controlled replication study. *Inflamm Res* 2009 ; 58(11) :755-764.
- (74) Preethi KC, Kuttan G, Kuttan R : Anti-Tumour Activity of Ruta Graveolens Extract. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2006 ; 7 :439-443.

- (75) Sunila ES, Kuttan R, Preethi KC, Kuttan G : Dynamized preparations in cell culture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009 ; 6(2) :257-263.
- (76) Davenas E, Poitevin B, Benveniste J : Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur J Pharmacol* 1987 ; 135 :313-319.
- (77) Oberbaum M, Weisman Z, Kalinkovich A, Bentwich Z : Healing chronic wounds performed on mouse ears using silica (SiO₂) as a homeopathic remedy. Pharmacological study of homeopathic high dilutions ; in : Bastide M, (ed) : *Signals Images*. Dordrecht, Kluwer, 1997, pp 191-199.
- (78) Doutremepuich C, De Seze O, Anne MC, Hariveau E, Quilichini R : Platelet aggregation on whole blood after administration of ultra low dosage acetylsalicylic acid in healthy volunteers. *Thromb Res* 1987 ; 47(3) :373-377.
- (79) Doux JD, Bazar KA, Lee PY, Yun AJ : Can chronic use of anti-inflammatory agents paradoxically promote chronic inflammation through compensatory host response ? *Med Hypotheses* 2005 ; 65(2) :389-391.
- (80) Bond RA : Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing ? *Trends Pharmacol Sci* 2001 ; 22(6) :273-276.
- (81) Yun AJ : The intellectual lineage of paradoxical pharmacology strategy. *Med Hypotheses* 2005 ; 65(4) :815.
- (82) Teixeira MZ : Homeopathic use of modern medicines : utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses* 2003 ; 60(2) :276-283.
- (83) Teixeira MZ : 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases' : a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy* 2005 ; 94(4) :265-266.
- (84) Wilder J : Das «Ausgangswert-Gesetz», ein unbeachtetes biologisches Gesetz und seine Bedeutung für Forschung und Praxis. *Zeit d Gesamte Neur u Psych* 1931 ; 137 :317.
- (85) Wilder J : Stimulus and response : the law of initial value. Bristol, Wright, 1967.
- (86) Adams DO, Hamilton TA : Macrophages as destructive cells in host defense ; in : Gallin JI, (ed) : *Inflammation*, 2nd edition. New York, Raven Press, 1992, pp 637-662.
- (87) Li SH, Chan SC, Kramer SM, Hanifin JM : Modulation of leukocyte cyclic AMP phosphodiesterase activity by recombinant interferon-gamma : evidence for a differential effect on atopic monocytes. *J Interferon Res* 1993 ; 13(3) :197-202.
- (88) Majerus M : A critical appraisal of scientific arguments regarding basic research in homeopathy : A comprehensive examination of the francophone literature. *Berl J Res Hom* 1991 ; 1 (4/5) :301-324.
- (89) Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R : Immunology and Homeopathy. 2. Cells of the Immune System and Inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006 ; 3(1) :13-24.
- (90) Bellavite P, Conforti A, Ortolani R : Immunology and homeopathy. 3. Experimental studies on animal models. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006 ; 3 :171-186.
- (91) Van Wijk R, Clausen J, Albrecht H : The rat in basic therapeutic research in homeopathy. *Homeopathy* 2009 ; 98(4) :280-286.
- (92) Khuda-Bukhsh AR : Mice as a model for homeopathy research. *Homeopathy* 2009 ; 98(4) :267-279.
- (93) Bellavite P, Magnani P, Marzotto M, Conforti A : Assays of homeopathic remedies in rodent behavioural and psychopathological models. *Homeopathy* 2009 ; 98(4) :208-227.
- (94) Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissshuhn TE, Baumgartner S, Willich SN : The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies—a systematic review of the literature. *Complement Ther Med* 2007 ; 15(2) :128-138.
- (95) Linde K, Jonas WB, Melchart D, Worku F, Wagner H, Eitel F : Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum Exp Toxicol* 1994 ; 13 :481-492.
- (96) Fisher P : In vitro models for homeopathic high dilutions : the quest for reproducibility. *J Altern Complement Med* 2006 ; 12(4) :357-358.

- (97) Nani D, Brizzi M, Lazzarato L, Betti L : The role of variability in evaluating ultra high dilution effects : considerations based on plant model experiments. *Forsch Komplement Med* (2006) 2007 ; 14(5) :301-305.
- (98) Poitevin B, Aubin M, Royer JF : Effet de belladonna et ferrum phosphoricum sur la chemiluminescence des polynucléaires neutrophiles humains. *Ann Homéop Fr* 1983 ; 3 :5-12.
- (99) Aubin M, Baronnet S, Bastide P, Bastide J : Étude pharmacologique d'une préparation d'Apis 7CH administrée par voie oro-perlinguale, vis-à-vis de l'érythème aux rayons U.V. chez le cobaye albinos. *Ann Homéop Fr* 1976 ; 18 :185-189.
- (100) Poitevin B, Aubin M, Benveniste J : Approche d'une analyse quantitative de l'effet d'apis mellifica sur la degranulation des basophiles humains in vitro. *Innov Tech Biol Med* 1986 ; 7 :64-68.
- (101) Davenas E, Beauvais F, Amara J, Robinson M, Miadonna A, Tedeschi A, Pomeranz B, Fortner P, Belon P, Sainte-Laudy J, Poitevin B, Benveniste J : Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 1988 ; 333 :816-818.
- (102) Ovelgonne JH, Bol AWJM, Hop WCJ, Van Wijk R : Mechanical agitation of very dilute antiserum against IgE has no effect on basophil staining properties. *Experientia* 1992 ; 48 :504-508.
- (103) Hirst SJ, Hayes NA, Burridge J, Pearce FL, Foreman JC : Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against human IgE. *Nature* 1993 ; 366 :525-527.
- (104) Benveniste J : Memory of water revisited (letter). *Nature* 1994 ; 370 :322.
- (105) Cherruault Y, Guillez A, Sainte-Laudy J, Belon P : E'tude mathématique et statistique des effets de dilutions successives de chlorhydrate d'histamine sur la réactivité des basophiles humains. *Bio-Sciences* 1989 ; 7 :63-72.
- (106) Sainte-Laudy J, Belon P : Inhibition of human basophil activation by high dilutions of histamine. *Agent Actions (Inflamm Res)* 1993 ; 38 :C245-C247.
- (107) Sainte-Laudy J, Belon P : Analysis of immunosuppressive activity of serial dilutions of histamine on human basophil activation by flow cytometry. *Inflamm Res* 1996 ; 45 :S33-S34.
- (108) Sainte-Laudy J, Belon P : Application of flow cytometry to the analysis of the immunosuppressive effect of histamine dilutions on human basophil activation : effect of cimetidine. *Inflamm Res* 1997 ; 46 :S27-S28.
- (109) Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni PF, Sainte-Laudy J, Roberfroid M, Wiegant FAC : Inhibition of human basophil degranulation by successive histamine dilutions : results of a European multi-centre trial. *Inflamm Res* 1999 ; 48 :S17-S18.
- (110) Sainte-Laudy J. Modulation of allergen and anti-IgE induced human basophil activation by serial histamine dilutions. *Inflamm.Res.* 2000 ; 49 (suppl.1), S5-S6.
- (111) Sainte-Laudy J : Stimulatory effect of high dilutions of histamine on activation of human basophils induced by anti-IgE. *Inflamm Res* 2001 ; 50 (2) :S63-S64.
- (112) Brown V, Ennis M : Flow-cytometric analysis of basophil activation : inhibition by histamine at conventional and homeopathic concentrations. *Inflamm Res* 2001 ; 50 (2) :S47-S48.
- (113) Lorenz I, Schneider EM, Stolz P, Brack A, Strube J : Sensitive flow cytometric method to test basophil activation influenced by homeopathic histamine dilutions. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003 ; 10(6) :316-324.
- (114) Lorenz I, Schneider EM, Stolz P, Brack A, Strube J : Influence of the diluent on the effect of highly diluted histamine on basophil activation. *Homeopathy* 2003 ; 92(1) :11-18.
- (115) Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni P, Roberfroid M, Sainte-Laudy J, Wiegant F. Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflamm.Res.* 2004 ; 53, 181-188.
- (116) Guggisberg AG, Baumgartner SM, Tschopp CM, Heusser P : Replication study concerning the effects of homeopathic dilutions of histamine on human basophil degranulation in vitro. *Complement Ther Med* 2005 ; 13(2) :91-100.
- (117) Sainte-Laudy J, Belon P : Use of four different flow cytometric protocols for the analysis of human basophil activation. Application to the study of the biological activity of high dilutions. *Inflamm Res* 2006 ; 55 (1) :1-2.

- (118) Sainte-Laudy J, Belon P : Improvement of flow cytometric analysis of basophil activation inhibition by high histamine dilutions. A novel basophil specific marker : CD 203c. *Homeopathy* 2006 ; 95(1) :3-8.
- (119) Sainte-Laudy J, Boujenaini N, Belon P : Confirmation of biological effects of high dilutions. Effects of submolecular concentrations of histamine and 1-, 3 — and 4-methylhistamines on human basophil activation. *Inflamm Res* 2008 ; 57 (1) :S27-S28.
- (120) Sainte-Laudy J, Boudjedaini N, Belon P : Differential effect of storage on molecular and ultra-molecular dilutions of histamine. *Inflamm Res* 2009 ; 58 (1) :30-31.
- (121) Sainte-Laudy J, Sambucy JL, Belon P : Biological activity of ultra low doses I. Effect of ultra low doses of histamine on human basophil degranulation triggered by *D. pteronissinus* extract ; in : Doutrépeuich C, (ed) : *Ultra Low Doses*. London, Taylor and Francis, 1991, pp 127-138.
- (122) Sainte-Laudy J, Belon P : Inhibition of basophil activation by histamine : a sensitive and reproducible model for the study of the biological activity of high dilutions. *Homeopathy* 2009 ; 98(4) :186-197.
- (123) Chirumbolo S, Vella A, Ortolani R, DeGironcoli M, Solero P, Tridente G, Bellavite P : Differential response of human basophil activation markers : a multi-parameter flow cytometry approach. *Clin Mol Allergy* 2008 ; 16(6) :12.
- (124) Widakowich J : Pharmacodynamic principles of homeopathy. *Med Hypotheses* 2000 ; 54(5) :721-722.
- (125) Bellavite P, Signorini A : *The Emerging Science of Homeopathy*. Berkeley (CA), North Atlantic, 2002.
- (126) Bellavite P : Complexity science and homeopathy. A synthetic overview. *Homeopathy* 2003 ; 92 :203-212.
- (127) Khuda-Bukhsh AR : Towards understanding molecular mechanisms of action of homeopathic drugs : an overview. *Mol Cell Biochem* 2003 ; 253(1-2) :339-345.
- (128) Hyland ME : Does a form of 'entanglement' between people explain healing ? An examination of hypotheses and methodology. *Complement Ther Med* 2004 ; 12(4) :198-208.
- (129) Bell IR, Koithan M : Models for the study of whole systems. *Integr Cancer Ther* 2006 ; 5(4) :293-307.