



© Fotolia.com / Vision Images

Existe-t-il une recherche dans le domaine du médicament homéopathique ?

La science a de l'avenir et l'avenir de la science passe par la recherche. Ce n'est pas le regretté astronome et scientifique Carl Sagan qui contredirait ces propos, lui à qui l'on doit : « L'absence de preuves n'est pas la preuve de l'absence. » Au cours de ces dernières années ont été accumulés plus de résultats sur l'intérêt de la thérapeutique homéopathique que cela n'avait été fait en plus de deux siècles.

Depuis plus de cinquante ans, grâce à l'impulsion originale et l'esprit scientifique de Jean et Henri Boiron, l'équipe de recherche et développement met tout en œuvre pour continuer à travailler avec curiosité, respect et le souci de préserver le capital santé des patients. Au cours de ces dernières années ont été apportés et accumulés plus de résultats et de démonstration de l'intérêt de la thérapeutique homéopathique qu'en plus de deux cents ans.

Grâce à la démultiplication des progrès de la science, en particulier des nanotechnologies, grâce à une écoute attentive et à une quête scientifique, notamment de la

part d'unités de recherche Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et CNRS (Centre national de la recherche scientifique), et grâce à la préoccupation des autorités de santé, nous progressons avec ambition et humilité, pour contribuer à faire reconnaître l'homéopathie comme alternative thérapeutique efficace et utile, aussi bien auprès des autorités que des professionnels de santé ou du grand public.

Acquis et connaissances

C'est tout d'abord à la recherche fondamentale, physique ou pharmacologique, que l'on doit les

réponses aux questions sur la structure des hautes dilutions d'une substance et leurs effets sur des systèmes vivants, *in vitro* sur des cultures cellulaires ou *in vivo* sur des animaux.

La structure physique des hautes dilutions

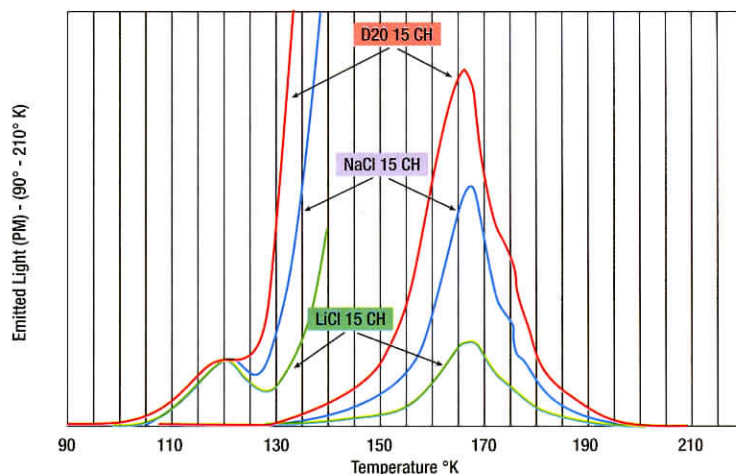
Depuis plus de 15 ans, les travaux du Pr Louis Rey^{1,2} sur la thermoluminescence (*encadré 1*) contribuent à apporter la preuve de l'existence dans l'espace d'une structure physique des hautes dilutions, en particulier les centésimales hahnemanniennes (CH), de substances aussi simples que du chlorure de sodium (NaCl), du chlorure de lithium (LiCl), comparées entre elles et à celles du témoin, D2O ou eau lourde.

Ces résultats (*figure 1*) permettent d'affirmer que :

- la structure physique d'une dilution de NaCl 15 CH est différente de LiCl 15 CH et de D2O 15 CH, alors même que l'on se situe à des niveaux de dilutions tels que statistiquement, selon la loi d'Avogadro, il n'existe aucune chance de retrouver une molécule de la substance de base dissoute au-dessus d'une concentration de 10^{-24} mol, soit environ 12 CH ;
- les structures physiques de différentes dilutions de LiCl (3 CH, 5 CH, 7 CH, 9 CH) sont différentes entre elles.

Bien entendu, ces résultats n'expliquent pas l'efficacité des médicaments homéopathiques, mais permettent d'affirmer que ceux-ci, fabriqués à partir de substances différentes, sont des médicaments distincts les uns des autres et, surtout, sont différents de leur excipient seul.

Grâce à ses travaux sur la résonance magnétique nucléaire appliquée à des dilutions d'histamine, dans de l'eau ou dans une solution saline, le Pr Jean-Louis Demangeat^{3,4} éclaire une autre voie de la recherche sur les hautes dilutions, en démontrant qu'il existe une organisation supramoléculaire des molécules de solvant (eau), induite par le processus de dilution/dynamisation. Celle-ci peut être perturbée



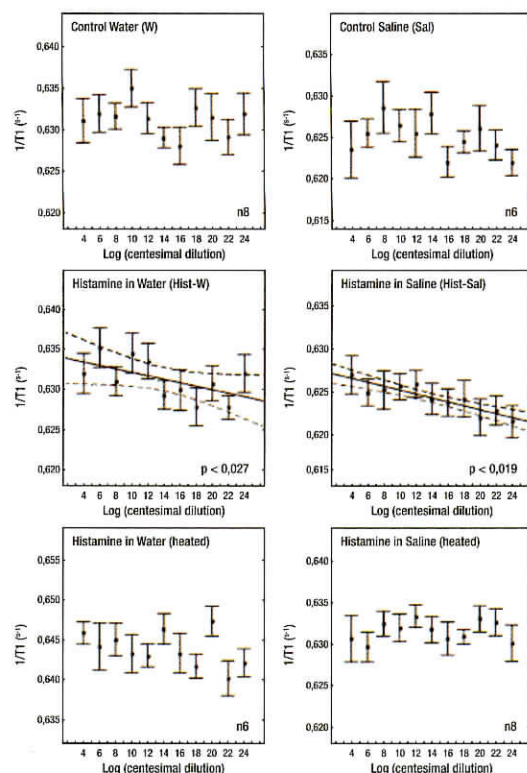
© DR

et mesurée aussi bien par l'adjonction de chlorure de fer (III), (FeCl_3), que par la chaleur (*figure 2*). Enfin, les travaux du Pr Vittorio Elia⁵, de l'université de Naples, confirment ce que nous savons déjà de l'organisation moléculaire de l'eau, par des mesures de la conductivité électrique de nombreux échantillons contenant des solutés en quantités très réduites.

Des substances en dilutions homéopathiques induisent une réaction et un effet sur un système vivant, *in vitro* et *in vivo*

Depuis plusieurs années, le Pr Ayikoe Guy Mensah-Nyagan^{6,7} et son équipe de chercheurs du CNRS,

• Figure 1 : Courbes de thermoluminescence de hautes dilutions de LiCl, de NaCl et de D2O, après irradiation par des rayons X à 0,4 kGy, et à 77°K, en fonction de leur température de réchauffement.



© DR

• Figure 2 : Taux de relaxation R1 dans des dilutions d'histamine et dans des solutions contrôles en fonction de la dilution. Les données des six séries sont tracées point par point avec une valeur moyenne et un écart type. Malgré la dispersion des valeurs, une tendance à la variation de R1 est observée pour des dilutions d'histamine diluée dans de l'eau (hist-W) et des dilutions d'histamine en solution saline (hist-Sal), par rapport au témoin et aux solutions chauffées. Des corrélations linéaires significatives entre R1 et log (dilution centésimale) sont confirmées pour Hist-W ($p < 0,027$) et Hist-Sal ($p < 0,019$). Les solutions contrôles et les échantillons chauffés ne présentent pas de variation significative de R1 en fonction de la dilution (ns).

Encadré 1. Définitions

- La thermoluminescence est définie par l'analyse du spectre lumineux invisible à l'œil nu, émis lors du réchauffement à 25 °C d'une substance liquide préalablement congelée à -196 °C, et irradiée avec des rayons à haute énergie, gamma ou X. Ce spectre lumineux prédomine lors du réchauffement, respectivement à 120 °K et 170 °K.
- Hormesis est un phénomène pharmacologique et clinique d'objectivation récente, qui démontre, pour plus de 900 substances chimiques, l'inversion des effets d'une substance en fonction de la dose. Ce phénomène pourrait expliquer l'effet thérapeutique de certains médicaments homéopathiques.

travaillant sur les stéroïdes et le système nociceptif, ont démontré plusieurs points.

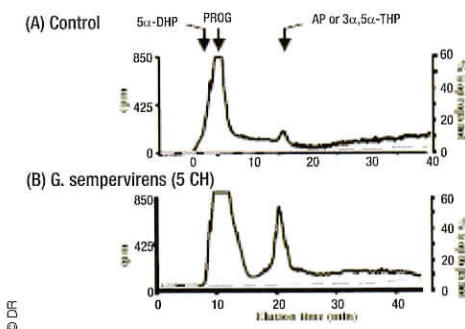
- **Des dilutions de *Gelsemium* 5 CH et 9 CH et de gelsemine 5 CH et 9 CH** (l'alcaloïde principal de la teinture mère [TM] de *Gelsemium*), induisent une augmentation statistiquement significative de la biosynthèse de l'allopregnanolone au niveau du système nerveux central du rat (système limbique), par rapport au placebo. L'allopregnanolone est un neuromédiateur synthétisé à partir de la progestérone, connu pour ses propriétés neuroprotectrices et son implication dans la régulation de l'anxiété et de la douleur.

- **Les dilutions de *Gelsemium* agissent** vraisemblablement au niveau des récepteurs glycinergiques membranaires (figure 3), car l'effet de stimulation de ceux-ci, au niveau de la biosynthèse de l'allopregnanolone, est complètement bloqué par la strychnine à des concentrations de 10^{-6} mol ; la strychnine est un antagoniste sélectif connu des récepteurs glycinergiques.

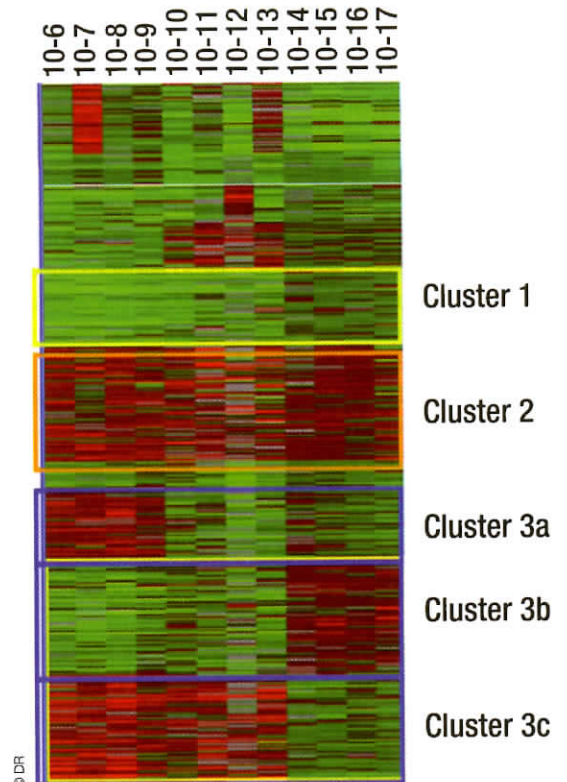
- **L'effet de l'administration quotidienne de *Gelsemium* 3 CH et 5 CH**, chez le rat, améliore les paramètres de l'anxiété, mesurés en particulier avec les tests du labyrinthe en croix surélevée (*elevated plus-maze apparatus*).

L'équipe du Pr Paolo Bellavite⁸ de l'Université de Vérone, a travaillé également sur des souris avec des tests standardisés semblables : chambre claire/obscur (light and dark ou LD) et champs ouverts (*open field* ou OF) en comparant l'effet de *Gelsemium* 5 CH, 7 CH et 30 CH, du diazépam à 1 mg/kg et d'un placebo. Dans cette expérience, le test LD n'était pas modifié par les injections de *Gelsemium*, par rapport au diazépam. En revanche, l'épreuve de l'OF était très modifiée et statistiquement significative pour le *Gelsemium*, mais sans modification avec le diazépam. Cette différence d'effet observée sur l'anxiété et le comportement moteur des animaux, y compris pour des hautes dilutions de *Gelsemium*, a amené les chercheurs à émettre l'hypothèse d'une voie d'action du médicament indépendante de celle des neurostéroïdes.

• Figure 3 : Effet de dilutions de *Gelsemium* sur la biosynthèse de l'allopregnanolone ($3\alpha, 5\alpha$ -tetrahydroprogesterone) dans le système limbique du rat.



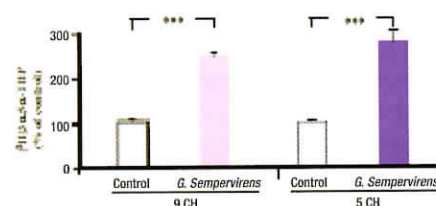
© DR



© DR

• Figure 4 : Regroupement des profils d'expression génique d'un ensemble de cellules traitées par Cu, par rapport à des cellules non traitées de référence en fonction de la concentration en Cu (10^{-6} à 10^{-17} mol). Les données des puces à ADN sont analysées par moyennes et par cluster de gènes : seuls les gènes exprimés dans au moins 80 % de l'expérimentation sont inclus dans l'analyse (lignes horizontales). Le log2 des niveaux d'expression de gènes (traité / non traité) est en code couleur : le rouge indique la sur expression des gènes, le vert la sous-expression des gènes et le noir l'absence de changement.

Parmi les nanotechnologies, les *microarrays* – ou puces à ADN –, permettent de mesurer l'effet de hautes dilutions de substances sur l'expression génique de cellules humaines. Ainsi, des dilutions homéopathiques de *Cuprum metallicum* peuvent modifier l'expression génique de gènes de cellules de prostate humaine (figure 4).



G. Sempervirens (9 CH and 5 CH) strongly enhanced [3 H]PROG conversion into [3 H]AP in the rat limbic system slices.

HPLC-MS/MS characterization of [3 H]progesterone newly-synthesized from [3 H]PROG in the limbic system

En effet, ces nano-dispositifs sont capables de détecter des concentrations de l'ordre du femtomole, c'est-à-dire 10^{-15} mol, ce qui correspond à une dilution d'environ 8 CH. Pour donner une image de la puissance de ces systèmes d'analyse, les nanotechnologies peuvent dépister les modifications induites par le passage d'une seule goutte de lait dans une piscine olympique.

Ainsi, une étude récente⁹ a démontré l'influence de dilutions de cuivre, comprises entre 10^{-6} mol et 10^{-17} mol, sur des cellules de prostate humaine. Les *microarrays* utilisés permettaient d'analyser 41 000 gènes, soit tout le génome humain. On constate que l'expression de gène est modifiée de façon significative par rapport au contrôle, que les cellules captent bien l'information « *cuivre en très faible concentration* » et mettent en place une réponse spécifique, qui dépend de la dose.

Les résultats des études précliniques nous confortent dans l'idée qu'il existe bien une pharmacologie des dilutions dynamisées, qu'un système vivant répond à des concentrations faibles ou infinitésimales de substance, dont l'action est mesurable par des nanotechnologies de référence. En revanche, ils doivent nous faire reconsidérer les lois classiques de l'effet dose¹⁰, illustré par le phénomène de l'Homösis (encadré 1, page précédente), et de la notion de récepteur chimique, nous ouvrant ainsi des perspectives de traitement dans de nouveaux domaines.

Bénéficier d'une thérapeutique sans risque

La demande d'un patient est de bénéficier d'une thérapeutique sans risque pour sa santé. L'aphorisme « *primum non nocere* » attribué à Hippocrate est plus que jamais d'actualité en santé publique.

Publier, demain, l'étude clinique qui prouvera, à elle seule, l'efficacité de toute homéopathie est un fantasme. Mesurer l'efficacité d'un médicament contre un placebo ou un traitement de référence ne concerne qu'une pathologie ou un syndrome à la fois, et non pas une méthode thérapeutique dans son ensemble. C'est la conclusion de plusieurs méta-analyses écrites et publiées depuis 1991, qui sont toutes en faveur de l'effet propre du médicament homéopathique, jugé supérieur à celui induit par le placebo.

Selon une étude portant sur 107 essais, « *le niveau de preuve des essais cliniques est positif mais insuffisant pour tirer des conclusions définitives* »¹¹.

Une autre analyse de 20 essais sélectionnés parmi 184 montre que « *les malades traités par homéopathie ont eu plus d'effets bénéfiques que ceux traités par placebo [...] Le nombre de résultats significatifs n'est en toute probabilité pas dû au seul hasard* »¹².

Après un travail portant sur 89 essais sélectionnés parmi 186, on voit que « [...] Les résultats de cette

méta-analyse sont incompatibles avec l'hypothèse que les effets cliniques de l'homéopathie sont exclusivement dus à un effet placebo »¹³.

Selon une étude portant sur 32 essais sélectionnés, « *les résultats des essais randomisés retenus suggèrent que l'homéopathie individualisée a un effet supérieur au placebo* »¹⁴.

Enfin, suite à l'examen de 110 essais sélectionnés parmi 165, malgré une conclusion négative posée sur la base d'une analyse restreinte du travail effectué, la méta-analyse est globalement positive : « *21 (19 %) des essais sur l'homéopathie et neuf (8 %) essais sur la médecine conventionnelle ont été de qualité supérieure. La plupart des odds ratios ont signalé un effet bénéfique de l'intervention. L'hétérogénéité des résultats a été moins prononcée pour l'homéopathie que pour la médecine conventionnelle. Il est peu probable que cette différence puisse être attribuée au hasard.* »¹⁵

À la suite des travaux de Shang¹⁵, une étude a été publiée¹⁶. Les auteurs ont réalisé une analyse de sensibilité d'après les études conduites par Shang *et al.* sur des sous-ensembles d'études sélectionnées parmi celles de grande qualité. Ils en arrivent à la conclusion que « *les résultats de la méta-analyse varient en fonction du seuil choisi pour définir les échantillons de grande taille. Du fait de la forte hétérogénéité entre les études, les résultats et conclusions de Shang sont moins probants que ce qui avait été avancé* ». Cela remet ainsi en cause les conclusions négatives de cette méta-analyse basée sur une analyse restreinte en sous-groupe.

Démontrer le bénéfice clinique

Afin de démontrer l'intérêt de l'homéopathie pour la santé publique, les études de pharmaco-épidémiologie s'attachent à évaluer le bénéfice, pour le patient, de confier sa santé à un médecin prescrivant des médicaments homéopathiques, en mesurant l'amélioration des symptômes cliniques dont il souffre et l'impact de ceux-ci sur sa qualité de vie.

Avec 8 559 patients inclus et 825 médecins participants, l'étude nommée EPI3, effectuée entre 2007 et 2010, est certainement la plus vaste réalisée à ce jour en France. Elle évalue le poids des pathologies courantes sur la qualité de vie des patients¹⁷, le choix du médecin traitant¹⁸, le profil de la patientèle. Elle cherche surtout à évaluer l'évolution clinique de pathologies fréquentes : les troubles anxiodépressifs et les troubles du sommeil, les infections des voies aériennes supérieures et les douleurs musculo-squelettiques^{19,20}, ainsi que la consommation médicamenteuse et ses éventuels effets secondaires.

Les premiers résultats de la partie transversale de cette étude relèvent plusieurs points.

- **Trois groupes de médecins** ont été identifiés :
 - 44 800 médecins non prescripteurs réguliers, dits A, médecins allopathes stricts (moins de 1 % de leurs patients a reçu au moins 1 médicament homéopathique), qui génèrent 8 % du total des médicaments homéopathiques prescrits ;
 - 11 200 médecins prescripteurs réguliers, dits AH, médecins à pratique mixte (8 % de leurs patients ont reçu au moins un médicament homéopathique), qui représentent le tiers des prescriptions en homéopathie ;
 - 2 000 médecins homéopathes, dits H, médecins à pratique homéopathique (65 % de leurs patients ont reçu au moins un médicament homéopathique), qui représentent 59 % des prescriptions de ces médicaments.
- **Le médecin homéopathe était le médecin traitant** de 57 % des patients qu'il recevait, cette part

étant respectivement de 83 % pour les médecins à pratique mixte et 84 % pour les autres médecins.

- **Les médecins déclarés homéopathes** prescrivent aussi des médicaments allopathiques dans leur pratique quotidienne. Ainsi, 45,4 % des patients inclus dans l'étude EPI3 se voient prescrire au moins un médicament allopathique lors de leur consultation.

Il est aussi constaté que :

- les patients qui choisissent des médecins intégrant une pratique "mixte" ont des caractéristiques socio-démographiques, une qualité de vie et des pathologies très semblables à celles de la patientèle des médecins généralistes allopathes ;
- dans les trois groupes de médecins, l'existence de prévalences identiques pour les principales pathologies rencontrées en consultation par rapport aux autres pays européens, en particulier pour les troubles musculo-squelettiques, les maladies cardiovasculaires, les troubles du sommeil et anxio-dépressifs ;
- la patientèle des médecins homéopathes comprend des malades présentant généralement une meilleure santé physique et un état de santé mental moins favorable. La moyenne et l'écart type des scores de santé physique est respectivement de 45.2 (ET 11.1), 45.2 (ET 11.4) et 47.2 (ET 10.6) pour les patients des médecins A, AH, H. Les scores de santé mentale sont, respectivement, de 41.6 (ET 10.9), 41.5 (ET 10.8) et 40.9 (ET 10.5). Ces résultats sont élaborés à partir des réponses aux questions du score de qualité de vie nommé SF 12.

Conclusion

Avec plus de 4 500 publications référencées sur le site scientifique *Pubmed* (principal moteur de recherche d'articles scientifiques référencés, développé par le National Center for Biotechnology Information), l'homéopathie est une méthode thérapeutique à la portée de tous les médecins, accessible à tous les patients. Elle est intégrée au paysage économique de la santé en France et dans plus de 50 pays où les médicaments homéopathiques sont présents.

Les perspectives de la recherche sont de contribuer à développer l'utilisation des médicaments homéopathiques, en particulier dans de nouveaux domaines thérapeutiques, d'innover dans le savoir-faire et d'accompagner les professionnels de santé qui permettent à 53 % des Français (*Source Ipsos 2010*) d'utiliser avec satisfaction des médicaments homéopathiques. ■

Philippe Marijnen,

Directeur médical, laboratoires Boiron, Sainte-Foy-lès-Lyon (69110),

Références

1. Rey L. Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Physica A*, 2003;323:67-74.
2. Rey L, Gartia RK, Bishal Singh K, Basanta Singh T. Thermoluminescence of ice and its implications. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*. 2009;267:3633-9.
3. Demangeat JL. NMR Water proton relaxation in unheated and heated ultrahigh aqueous dilutions of histamine: Evidence for an air-dependent supramolecular organization of water. *Journal of Molecular Liquids*. 2009;144:32-9.
4. Demangeat JL. NMR Relaxation evidence for solute-induced nanosized superstructures in ultramolecular aqueous dilutions of silica-lactose. *Journal of Molecular Liquids*. 2009;155:71-9.
5. Ella V, Napoli E, Niccoli M. Thermodynamic parameters for the binding process of the OH- ion with the dissipative structures. *Calorimetric and conductometric titrations. J Therm Anal Calorim*. 2010;102:1111-8.
6. Venard C, Boujedaini N, Belon P, Mensah-Nyagan AG, Patte-Mensah C. Regulation of neurosteroid allopregnanolone biosynthesis in the rat spinal cord by glycine and the alkaloidal analogs strychnine and gelsemine. *Neuroscience*. 2008;153:154-61.
7. Venard C, Boujedaini N, Mensah-Nyagan AG, Patte-Mensah C. Comparative analysis of Gelsemine and Gelsemium sempervirens activity on neurosteroid allopregnanolone formation in the spinal cord and limbic system. *eCAM*. 2009 Jul 23. Article ID 407617, DOI:10.1093/ecam/nep083.
8. Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, Conforti A. Homeopathic doses of Gelsemium sempervirens improve the behavior of mice in response to novel environments. *eCAM*. 2009 Jul 23. Article ID 407617, DOI:10.1093/ecam/nep083.
9. Bibaghi E, Luceri C, Bernardini S, Dei A, Dolara P. Extremely low copper concentrations affect gene expression profiles of human prostate epithelial cell lines. *Chemico-Biological Interactions*. 2010;188:214-9.
10. Calabrese EJ. Hormesis is central to toxicology, pharmacology and risk assessment. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29(4):249-61.
11. Kleijnen J, Knipschild P, Ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ*. 1991;302:316.
12. Boissel JP, Oucherat M, Haugh M, Gauthier E. Overview of data from homeopathic medicine trials : report on the efficacy of homeopathic interventions over no treatment or placebo, Report to the European Commission, 1996.
13. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 1997;350:834-43.
14. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Alter Complement Med*. 1998;4:371-88.
15. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366:726-32.
16. Lütke R, Rutten ALB. Les conclusions sur l'efficacité de l'homéopathie dépendent fortement de l'ensemble d'études analysé. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61:1197-1204.
17. Grimaldi-Bensouda L, Begaud B, Lert F, et al. Benchmarking the burden of 100 diseases: results of a nationwide representative survey within general practices. *BMJ Open*. 2011 Nov 14;1(2):e000215.
18. Determinants influencing patient's choice of regular GP according to prescription preferences of physicians including homeopathy and other types of complementary medicine. 6th European Congress for Integrative Medicine. Berlin, 2011.
19. Rossignol M, Bégaud B, Avouac B. Who seeks primary care for musculoskeletal disorders (MSDs) with physicians prescribing homeopathy and other complementary medicine? Results from the EPI3-LASER survey in France. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011;12(1):21.
20. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) utilization in patients with back pain and musculoskeletal disorders (MSDs) consulting primary care physicians who use homeopathy and mixed complementary and alternative medicine (CAM). Melbourne International forum XI, 2011.

Déclaration d'intérêts : l'auteur est directeur médical au sein des laboratoires Boiron.