

Chapitre 6. Reproduction à Clamart... des expériences israéliennes

L'huisserie, le doyen et les basophiles

En dépit de la réussite des expériences israéliennes – qui, rappelons-le, n'avaient pas été programmées – la question de la « contamination » risque de porter un coup fatal à la crédibilité de l'ensemble du programme hautes dilutions. Aussi, résolu à ne pas se laisser enfermer dans une polémique vaine, J. Benveniste reprend la main en organisant ce qu'il avait d'emblée proposé à M. Shinitzky lorsqu'il avait eu connaissance de la possible contamination, c'est-à-dire réitérer une expérience identique destinée à lever le doute sur l'électrophorèse. Voilà qui est assez paradoxal. Les expériences israéliennes étaient destinées à reproduire celles de Clamart. Et maintenant, il faut reproduire ces dernières à Clamart !

J. Benveniste est d'autant plus déterminé à ne pas rester sur ce qui pourrait être interprété comme un échec qu'une lettre de *Nature* vient de lui parvenir. C'est la réponse concernant le manuscrit qui avait été envoyé le 9 mars avec les documents décrivant les résultats obtenus en Israël :

« Le responsable éditorial et moi-même [...] ne sommes pas convaincus de l'intérêt d'une publication. Nous avons décidé de faire appel à d'autres avis extérieurs avant de prendre une décision. »¹

J. Benveniste répond alors à *Nature* que de nouvelles expériences vont conforter l'article :

« Je dois dire que je comprends votre réserve à admettre les résultats présentés dans notre manuscrit. Toutefois, je crains que prendre d'autres avis extérieurs ne résolve pas le problème puisque dans ce domaine il s'agit plus d'une question de croyance personnelle et qu'il n'y a en fait aucun moyen pour un relecteur du manuscrit de vérifier la réalité du phénomène. Vous avez pu constater que ces expériences ont été parfaitement reproduites en Israël. Toutefois, l'absence de contamination n'a pas été contrôlée correctement dans les solutions diluées. »²

On notera au passage comment J. Benveniste « gère » diplomatiquement la question de la « contamination » : les expériences n'ont pas été conduites de façon à écarter une contamination³. Ce qui lui permet d'enchaîner sur la description du protocole destiné à vérifier – à l'aveugle cette fois – que les solutions à hautes dilutions ne sont pas contaminées par d'éventuelles immunoglobulines anti-IgE. Et il termine par : « Nous n'attendons pas ces

résultats avant environ un mois. Par conséquent, nous ne sommes pas pressés à ce point pour la décision finale ». Il retourne donc habilement la situation et c'est maintenant lui qui impose son calendrier à *Nature* pour la décision finale.

Les protocoles détaillés des expériences sont envoyés au même moment à Z. Bentwich, M. Shinitzky, B. Robinzon, M. Oberbaum et J. Amara. Les tubes seront codés à Clamart par le Professeur J. Dormont, alors doyen de la Faculté de médecine et par Maître Simart, huissier de justice à Clamart.

L'expérience est codée le 22 avril 1987. Elle consiste à tester à l'aveugle le contenu de 12 tubes : 4 tubes contrôles, 2 tubes contenant de l'anti-IgE à basses dilutions (1/100 et 1/1000) et 6 tubes contenant de l'anti-IgE à hautes dilutions (de 1/10³² à 1/10³⁷). La mesure de la dégranulation des basophiles donne après décodage (le 11 juin) le résultat décrit Figure 6.1.

Mais – les mêmes causes conduisant généralement aux mêmes effets – on constate que la présence d'albumine rend difficile l'interprétation des électrophorèses !⁴ On se retrouve donc dans la même situation que pour l'expérience réalisée en Israël. La photo de l'électrophorèse ne pourrait être publiée car n'étant pas « propre », ce qui est précisément le but de cette expérience : montrer qu'il n'existe pas d'anti-IgE dans les tubes où pourtant une « activité dégranulante » est présente. Néanmoins le dosage des anti-IgE réalisé par le laboratoire de Marseille est probant. Il met en évidence de l'anti-IgE dans les dilutions 1/100 et 1/1000 mais pas dans les hautes dilutions.

Un nouveau codage est donc réalisé le 12 mai, cette fois sans ajouter d'albumine dans le milieu de la suspension cellulaire. L'expérience comporte moins de points expérimentaux car elle est surtout destinée à « faire une image ». Seuls M^e Simart et J. Benveniste réalisent le double code. Cette fois les électrophorèses ne sont pas surchargées par l'albumine et leurs résultats concordent avec la mesure des anticorps anti-IgE et avec la dégranulation des basophiles. Les résultats du test de dégranulation sont présentés dans le Tableau 6.1.

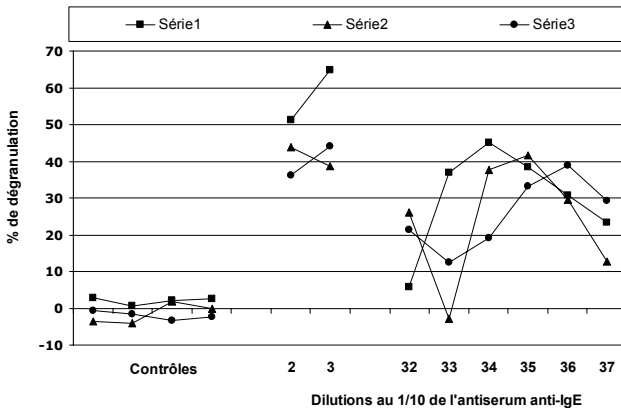


Figure 6.1. Expérience codée du 22 avril 1987. Douze tubes ont été évalués à 3 reprises (séries 1, 2 et 3) sur la dégranulation des basophiles après un double codage. Chaque série est évaluée sur un donneur de sang différent.

Protocole expérimental : Après dilution par E. Davenas de l'anti-IgE jusqu'à 10^{-37} , 8 tubes contenant des dilutions d'anti-IgE (1/100, 1/1000, 1/10³² à 1/10³⁷) sont codés avec 4 tubes contrôles contenant le milieu de dilution seul. Le premier codage est assuré par J. Benveniste et M^e Simart, l'huissier de justice, et le second codage par M^e Simart et J. Dormont. Après avoir mis de côté une partie du contenu pour le test de dégranulation des basophiles, le reste de chacun des 12 tubes est divisé en 4 puis lyophilisé. M^e Simart envoie une série de 12 échantillons choisis au hasard et les fait parvenir à leurs destinataires : 2 laboratoires en Israël (M. Shinitzky et B. Robinzon) pour réaliser une électrophorèse et un laboratoire marseillais spécialisé dans la production et la commercialisation d'anticorps afin de mesurer directement la présence d'anticorps anti-IgE. Le chercheur qui avait réalisé ce dosage souhaiterait qu'il ne soit pas fait mention « ni écrite, ni orale » du nom du laboratoire auquel il appartenait.

Ces résultats seront publiés dans le tableau 2 de l'article de *Nature* du 30 juin 1988, reproduit chapitre 8 Figure 8.3.

En ouvert	Donneur 1		Donneur 2	
	Nombre de basophiles	% de dégranulation	Nombre de basophiles	% de dégranulation
Contrôle	54 ; 49	-	96 ; 102	-
Anti-IgE 1/100	9 ; 6	85%	53 ; 51	47%
Code	Nombre de basophiles	% de dégranulation	Nombre de basophiles	% de dégranulation
<i>a</i>	55 ; 51	- 3%	97 ; 99	1%
<i>c</i>	49 ; 53	1%	105 ; 98	1%
<i>e</i>	33 ; 30	39%	64 ; 65	35%
<i>b</i>	8 ; 12	81%	55 ; 50	47%
<i>m</i>	12 ; 15	74%	46 ; 48	53%
<i>p</i>	134 ; 135	33%	70 ; 68	30%

Tableau 6.1. Expérience codée du 12 mai 1987.

(Suite de la légende page suivante).

(Suite de la page précédente)

Cette expérience est une répétition de l'expérience du 22 avril car la présence d'albumine surchargeait les électrophorèses et les avaient rendues difficiles à analyser. Les échantillons sont codés successivement par un huissier de justice puis par J. Benveniste. Ils sont ensuite testés sur les cellules de deux donneurs de sang.

Deux échantillons sont inactifs (*a* et *c*), deux actifs (*e* et *p*) et deux très actifs (*b* et *m*). Cette expérience est également un succès après décodage, car *a* et *c* sont des contrôles, *e* et *p* sont l'anti-IgE à $1/10^{36}$ et $1/10^{35}$ tandis que *b* et *m* sont l'anti-IgE à doses « classiques », respectivement au $1/100$ et au $1/1000$.

Ces résultats seront publiés dans le tableau 3 de l'article de *Nature* du 30 juin 1988 ; ce tableau est reproduit chapitre 8 Figure 8.3 et l'électrophorèse correspondante faite à Clamart est reproduite chapitre 8 Figure 8.4.

Avant décodage les résultats paraissent ici également tout à fait nets. S'il fallait faire une prédiction, on dirait que *a* et *c* sont des contrôles, *b* et *m* de l'anti-IgE à concentrations « classiques » et *e* et *p* de l'anti-IgE à hautes dilutions. Avant même le décodage des expériences, J. Benveniste écrit à P. Newmark :

« Vous recevrez d'ici à une semaine un rapport détaillé des expériences à l'aveugle qui ont été réalisées avec les laboratoires israéliens. Le code n'a pas encore été ouvert mais les expériences semblent tout à fait réussies. »⁵

Ce faisant, J. Benveniste prend ici un risque important : celui d'être démenti lors de l'ouverture du code mais travailler dans la transparence constitue par ailleurs un gage de crédibilité.

« Je peux comprendre la réserve d'un journal aussi prestigieux que Nature à publier ces résultats »

Le décodage des expériences (du 22 avril et du 12 mai) par l'huissier le 11 juin en présence de J. Dormont et de J. Benveniste confirme le succès total des expériences.⁶ Les tubes *e* et *p* sont l'anti-IgE à $1/10^{36}$ et $1/10^{35}$, respectivement. Les trois tests (électrophorèse, dosage de l'anti-IgE, test de dégranulation) sont positifs lorsque de l'anti-IgE à concentration « classique » est présent. En revanche, seul le test de dégranulation des basophiles détecte l'anti-IgE à haute dilution. L'effet observé à hautes dilutions n'est donc pas simplement dû à une contamination par l'anti-IgE.

Le même jour, J. Benveniste rédige une longue lettre à l'intention de P. Newmark accompagnée des tableaux de résultats et de reproductions des électrophorèses rapportant les expériences du 22 avril et du 12 mai. De larges extraits de cette lettre méritent d'être reproduits car ils éclairent la suite des

événements. Dans un premier temps, J. Benveniste reconstitue l'historique des faits qui ont conduit à ces expériences :

« Vous vous souvenez certainement de la lettre d'Israël que les scientifiques impliqués avait cosignée et qui attestait des bons résultats des expériences. La seule information manquante était d'éliminer la possibilité d'un anticorps présent à concentration normale dans les tubes de hautes dilutions actives. Environ un mois après l'expérience, un rapport provenant du laboratoire du Pr. Shinitzky affirmait que plusieurs bandes avaient été identifiées qui pourraient être des immunoglobulines. Toutefois, un second groupe de scientifiques israéliens (Dr Boaz Robinzon) affirmait que ces bandes ne pouvaient être en aucun cas des immunoglobulines. Il était clair que nous étions gênés par l'albumine polymérisée présente dans toutes les solutions. De plus, au contraire du reste de l'expérience, les électrophorèses n'ont pas été réalisées à l'aveugle et aucun effort n'a été fait pour mesurer l'activité anti-IgE. Nous avons décidé par conséquent d'entreprendre des expériences à l'aveugle. »⁷

Ce passage du courrier à P. Newmark est suivi ensuite de la description du protocole expérimental des expériences du 22 avril et du 12 mai. Puis J. Benveniste en vient au cœur de l'affaire :

« Nous avons le sentiment que l'exigence principale exprimée dans votre lettre du 24 novembre 1986 qui était que les résultats soient reproduits dans d'autres laboratoires a été pleinement satisfaite. [...] Je dois dire, étant moi-même déconcerté par ces résultats, que je peux comprendre la réserve d'un journal aussi prestigieux que Nature à les publier. [...] Aussi, je souhaiterais vous proposer d'imprimer l'article en le faisant précéder d'un mot d'avertissement, ou d'un éditorial, où vous pourriez exprimer toute la réserve du comité éditorial vis-à-vis d'un résultat hérétique. Vous pourriez également dire que moi-même et les scientifiques qui sont associés ont fait tous leurs efforts pour détecter une erreur dans l'interprétation ou dans la méthodologie, allant bien au-delà de ce qui est habituellement admis dans des expériences similaires, mais que nous sommes néanmoins tout à fait prêts à relever le défi de tout collègue qui pourrait déceler une faille cachée dans ces expériences. Merci pour une réponse rapide concernant votre position sur ce problème difficile mais fascinant. »

La réponse de P. Newmark est porteuse de nombreuses informations. P. Newmark rapporte la réponse écrite d'un expert, la réponse orale d'un autre expert et fait une proposition :

« Merci pour votre lettre du 12 juin que je n'ai pas encore complètement assimilée. Pendant ce temps, je pense qu'il serait bien que vous preniez connaissance du commentaire ci-joint d'un nouvel expert qui a relu votre article.

Ces commentaires sont arrivés avant votre dernière lettre mais je ne vous les avais pas adressés parce que j'espérais recevoir des commentaires par écrit d'un autre expert qui, au téléphone, m'avait fait part de problèmes concernant "d'importantes différences inexplicées entre les données obtenues en France et en Israël".

Les commentaires qui sont joints renforcent notre propre opinion que vous ne nous avez pas fourni une véritable confirmation indépendante de vos résultats.

Nous allons considérer soigneusement les nouvelles informations de votre lettre du 12 juin ainsi que votre suggestion de publier votre article avec un éditorial. Pourriez-vous dans l'intervalle, nous faire connaître à la fois votre réaction aux commentaires ci-joints et la possibilité, par hypothèse, d'incorporer certaines de ces nouvelles informations dans le manuscrit. »⁸

Dans son commentaire d'une vingtaine de lignes, l'expert (américain) – qui n'a pas eu les dernières expériences mais en est resté aux expériences réalisées par E. Davenas à Rehovot – insiste sur la nécessité de faire reproduire les expériences car, écrit-il :

« [...] La vérification "indépendante" en Israël ne peut être prise en compte. Le document daté du 6 mars 87 est littéralement inintelligible tel qu'il est présenté. Les nombres ne sont pas définis, le protocole est présenté seulement de façon fragmentaire et l'expérience est analysée par l'une des équipes initiale. Ce n'est pas ce que j'appellerais une vérification indépendante. »

Et si les expériences sont reproduites, il estime qu'il faudra de toute façons réaliser un grand nombre d'expériences avant de publier :

« Si les résultats pouvaient réellement être reproduits, il serait alors nécessaire de faire un grand nombre de contrôles. Pour donner un exemple : si l'anti-IgE est efficace à des doses contenant moins d'une molécule par échantillon, alors on devrait difficilement

s'attendre à ce que cette action soit spécifique ; en effet la bonne vieille immunoglobuline G de chèvre devrait marcher tout aussi bien. »

C'est un point intéressant soulevé ici. L'expert dit en substance que si l'on admet que l'effet est réel et est bien dû à de hautes dilutions d'anti-IgE il ne saurait admettre que cet effet soit spécifique. En d'autres termes, au mieux, ce n'est pas selon lui une clé qui n'ouvre qu'une serrure que l'on génère au cours des dilutions mais un passe-partout. Nous savons maintenant que cet expert qui a examiné l'article de J. Benveniste est H. Metzger, membre éminent du NIH (*National Institute of Health*). Nous le verrons apparaître à plusieurs reprises dans ce récit.

Notes de fin de chapitre

¹ Lettre de P. Newmark à J. Benveniste du 6 avril 1987.

² Lettre de J. Benveniste à P. Newmark du 17 avril 1987.

³ Les 5 expériences faites en Israël par E. Davenas seront néanmoins intégrées dans l'article de *Nature* du 30 juin 1988 (table 1 de l'article pour les 4 premières et dans le texte pour la 5^{ème} ; voir chapitre 8).

⁴ *A posteriori*, il est étonnant que l'expérience n'ait pas exclu d'emblée l'albumine, comme si la leçon de l'expérience du 2 mars faite à Rehovot n'avait pas été tirée. Une explication pourrait être que l'idée qu'une contamination a bien eu lieu est admise par J. Benveniste et E. Davenas.

⁵ Lettre de J. Benveniste à P. Newmark du 3 juin 1987.

⁶ Procès-verbal de constat de M^e Simart du 11 juin 1987.

⁷ Lettre de J. Benveniste à P. Newmark du 12 juin 1987.

⁸ Lettre de P. Newmark à J. Benveniste (sans date) en réponse à la lettre de ce dernier du 12 juin 1987.