

Analyse des dilutions ultra-hautes : Exploration des effets de la dynamisation par microscopie électronique, spectroscopie Raman et apprentissage profond

Camelia Berghian-Grosan ^a, Sahin Isik ^b, Alin Sebastian Porav ^a, Ilknur Dag ^{c d}, Kursad Osman Ay ^c, George Vithoukas ^e

^a Institut national pour la recherche et le développement des technologies isotopiques et moléculaires, Cluj-Napoca 400293, Roumanie

^b Département de génie informatique, Université d'Eskisehir Osmangazi, Eskisehir 26480, Turquie

^c Centre d'application et de recherche du laboratoire central de recherche, Université d'Eskisehir Osmangazi, Eskisehir 26480, Turquie

^d Haute école des services de santé professionnels, Université d'Eskisehir Osmangazi, Eskisehir 26480, Turquie

^e Université de l'Égée, Mytilène 81100, Grèce

Reçu le 22 janvier 2024, Révisé le 17 mars 2024, accepté le 20 mars 2024, disponible en ligne le 21 mars 2024, version de publication le 8 avril 2024.

Principaux points

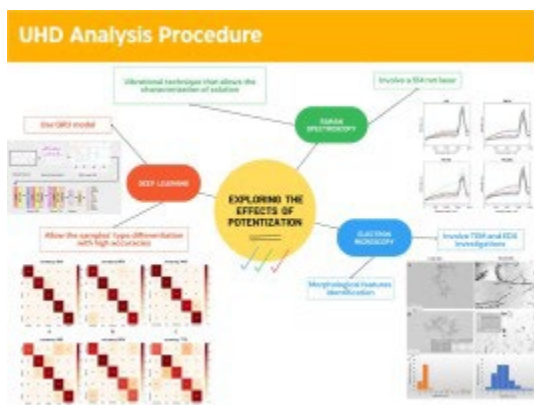
- Un protocole d'évaluation des dilutions ultra-hautes (DUH) est proposé.
- Des investigations morphologiques des solutions 6C, 30C, et 200C d'[AUR](#) ont été effectuées au moyen de mesures TEM-EDX (de l'anglais Transmission Electron Microscopy and Energy Dispersive X-ray microscopy - microscopie électronique en transmission-spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie).
- Des groupes d'eau purifiée, non purifiée, et d'aurum metallicum ont été utilisés dans l'étude de différenciation des solutions DUH.
- La spectroscopie Raman ([Raman Spectroscopy](#)) et des algorithmes d'apprentissage profond ([Deep Learning Algorithms](#)) ont été utilisés pour la discrimination des types d'échantillons.

Abrégé

La question des dilutions ultra-hautes fait continuellement débat depuis des années, principalement en raison des possibilités limitées d'analyse de ces solutions diluées. Dans ce contexte, des investigations concernant la microscopie électronique à transmission (TEM) ont été menées pour évaluer les caractéristiques morphologiques de solutions d'or à base d'éthanol et d'eau à hautes dilutions. Trois niveaux de dynamisation (6C, 30C, et 200C) ont été examinés pour chaque type de solution. En outre, la [Spectroscopie Raman](#) et des algorithmes d'apprentissage profond (DL) (de l'anglais Deep Learning) ont été utilisés pour l'analyse des trois niveaux de dynamisation de solutions d'eau purifiée, non purifiée et d'or à base d'eau

purifiée. Trois lots ont été évalués pour chaque catégorie considérée, et la capacité à discriminer entre toutes les catégories investiguées, entre les dynamisations au sein de chaque groupe ou entre les catégories au sein du même niveau de dynamisation, a été présentée et discutée en corrélation avec les résultats de la [TEM](#). La [TEM](#) a révélé des formes distinctes d'organisation pour les trois niveaux de dynamisation, alors que le modèle d'unité récurrente à barrière (GRU) (de l'anglais Gated Recurrent Unit) a montré une grande précision (88 %) pour la discrimination de toutes les catégories, une précision de plus de 90 % pour la distinction des échantillons de chaque groupe et une précision de plus de 95 % pour la classification au sein du même niveau de dynamisation si des spectres Raman non-prétraités étaient utilisés. Ainsi, cette suite de méthodes (TEM-EDX et la [Spectroscopie Raman](#) en association avec le DL) peut être utilisée avec succès pour la caractérisation et la différenciation de solutions à hautes dilutions obtenues après le traitement de dynamisation. Qui plus est, si l'on considère les résultats obtenus de l'étude de discrimination impliquant les 11 catégories et une approche d'augmentation des données, la méthode de segmentation spectrale peut être considérée comme étant une stratégie précieuse pour augmenter la précision de prédiction du modèle.

Abrégé graphique



Mots clés

Aurum metallicum

Dilutions ultra hautes

Dynamisation

Assemblages de clusters (agrégats)

Intelligence artificielle

Données Raman

1. Introduction

La dynamisation est un procédé qui implique des dilutions et succussions successives (secousses vigoureuses). Elle a été introduite pour la première fois par le médecin allemand Samuel Hahnemann, qui a observé que les solutions de substances soumises à ce processus ont un effet biologique chez les humaines – appuyé par l'évidence thérapeutique [1]. À ce jour, de nombreux remèdes homéopathiques ont été utilisés, et sont fort bien documentés [2], [3], [4], [5], [6]. Ils sont dérivés d'une grande diversité de substances soumises à une dynamisation pour obtenir leurs propriétés curatives. Plusieurs perspectives judicieuses ont tenté d'expliquer l'action des remèdes homéopathiques [7], [8], [9], [10], [11]. L'impact de la succussion (secousses vigoureuses) sur certaines préparations pharmaceutiques, telles que Echinacea 10^{-2} , Baptisia 10^{-3} , Baptisia 10^{-4} , Luffa 10^{-4} , et Spongia 10^{-6} , a récemment été mis en lumière au moyen de l'évaporation de gouttelettes et de l'analyse. Les échantillons ont été fabriqués conformément à la réglementation de la Pharmacopée européenne des médicaments homéopathiques, et les auteurs ont utilisé 0, 10, ou 100 secousses de succussion. Les résultats ont montré des différences significatives pour toutes les préparations investiguées [12]. En outre, les effets des chocs mécaniques (i.e., agitation, chute) sur les solutions protéiniques sont bien connus, et des mesures d'atténuation de ces effets ont été investiguées et proposées dans le cadre de certaines études [13], [14]. Toutefois, en ce qui concerne l'homéopathie, l'agitation avec la dilution est un outil essentiel pour la préparation des remèdes.

Un problème particulier concernant les solutions dynamisées à hautes dilutions (30C, 200C, etc.) au-delà du nombre d'Avogadro, qui établit la limite de dilution (12C) au-delà de laquelle la substance originelle ne peut pas être présente, est que la matière de départ n'est pas censée être retrouvée même en quantité la plus faible [15]. Néanmoins, dans le cadre d'une étude basée sur les remèdes obtenus à partir de métaux, Chikramane et al. [10] ont démontré la présence des matières de départ sous la forme de nanoparticules, dans les dilutions extrêmes de 30C et 200C par microscopie électronique en transmission (TEM), par diffraction des électrons et spectroscopie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (ICP-AES) (de l'anglais inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy). Diverses techniques ont été utilisées au fil des ans pour la caractérisation des remèdes préparés homéopathiquement, mettant en lumière l'existence de structures spécifiques même dans les remèdes à hautes dilutions [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24]. Toutefois, il est bien connu au sein de la communauté scientifique, que peu de temps après la publication de ses résultats, l'expérience de Benveniste [25], a été invalidée par un comité scientifique envoyé au laboratoire de l'auteur par la revue Nature, comme l'explique George Vithoulkas dans son article « La controverse de la mémoire de l'eau » [26].

L'eau est un solvant spécial qui joue un rôle important dans les processus biologiques et chimiques [27]. Par conséquent, la compréhension des propriétés anormales de l'eau liquide suscite un intérêt constant, et de nombreuses études expérimentales et théoriques ont été menées afin de comprendre sa structure [28], [29]. Néanmoins, la structure et la dynamique de l'eau sont continuellement sujets à débat [30]. La sensibilité du mode d'élongation O-H (hydroxyde) à différents environnements locaux rend possible l'utilisation de la spectroscopie vibrationnelle dans le cadre de l'étude de la structure et de la dynamique de l'eau liquide [28]. L'étude expérimentale de l'eau liquide par infrarouge et spectroscopie Raman révèle des larges pics dans la zone d'élongation O-H, indiquant des multiples contributions sous-jacentes (de diverses origines, causées par différentes formes de liaisons hydrogène locales), alors que des pics distincts sont clairement visibles dans les spectres de glace [31]. En 2009, Sun [32] a analysé l'eau liquide sous conditions ambiantes au moyen de la spectroscopie Raman et

proposé la [déconvolution](#) de la zone d'élongation O-H en cinq sous-bandes. Or, en raison de la complexité de l'eau et des hautes dilutions des solutions investiguées, ce type d'analyse est une tâche très difficile. Pour surmonter ces difficultés, des techniques de chimiométrie et, plus récemment, des modèles d'apprentissage automatique ou d'apprentissage machine (ML) (de l'anglais Machine Learning), ont été appliquées aux signaux Raman pour analyse et apprentissage des données [\[33\]](#).

Les algorithmes ML connaissent actuellement une popularité croissante dans les applications de classification [\[34\]](#), [\[35\]](#). Récemment, des algorithmes traditionnels et d'apprentissage profond ont été appliqués avec succès pour la discrimination des [spectres Raman](#) de divers matières complexes (comme des minéraux) ou la classification des données spectroscopiques de haute dimension [\[36\]](#), [\[37\]](#), [\[38\]](#).

L'apprentissage profond (DL) est un sous-champ de l'apprentissage machine (ML) considérablement plus robuste que les méthodes reposant sur l'ingénierie des caractéristiques (Feature Engineering en anglais) autrefois utilisées. Les approches du DL comportent de nombreux avantages, dont un bon rapport temps-productivité, tout en ne nécessitant pas de construction de caractéristiques, et produisant des résultats supérieurs. Des [réseaux de neurones artificiels](#), souvent désignés RNA (en anglais ANN), sont les précurseurs des techniques de DL. Les RNA consistent une couche d'entrée, une ou plusieurs couches intermédiaires ou cachées, et une couche de sortie. Ces approches sont souvent « entraînées » par apprentissage supervisé, ce qui signifie que des étiquettes prédéfinies sont utilisées pour un jeu de données dans le processus d'apprentissage. Le réseau de neurones convolutifs (CNN) (de l'anglais Convolutional Neural Network) [\[39\]](#), l'un des réseaux DL les plus représentatifs, est un type de [réseau de neurones artificiels acycliques](#) (ou à action directe) qui utilise des opérations de convolution et un très grand nombre de filtres. Un grand nombre de types différents d'algorithmes d'apprentissage à convolution peuvent être utilisés selon la tâche souhaitée. En général, des modèles CNN bidimensionnels sont utilisés pour les applications qui utilisent des images. Les modèles d'[unité à barrière récurrente unit](#) (GRU) [\[40\]](#), [\[41\]](#) et unidimensionnels sont utilisés pour gérer les tâches de prédiction de type séries temporelles ou de classification. La motivation clé est que les modèles récurrents sont potentiellement capables de conserver des liens à long terme entre les données séquentielles. Ces approches aident considérablement à résoudre le problème de disparition du gradient [\[42\]](#).

Le présent travail est consacré à l'investigation de l'organisation structurale des solutions d'or à base d'éthanol et d'eau dynamisées, le remède homéopathique Aurum metallicum (AUR). Trois solutions d'AUR à hautes dilutions (6C, 30C et 200C) ont été soumises à une [analyse TEM](#) effectuée par deux laboratoires indépendants, l'un en Roumanie, l'autre en Turquie. Différentes organisations de ces solutions ont été confirmées par les deux laboratoires. Le choix de ces dilutions centésimales était motivé par la nécessité d'investiguer des solutions contenant de faibles quantités de substance de départ, même au-delà du nombre d'Avogadro (soit les deux dernières dilutions investiguées). Des spectres Raman ont également été obtenus pour diverses solutions à base d'eau dynamisées (eau purifiée (PW), eau non purifiée (UW) et solution d'or (AUR) à base d'eau purifiée (PW)), et traités par algorithmes DL pour étudier la capacité des modèles GRU à discriminer entre toutes ces solutions et classifier les échantillons dans les catégories étudiées (AUR, PW, et UW) ou dans les trois niveaux de dynamisation (6C, 30C, et 200C). L'apprentissage DL a été utilisé pour évaluer son efficacité dans la classification des spectres Raman. Les valeurs des spectres sont supposées être des valeurs de séries temporelles. Nous avons par conséquent appliqué un réseau de neurones récurrents. Nous

avons effectué des expériences avec le modèle GRU puisque qu'il résout le problème de disparition du gradient et la question de vitesse. Ainsi, nous avons testé la capacité d'utilisation de cette approche de classification, en association avec la [spectroscopie Raman](#), pour l'analyse des solutions à base d'eau obtenues après dynamisation. Nos résultats nous ont permis de prouver que cette suite de méthodes (spectroscopie TEM-EDX et Raman en association avec l'apprentissage DL) peut être utilisée pour la caractérisation et la différenciation de solutions hautement diluées résultant du processus de dynamisation.

2. Matières et méthodes

2.1. Matières

Toutes les solutions investiguées ont été préparées par la société Korres (Athènes, Grèce), société certifiée par l'Agence nationale des médicaments (EOF - Grèce). Ces solutions ont été préparées conformément à la Pharmacopée homéopathique allemande (PHA), en conformité avec les directives des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) [\[43\]](#), et tenant compte des procédures de la Pharmacopée européenne pour les tests de conformité, sauf quelques exceptions clairement indiquées. Les exceptions concernent spécifiquement les solvants utilisés dans l'étape finale du processus de préparation : éthanol à 50 % v/v pour les solutions à base d'éthanol et eau purifiée pour les solutions à base d'eau. Les solutions ont été catégorisées, en fonction de la matière de départ, en trois groupes : eau purifiée (PW), eau non purifiée (UW), et Aurum metallicum (AUR). Pour chaque catégorie, trois degrés de dynamisation (6C, 30C, et 200C) ont été préparés, avec trois lots de chaque degré de dynamisation produits à des jours différents. La notation C correspond à la dilution centésimale et signifie 1 part de solution concentrée/solution dynamisée antérieurement pour 99 parts d'éluant (masse/masse).

Pour les échantillons d'eau purifiée (PW) et d'eau non purifiée (UW), l'objectif était de préparer des solutions dynamisées analogues aux solutions médicinales en tout point de vue, à l'exception de l'[absence](#) d'un ingrédient médicamenteux actif. L'eau purifiée (PW), (en conformité avec la Pharmacopée européenne – Ph. Eur.) est généralement utilisée pour la préparation des remèdes homéopathiques, alors que l'eau non purifiée (UW) est partiellement purifiée. Les types d'eau employés dans cette étude avaient les caractéristiques suivantes, comme indiqué par la société Korres : PW – Conductivité 0,7–0,88 $\mu\text{S}/\text{cm}$, pH 6,4–6,8, $\text{NO}_3^- < 0,2$ ppm, et [ions métalliques](#), $\text{Al} < 3\text{--}5$ ppb, $\text{As} < 0,005$ ppm, $\text{Pb} 0,00032$ ppm, $\text{Cd} < 0,001$ ppm, $\text{Hg} < 0,0005$ ppm [métaux lourds](#) au total 0,00682 ppm, limite $< 0,1$ ppm) ; UW - conductivité 196 $\mu\text{S}/\text{cm}$, pH 7,8, HCO_3^- 66 ppm, Cl^- 22 ppm, NO_3^- 9,8 ppm, Na^+ 15 ppm, Ca^{2+} 10 ppm, Mg^{2+} 8,8 ppm, CO_2 9,7 ppm. Ainsi, de l'eau purifiée conforme à la Ph. Eur. et de l'eau non purifiée, respectivement, ont été utilisées comme matière de départ. De l'eau purifiée conforme à la Ph. Eur. a également été employée dans le processus de dilution et, en raison des fins expérimentales spécifiques, dans les processus de préparation des solutions d'eau purifiée (PW) et d'eau non purifiée (UW) 30C et 200C.

Pour la catégorie AUR, une méthode basée sur la trituration d'Aurum metallicum, avec du lactose monohydraté comme véhicule a d'abord été impliquée jusqu'au degré 4C ; puis afin d'obtenir un liquide de puissance 6C, le protocole a employé de l'eau purifiée (en conformité avec la Ph. Eur.) pour la préparation de la puissance 5C et de l'éthanol 30 % (m/m) pour la fabrication de la dilution du liquide 6C. En commençant avec 6C et pour arriver à 29C, et ainsi de suite, jusqu'à C199, de l'eau purifiée Ph. Eur. a été utilisée dans le processus de préparation.

Les solutions dynamisées finales de 30C et 200C ont été produites avec éthanol à 50 % (v/v) pour les solutions d'AUR à base d'éthanol. En raison des fins expérimentales spécifiques, de l'eau purifiée Ph. Eur. a été utilisée dans les processus de préparation des solutions d'AUR 30C et 200C à base d'eau.

2.1.1. Microscopie électronique en transmission

Pour les études TEM, deux types d'échantillons d'AUR ont été utilisés. Le premier, de l'AUR préparé dans une solution d'éthanol à 50 % v/v, a été analysé en Roumanie et désigné E-AUR, et le second type d'AUR a été préparé dans de l'eau purifiée (PW) uniquement et soumis à une analyse en Turquie (désignée W-AUR). Pour les deux types d'AUR, trois échantillons dynamisés ont été investigués, à savoir, 6C, 30C et 200C.

2.1.2. Investigations Raman

Pour les investigations Raman, trois types de solutions ont été utilisés : eau purifiée (PW), eau non purifiée (UW) et AUR. En plus, pour les groupes PW et UW, nous avons étudié des échantillons non dynamisés (échantillons de référence des types d'eau utilisés pour les processus de dynamisation) et trois types d'échantillons d'eau dynamisés (6C, 30C et 200C). Pour chaque type d'échantillon d'eau dynamisé, trois lots ont été préparés de trois façons différentes. Pour la catégorie AUR, seules des solutions dynamisées à base d'eau ont été examinées. Ceci signifie que 12 échantillons au total d'eau purifiée (PW), 12 échantillons d'eau non purifiée (UW), et 9 échantillons d'AUR ont été considérés.

2.2. Méthodes

2.2.1. Procédures TEM et EDX roumaines

La caractérisation structurale et morphologique des échantillons d'AUR a été réalisée sur un [microscope électronique en transmission à balayage](#) (STEM) (de l'anglais 'Scanning Transmission Electron Microscope') Hitachi HD-2700 équipé d'un détecteur d'[électrons secondaires](#) (SE) (de l'anglais 'Secondary Electrons'), d'un détecteur d'électrons transmis (TE) (de l'anglais 'Transmitted Electrons') (Hitachi High Tech., Japon) et d'un canon à émission de champ froid conçu pour une imagerie haute résolution (HRTEM), soit une résolution de 0,144 nm. Des grilles TEM ont été traitées avec 6 µl de solutions dynamisées d'AUR, ayant auparavant reçu 10 succussions à des fins d'[homogénéisation](#). Après 1 à 2 minutes, le liquide excédentaire a été absorbé avec un papier buvard Whatman de grade 1, et les grilles ont été laissées sécher à l'air. Les échantillons ont été analysés à l'aide du système STEM actionné à 200 kV. Un double système EDX composé d'un détecteur à dérive en [silicium](#) (SDD) (de l'anglais Silicon Drift Detector) X-Max N100TLE (Oxford Instruments) a été utilisé pour les investigations EDX.

2.2.2. Procédures TEM et EDX turques

Des images TEM des trois dilutions d'AUR (6C, 30C et 200C) ont été obtenues à l'aide d'un TEM Hitachi HT 7800 fonctionnant à une tension d'accélération de 100 kV. Une fois chaque échantillon secoué 10 fois, 1 goutte a été déposée sur une grille recouverte de carbone et qu'on a laissée sécher dans un environnement propre. Une analyse EDX d'échantillons a été effectuée à l'aide d'un Oxford Instruments X-MaxN raccordé au même dispositif TEM pour confirmer la présence d'or.

Les histogrammes préparés pour les images TEM roumaines et turques ont été réalisés sur la base des données obtenues avec le logiciel ImageJ (NIH, USA).

2.2.3. Spectroscopie Raman

Des [spectres Raman](#) ont été enregistrés sur un spectromètre Raman NRS-3300 (Jasco, Japon) équipé d'un détecteur à couplage de charge (CDD) (de l'anglais Charge-Couples Device) utilisant une excitation laser de 514,5 nm (lumière verte). Les solutions ont été analysées dans des tubes capillaires en verre (Marienfeld, Allemagne) d'un diamètre de 1,5 à 1,6 mm. Un objectif Olympus UMPLFL 20X, avec pas de réseau de diffraction de 600 l/mm, fente de $0,1 \times 6$ mm, durée d'exposition de 120 s, et trois balayages ont été utilisés pour enregistrer les spectres Raman d'environ 72 cm^{-1} à 4020 cm^{-1} . Le pic de 521 cm^{-1} , correspondant à Si, a été utilisé pour calibrer le spectromètre. Les données brutes et bruyantes n'ont pas été débruitées ou lissées, et les données aberrantes n'ont pas été éliminées du jeu de données. Le prétraitement des données consistait en deux principales étapes et a été réalisé avec un logiciel Spectra Manager (JASCO) et OriginPro 2023 (OriginLab Corporation). La première étape de [prétraitement](#) des données a sélectionné un intervalle du nombre d'onde de 180 à 4000 cm^{-1} et limité le nombre de caractéristiques à moins de 13,000 en appliquant une méthode par splines cubiques avec un pas de données de 0,3. Ces données ont été encore plus normalisées à [0,1] et considérées pour investigation DL comme données Raman non prétraitées. La seconde étape consistait en une procédure de correction de la ligne de base par soustraction (bg) (ou 'correction bg') appliquée en OriginPro aux données obtenues, avant normalisation, de la première étape. Afin d'appliquer la procédure de correction de la ligne de base par soustraction (bg), les étapes suivantes ont été effectuées : mode de ligne de base définie par l'utilisateur, la méthode de dérivée seconde pour la détection du point d'ancrage, accrochage au spectre, la méthode d'interpolation linéaire et le même nombre de points de ligne de base comme données d'entrée [\[44\]](#). La normalisation des données a été poussée à [0,1] avant de les utiliser dans les jeux de données prétraitées par correction bg pour l'étude DL.

2.2.4. Apprentissage profond

Des investigations DL ont été effectuées à l'aide du langage de programmation Python et de Colab Pro, ce qui assure un environnement de calcul accéléré. Le modèle GRU a été construit et entraîné à l'aide de la bibliothèque Keras 2.12.0. Le GPU Colab Tesla T4 a été utilisé pour l'entraînement du modèle avec un lot de grande taille. Le Tesla T4 a un total de 2560 noyaux ou cœurs CUDA, ainsi qu'une capacité de calcul de 3,7, 15 GB de mémoire, et VRAM (mémoire vide vidéo) GDDR6. En plus, le paquet Sklearn 1.2.2 é été utilisé pour analyser et expliquer les résultats obtenus. Plus de détails concernant le protocole pour les investigations DL figurent dans le fichier [Matériel supplémentaire](#) et aux [Figs S1 et S2](#).

3. Résultats

Afin de déterminer la faisabilité de notre méthode pour la caractérisation de diverses solutions et dilutions, nous avons tout d'abord visé à déterminer les propriétés des échantillons par [analyse TEM](#).

3.1. Investigation TEM

La TEM est un outil précieux qui fournit des données fondamentales concernant l'organisation des [nanomatériaux](#). Ces connaissances sont très importantes pour la compréhension et le

développement de la science des matières, ainsi que pour les champs qui utilisent des solutions hautement diluées également composés de nanostructures.

3.1.1. Aurum metallicum 6C

La [Fig. 1](#) présente plusieurs images TEM obtenues avec deux instruments différents (voir la section Méthodes) pour la dilution 6C d'AUR. Deux supports différents ont été utilisés pour la préparation des échantillons – le premier support était une solution d'éthanol à 50 % v/v, qui a été utilisée pour les échantillons d'AUR analysés en Roumanie (E-AUR 6C). Le second support était de l'eau purifiée, qui a été utilisée pour les échantillons examinés en Turquie (W-AUR 6C).

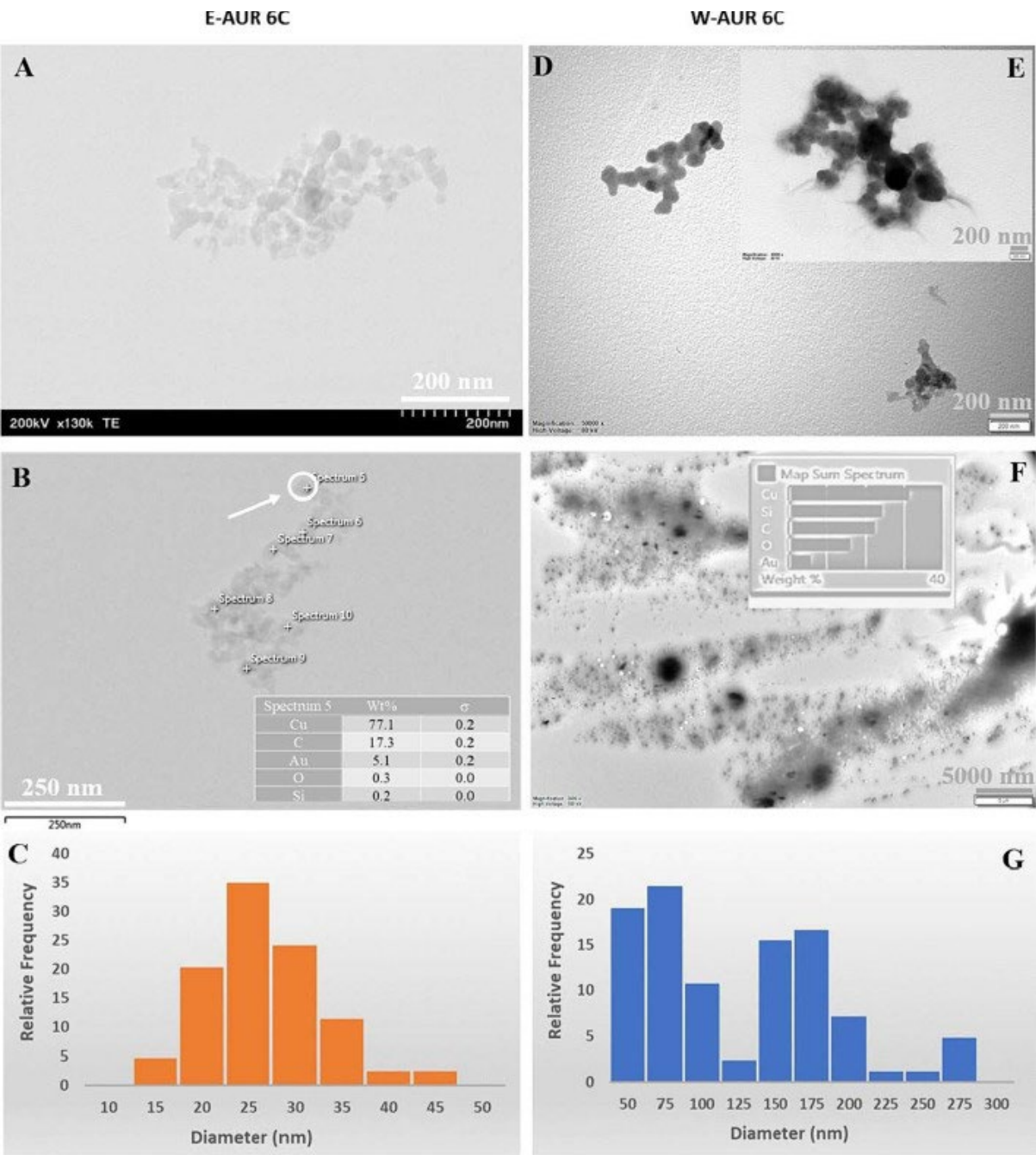


Fig. 1. Données [TEM](#) pour la dilution 6C d'[AUR](#). (A-C) Images et histogramme [TEM](#) de la fréquence relative des tailles de [nanoparticules](#) des échantillons d'AUR à base d'éthanol et (D-G) pour les échantillons à base d'eau. Encart – Données [EDX](#) pour les points marqués du spectre de fréquence somme.

Malgré les différences sous-jacentes des solvants, les images TEM obtenues sont assez similaires en ce qui concerne la forme des nanoparticules. Toutefois, la taille des nanoparticules dépend du type de solvant. C'est ce que les histogrammes des deux échantillons révèlent, indiquant des nanoparticules plus petites pour E-AUR 6C que pour W-AUR 6C ([Fig. 1C](#) et [G](#)), très probablement parce que l'éthanol est plus efficace que l'eau comme agent stabilisateur. Les données EDX (encarts [Fig. 1](#) et [Figs. S3 et S4](#)) montrent des pourcentages comparables d'or (Au) dans les deux exemples et la présence de [silicium](#) (Si) et d'oxygène (O) (le cuivre (Cu) provient de la grille).

3.1.2. Aurum metallicum 30C

Qui plus est, la dilution 30C d'AUR a été investiguée. Les [Fig. 2](#) et [Figs. S5-S8](#) montrent les images TEM, les données EDX et les résultats de cartographie TEM-EDX pour cette dilution. Il vaut la peine de mentionner ici les similarités entre les deux échantillons, E-AUR 30C et W-AUR 30C, en termes de forme des [nanostructures](#) et d'apparence des impuretés.

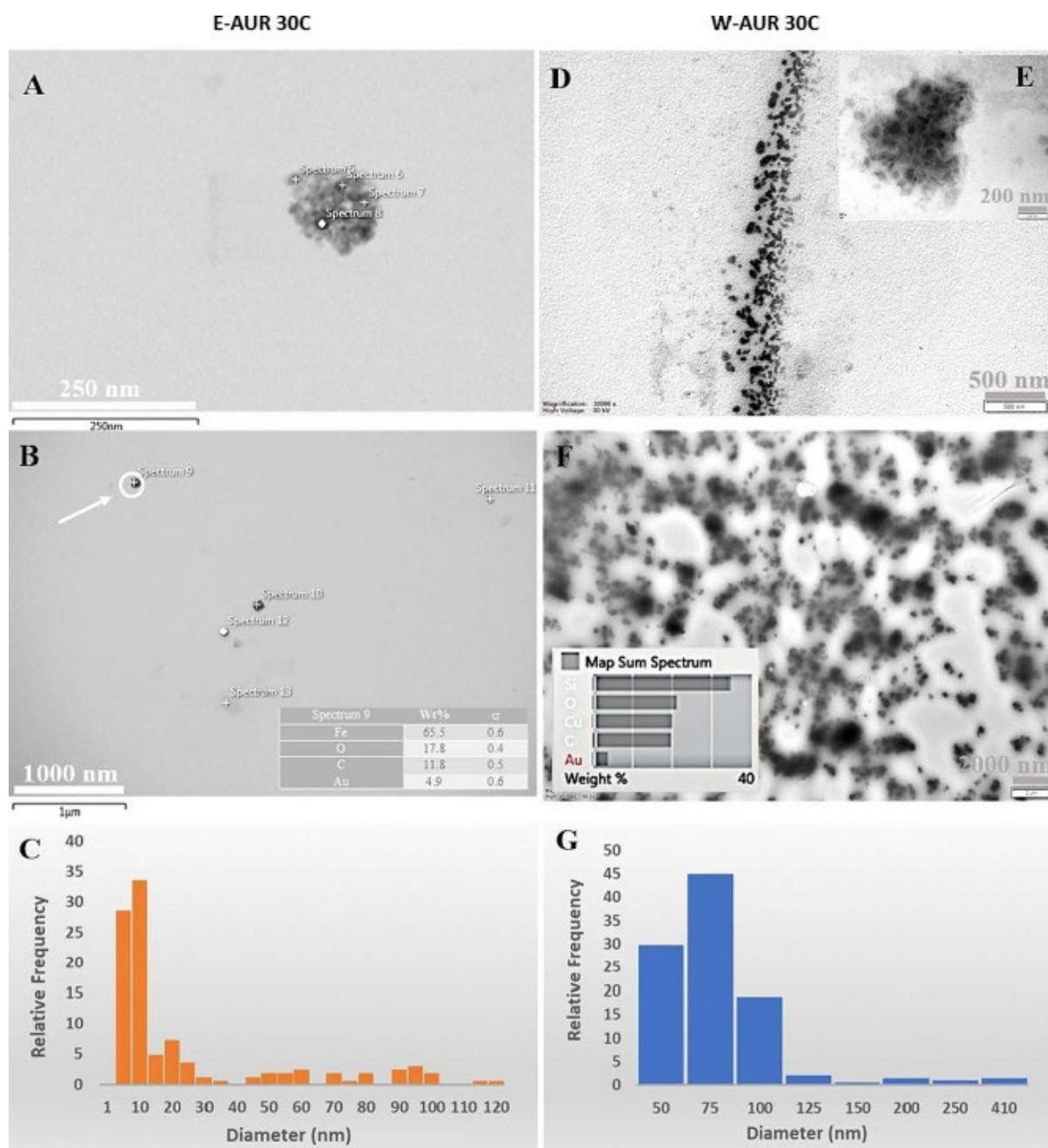


Fig. 2. Données TEM pour la dilution 30C d'AUR. (A-C) Images TEM et histogramme de la fréquence relative des tailles de nanoparticules des échantillons à base d'éthanol et (D-G) pour les échantillons à base d'eau. Encart – Données EDX pour les points marqués du spectre de fréquence somme.

Comme dans le cas précédent, dilution 6C, la taille des nanoparticules/nanostructures de la dilution 30C tend à être plus petite pour E-AUR et W-AUR (Fig. 2 C et G). Ce comportement s'explique par la capacité de l'éthanol à agir comme agent stabilisateur efficace. En outre, les histogrammes des Fig. 1, Fig. 2 indiquent des nanostructures plus petites pour E-AUR 30C que pour E-AUR 6C et une réduction significative de la taille de plus de 150 nm par rapport aux échantillons à base d'eau. Ces structures de grande taille sont clairement observées dans W-AUR 6C, mais ne sont visibles que sous la forme de traces dans l'échantillon W-AUR 30C. Ce

changement considérable entre les profils des deux dilutions, 6C et 30C, apparaît après le processus de dynamisation, qui implique plusieurs dilutions et succussions successives.

3.1.3. Aurum metallicum 200C

Les caractéristiques de la dilution 200C sont illustrées à la [Fig. 3](#) et aux [Figs. S9-S11](#) et ont été obtenues en analysant deux échantillons (E-AUR 200C – préparé à l'aide d'une solution aqueuse d'éthanol à 50 % v/v et W-AUR 200C – obtenu avec de l'eau purifié uniquement).

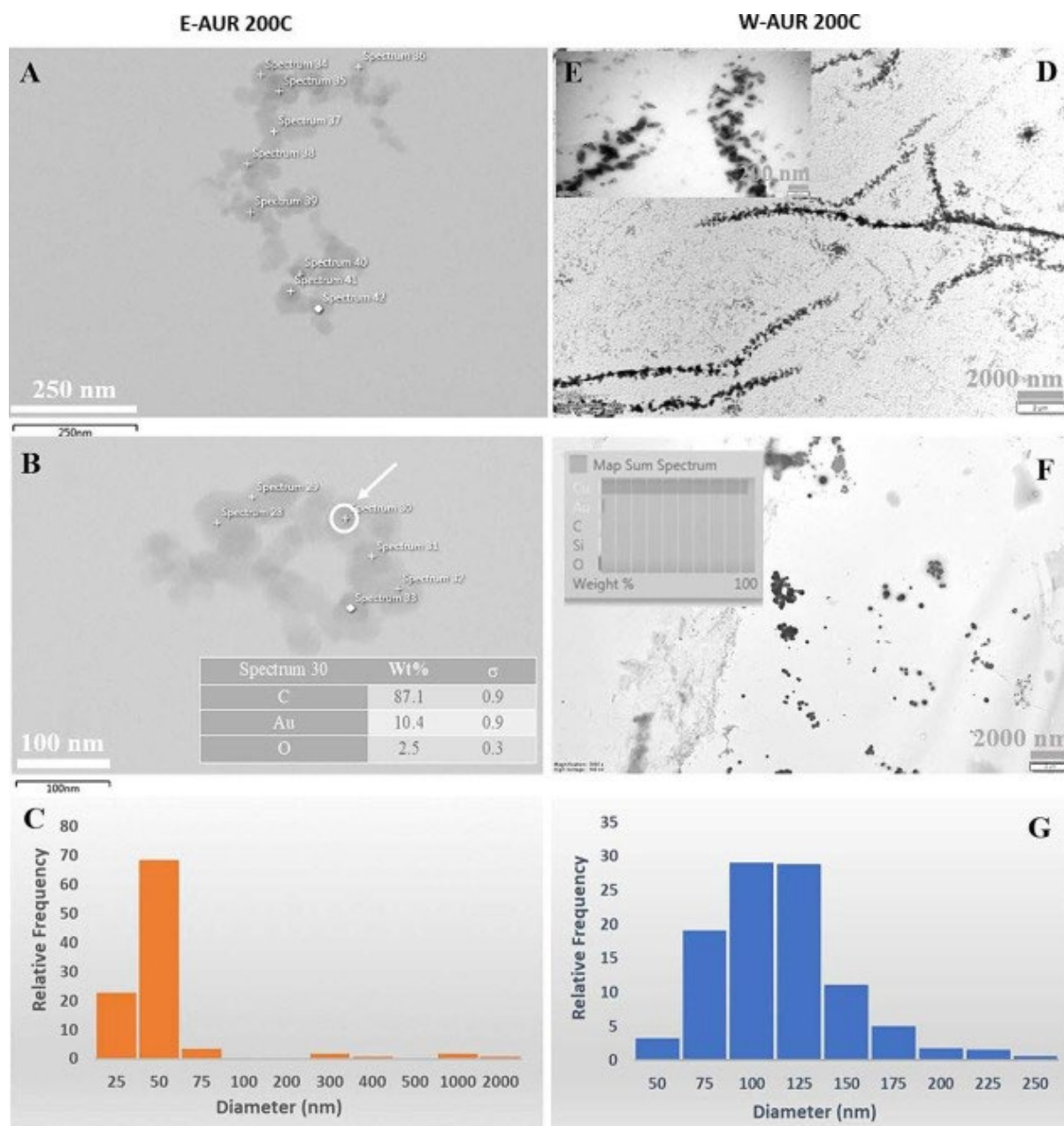


Fig. 3. Données TEM pour la dilution 200C d'AUR. (A-C) Images TEM et histogramme de la fréquence relative des tailles de nanoparticules pour les échantillons à base d'éthanol et (D-G) pour les échantillons à base d'eau. Encart – Données EDX pour les points marqués ou spectre de fréquence somme.

La tendance générale observée pour les dilutions 6C et 30C est également présente ici. Plus précisément, la taille des nanostructures de l'échantillon E-AUR 200C est plus petite que pour W-AUR 200C, comme le révèlent les histogrammes de la [Fig. 3](#). En outre, pour les deux échantillons 200C, les nanoparticules sont plus grosses que les nanoparticules observées pour la dilution 30C, et très différentes en taille et forme des nanoparticules de la dilution 6C ([Fig. 1](#), [Fig. 2](#), [Fig. 3](#)).

Une organisation distincte et une absence totale d'impuretés dans certains assemblages de clusters (agrégats) d'AUR 200C sont évidentes à la [Fig. 3B](#). En outre, les deux échantillons d'AUR 200C affichent un mode d'assemblage ramifié préférentiel ([Fig. 3A et D](#)), et la présence de petites quantités d'impuretés, à savoir Si et Fe dans ces clusters, est démontrée par les données EDX présentées dans l'encart de la [Fig. 3](#) et des [Figs. S9 et S11B](#).

3.2. Investigations par spectroscopie Raman et apprentissage profond

Après avoir effectué les études TEM, une technique rapide et non-destructive telle que la spectroscopie Raman peut être envisagée pour l'analyse des solutions investiguées. En raison des assemblages plus gros observés en TEM pour les échantillons à base d'eau et tenant compte des particularités Raman des solutions à l'eau-éthanol, la spectroscopie Raman a été appliquée aux solutions à base d'eau uniquement. L'objectif était d'examiner les transformations qui apparaissent dans les trois groupes/catégories : eau purifiée (PW), eau non purifiée (UW), et AUR. L'eau purifiée est généralement employée dans la préparation des remèdes homéopathiques, alors que l'eau non purifiée est une forme d'eau partiellement purifiée. Ces types d'eau possèdent des caractéristiques différentes. Nous notons ici la faible conductivité des échantillons PW (0,7 à 0,8 $\mu\text{S/cm}$) et leur faible niveau d'ions ($\text{NO}_3^- < 0,2$ ppm, $\text{Al} < 3$ à 5 ppb, total de [métaux lourds](#) 0,00682 ppm). En outre, les échantillons UW ont une conductivité supérieure (196 $\mu\text{S/cm}$) ainsi que des concentrations plus importantes de différents ions (nitrate, bicarbonate, [sodium](#), etc.). Voir la section Matières et méthodes pour plus de détails.

Les échantillons PW, UW et AUR préparés ont été dynamisés sur trois jours différents pour obtenir trois lots dynamisés de dilutions 6C, 30C et 200C. L'eau purifiée (PW) et l'eau non purifiée (UW) ne sont en général pas dynamisées pour la commercialisation. La procédure de dynamisation ne leur a été appliquée que dans le cadre de cette étude. Ainsi, 33 échantillons ont été analysés par spectroscopie Raman. Chaque échantillon a été analysé à 5 stades pour obtenir des données représentatives des solutions examinées. Un total de 165 spectres Raman (gamme de 180 à 4000 cm^{-1}) ont été soumis à l'étude de classification. Les spectres Raman bruts et prétraités par correction bg obtenus pendant l'expérience, pour différents niveaux de dilutions (6C, 30C, et 200C) des types d'échantillons investigués (PW, UW et AUR), sont illustrés aux [Figs. S12-S17](#).

3.2.1. Classification de toutes les catégories avec apprentissage profond utilisant le modèle GRU

Les résultats de la classification spectrale Raman pour les 11 différentes catégories obtenues à l'aide du modèle spectral GRU entraîné sont affichés à la [Fig. 4](#). Les jeux de données non prétraités et prétraités par correction bg ont été considérés.

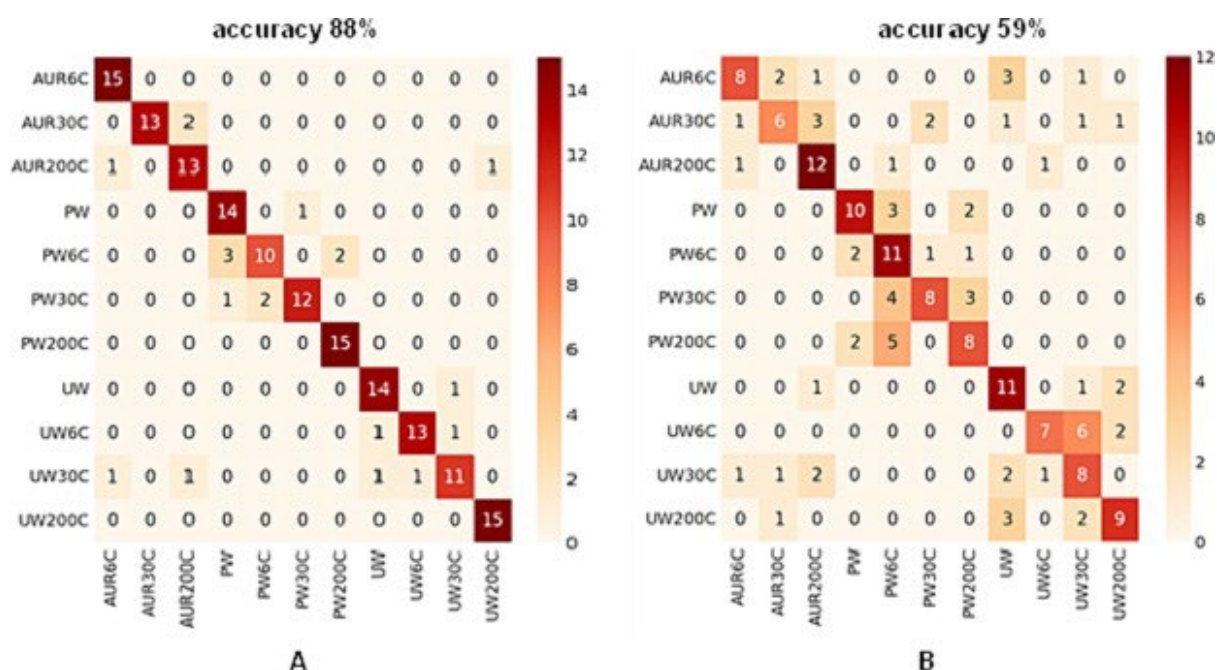


Fig. 4. Matrice de confusion du modèle GRU pour données non prétraitées (A) et prétraitées par correction bg (B) de toutes les catégories investiguées.

La matrice de confusion est affichée pour fournir un résumé du nombre de cas lors desquels le modèle GRU a correctement ou incorrectement prédit le résultat. Le modèle démontre une très bonne capacité de reconnaissance dans la comparaison des trois catégories examinées. Et donc, il montre une grande efficacité de discrimination entre les catégories AUR, PW et UW lorsque des données Raman non prétraitées sont considérées (Fig. 4A). Dans ce cas, une précision de 88 % (Tableau 1) peut être notée. Cette valeur peut être considérée être très bonne, en particulier si on tient compte des fortes similarités entre les catégories investiguées. Cette valeur qui est légèrement inférieure à 90 %, représente essentiellement le résultat de mauvaises attributions générées pour différents niveaux de dynamisation ou échantillons de référence appartenant à la même catégorie. Seules 3 attributions incorrectes ont été enregistrées entre les trois catégories examinées - AUR, PW, UW (un échantillon d'AUR 200C a été associé à l'eau non purifiée UW200C et deux échantillons d'eau non purifiée UW30C ont été attribués à AUR6C et AUR200C respectivement).

Tableau 1. Résultats de la classification obtenus avec des données Raman non prétraitées et à correction de la ligne de base par soustraction (correction bg).

Cellule vide	GRU						SVM					
Cellule vide	Non prétraitées			Prétraitées par correction bg			Non prétraitées			Prétraitées par correction bg		
Cellule vide	Préc	Rap	f1	Préc	Rap	f1	Préc	rap	f1	Préc	Rap	f1
AUR200C	0.88	1.00	0.94	0.73	0.53	0.62	0.64	0.60	0.62	0.35	0.40	0.38
AUR30C	1.0	0.87	0.93	0.60	0.40	0.48	0.52	0.73	0.61	0.10	0.13	0.11
AUR6C	0.81	0.87	0.84	0.63	0.80	0.71	0.36	0.33	0.34	0.17	0.20	0.18
PW	0.78	0.93	0.85	0.71	0.67	0.69	0.75	0.80	0.77	0.55	0.80	0.65
PW200C	0.83	0.67	0.74	0.46	0.73	0.56	0.53	0.53	0.53	0.50	0.53	0.52
PW30C	0.92	0.80	0.86	0.73	0.53	0.62	0.65	0.73	0.69	0.50	0.40	0.44
PW6C	0.88	1.00	0.94	0.57	0.53	0.55	0.64	0.47	0.54	0.17	0.13	0.15
UW	0.88	0.93	0.90	0.55	0.73	0.63	0.69	0.73	0.71	0.18	0.13	0.15
UW200C	0.93	0.87	0.90	0.78	0.47	0.58	0.64	0.60	0.62	0.58	0.47	0.52
UW30C	0.85	0.73	0.79	0.42	0.53	0.47	0.50	0.40	0.44	0.29	0.27	0.28
UW6C	0.94	1.00	0.97	0.64	0.60	0.62	0.80	0.80	0.80	0.55	0.40	0.46
Moy macro	0.88	0.88	0.88	0.62	0.59	0.59	0.61	0.61	0.61	0.36	0.35	0.35

Précision: 88 % Précision: 59 % Précision: 61 % Précision: 35 %

Ainsi, pour la catégorie AUR, les trois autres attributions incorrectes étaient dues aux similarités entre différents degrés de dynamisation au sein du groupe. Un comportement similaire a été observé au sein des groupes PW et UW. Il n'y a eu aucune erreur liée à la différenciation des échantillons PW des échantillons AUR ou UW. Au sein des groupes PW et UW, une reconnaissance correcte a été observée pour le degré de dynamisation 200C, alors que pour les autres degrés de dynamisation, jusqu'à 5 échantillons ont été incorrectement attribués (ce maximum a été atteint dans la catégorie PW6C).

Toutefois, lorsque le modèle GRU a été appliqué au jeu de données prétraitées par correction bg, les résultats ont montré une précision de 59 % ([Fig. 4B](#) et [Tableau 1](#)). D'importants résultats de classification incorrects ont été obtenus au sein des trois groupes investigués, mais

quelques attributions incorrectes à des échantillons en-dehors du groupe correct ont également eu lieu. Ces résultats montrent qu'une capacité médiocre de reconnaissance du modèle est due à la perte d'information qui a eu lieu lorsque la correction bg a été appliquée aux données Raman. Les groupes AUR et UW semblent être les groupes les plus affectés ([Fig. 4B](#)).

Le [Tableau 1](#) présente une analyse approfondie des valeurs de performance de l'approche proposée. Les valeurs de précision, rappel, et f1 pour chaque catégorie ont été déterminées indépendamment. Les résultats des expériences indiquaient que les scores f1 macro pour les deux jeux de données étaient 0,88 et 0,59. Notamment, les catégories PW, PW6C, PW30C, et PW200C ont des taux de reconnaissance stables dans les deux jeux de données. Lorsque les valeurs de rappel sont prises en compte, le modèle a tendance à sous-estimer la précision de classification des échantillons UW30C. On peut en déduire, d'après les résultats, que dans l'ensemble, le pouvoir de discrimination de ce modèle pour les données UW est quelque peu limité. Qui plus est, ce travail examine l'utilisation d'une approche d'apprentissage machine bien connue, plus spécifiquement les [machines à vecteurs support](#) (SVM) (de l'anglais Support Vector Machine) pour la catégorisation des données Raman. Comparée à la méthode d'apprentissage profond (GRU), la technique d'apprentissage machine traditionnelle (SVM) a produit des scores de précision inférieurs pour les deux jeux de données.

Compte tenu de ces résultats, une étude plus poussée a été menée, et pour se faire, une approche d'augmentation des données intelligente a été adoptée pour augmenter la taille du jeu de données. Ainsi, en utilisant une stratégie d'augmentation spectrale, chaque spectre Raman a été divisé en plus petits segments. Les dimensions du segment ont été constatées être 1×1024 . Par exemple, une fois la taille d'échantillon déterminée être 1×12733 , environ 12 segments uniques au total sont acquis. Le jeu de données initial contient 15 exemples d'une certaine catégorie. Une fois la procédure de segmentation terminée, la taille du jeu de données passe à 1980×1024 et il consiste en 11 catégories distinctes. Ainsi, la taille des échantillons par catégorie passe à 180. Le jeu de données est ensuite divisé, avec 80 % attribués à l'entraînement et la portion restante réservée à des fins de tests. La validation croisée à cinq blocs a été appliquée pour mesurer la performance de notre modèle GRU sur les jeux de données de segmentation obtenus. À la suite de cela, un lien direct entre l'augmentation de la taille de segment et la baisse de performance a été constaté. Les résultats expérimentaux présentés à la [Fig. S18](#) et au [Tableau S1](#), obtenus en impliquant les échantillons des jeux de test, démontrent que notre modèle GRU réalise un haut score de précision de 99,45 % pour les données non prétraitées et un score de précision parfait de 100 % pour les données prétraitées par correction bg dans les 11 catégories. Même si d'autres investigations, impliquant un plus grand nombre d'échantillons, par exemple, doivent être effectuées avant de proposer la stratégie d'augmentation spectrale comme stratégie la mieux appropriée pour les expériences contenant un nombre élevé de catégories, cette stratégie peut être considérée comme étant une approche d'augmentation des données précieuse pour notre type de données.

3.2.2. Classification des dilutions dans chaque groupe avec apprentissage profonde à l'aide du modèle GRU

Le taux de reconnaissance obtenu avec la méthode DL dans chaque catégorie, (AUR 6C, AUR 30C, AUR 200C, PW), (PW, PW 6C, PW 30C, PW 200C) et (UW, UW 6C, UW 30C, UW 200C), a été analysé en impliquant les données Raman prétraitées par correction bg et les résultats ont été

comparés en termes de valeurs de performance. La [Fig. 5](#) illustre les résultats des expériences après l'application de la validation croisée (CV) (de l'anglais Cross Validation) à 15 blocs.

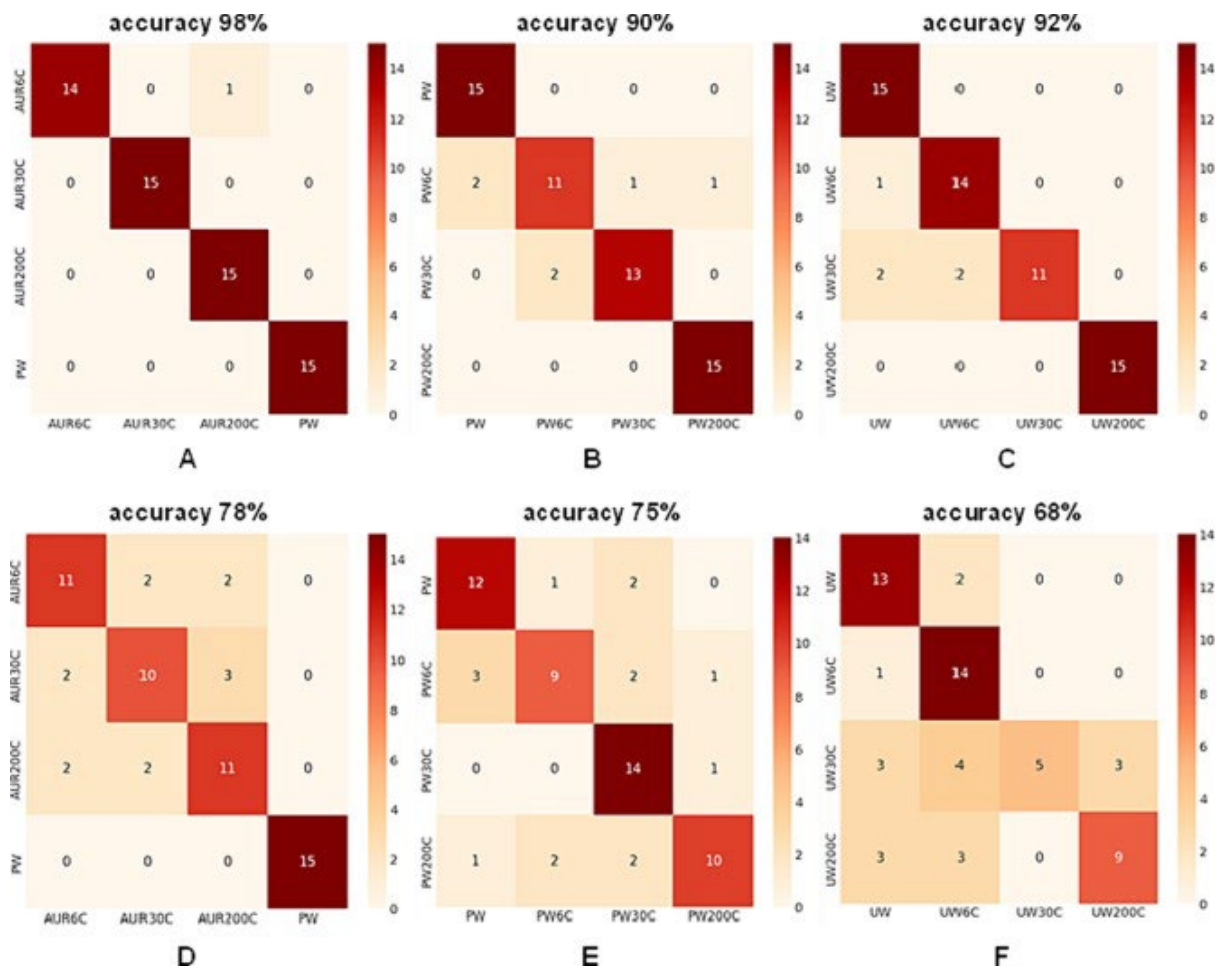


Fig. 5. Performance du modèle d'[apprentissage profond](#) pour l'évaluation de la discrimination dans chaque groupe à l'aide de données non prétraitées (A-B-C) et prétraitées (D-E-F) par correction bg.

Pour attribuer des échantillons aux fins de validation et d'entraînement, nous avons employé une technique de division à 15 blocs, selon laquelle 11 échantillons sont sélectionnés pour validation et les échantillons restants réservés pour l'entraînement. Pour le groupe AUR, la catégorie PW non dynamisée a été utilisée comme catégorie de référence.

Dans le cas de AUR vs. PW, les matrices de confusion produites démontrent que des précisions de 98 % et 78 % ont été obtenues, [Fig. 5A,D](#). Les résultats ont montré des précisions de 90 et 75 % pour le groupe PW, [Fig. 5B,E](#), alors que des valeurs de précision de 92 % et 68 % ont été obtenues pour le groupe UW, [Fig. 5C,F](#). En général, les groupes PW6C et UW30C ont des performances faibles comparées aux autres catégories. Après avoir effectué une analyse générale, il est clair que le groupe AUR a la plus faible incidence de classifications incorrectes et que la plupart de ces classifications erronées ont lieu en raison du degré élevé de ressemblance entre les catégories 6C et 30C.

3.2.3. Classification au sein du même degré de dilution avec apprentissage profond en utilisant le modèle GRU

En plus, la performance de DL en ce qui concerne la discrimination des catégories au sein du même degré de dilution basée sur les spectres Raman a été analysée (Fig. 6). Lors de la catégorisation des degrés de dilution, nous avons considéré cinq catégories, y compris des échantillons d'AUR, PW, et UW dynamisés et des échantillons PW et UW non dynamisés comme références. L'analyse des résultats a montré que pour la dilution 6C, des valeurs de précision de 99 % (non prétraitées) et 84 % (prétraitées par correction bg) ont été obtenues du modèle GRU. Des valeurs de précision de 95 % (non prétraitées) et de 83 % (prétraitées par correction bg) ont également été constatées pour la dilution 30C. Pour la dilution 200C, le modèle GRU a produit des valeurs de précision de 96 % (non prétraitées) et de 77 % (prétraitées par correction bg). Ainsi, la meilleure performance du modèle GRU a été observée dans le cas des solutions à base dilution (6C).

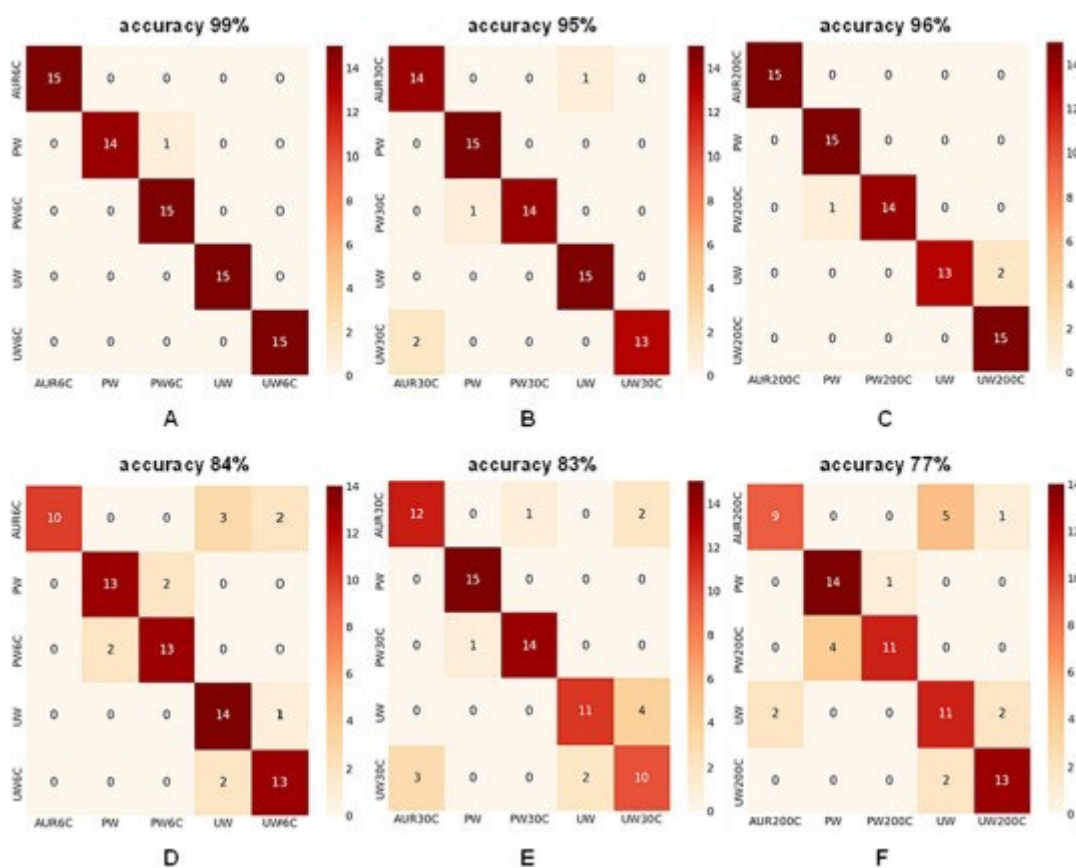


Fig. 6. Performance du modèle d'apprentissage profond pour l'évaluation de la discrimination au sein de chaque degré de dynamisation au moyen de données non prétraitées (A-B-C) et prétraitées par correction bg (D-E-F).

4. Discussion

La nécessité de trouver des techniques fiables pour une caractérisation efficace des dilutions ultra hautes est bien connue. Dans cette étude, nous montrons qu'il est possible d'utiliser une suite de méthodes (spectroscopie TEM-EDX et Raman en association avec le DL) pour une caractérisation et une différenciation réussies des solutions à haute dilution obtenues après le

traitement de dynamisation. La spectroscopie TEM-EDX peut être utilisée pour évaluer la composition et la morphologie de n'importe quelle solution colloïdale. Nous montrons que cette technique est efficace même pour des solutions à haute dilution, nous permettant d'obtenir des informations précises liées à chaque degré de dynamisation et, de cette façon, de les discriminer en créant une image qui pourrait être associée au degré de dynamisation.

Une observation générale est que la morphologie des solutions d'AUR 6C semble être similaire à celle des solutions colloïdales de [nanoparticules d'or](#) habituelles [\[45\]](#). La taille des nanoparticules d'or dépend de la nature des matières brutes utilisées dans le processus de synthèse. Dans le cas des deux autres dilutions d'AUR, 30C et 200C, leur construction semble être gouvernée par la théorie constructale qui prédit l'ingénierie stratégique des architectures novatrices sur la base de la loi physique [\[46\]](#).

Si et O sont les deux éléments omniprésents dans les échantillons d'AUR 30C, des particules isolées contenant des impuretés comme du fer (Fe), du titane (Ti), du calcium (Ca), du magnésium (Mg), et de l'[aluminium](#) (Al) sont visibles dans l'échantillon E-AUR 30C, dont les constituants sont plus petits ([Fig. 2](#) et [Figs. S5-S7](#)). Ces impuretés proviennent soit du solvant utilisé ou pourraient être formées pendant le traitement de dynamisation par la dissolution des flacons en verre (par ex. Si ou Ti). La raison pour laquelle ces impuretés sont si évidentes dans la dilution 30C peut être imputée à la taille des composants du remède, qui sont plus petits que les composants des deux autres dilutions (6C et 200C), comme illustré dans les histogrammes de la [Fig. 1C](#) et G, 2C et G, et 3C et G. En plus, le profil filiforme observé dans l'échantillon W-AUR 30C ([Fig. 2D](#)), l'apparition de certaines structures à base de carbone (C) dans E-AUR 30C ([Fig. S7B](#)), et la présence d'or dans les deux échantillons de dilution 30C (Encart [Fig. 2](#) et [Figs. S5 and S8B](#)) doivent être soulignées.

Toutes ces observations suggèrent une organisation différente pour les dilutions 6C et 30C d'AUR et indiquent la présence de nanoparticules et d'assemblages de clusters dans les échantillons 30C. Ainsi, la forme nette de nanoparticules d'impuretés et les assemblages de clusters/filiformes formés à partir de petites structures laissent à penser qu'au moins dans le cas d'AUR 30C, l'organisation observée n'est pas principalement liée aux systèmes nanoparticulaires, mais davantage aux grands assemblages (clusters) de petites structures. Plus vraisemblablement, ces clusters contiennent aussi des particules d'éthanol et d'eau (dans E-AUR) ou d'eau (dans W-AUR), alors que des impuretés, soit isolées soit reliées à ces grands assemblages, apparaissent sous la forme de nanoparticules (nette forme arrondie et de différentes tailles). Bien que l'or ait été identifié dans tous les échantillons investigués, il semble dispersé sur la surface de la grille dans les images de cartographie TEM-EDX.

Les résultats obtenus pour les échantillons d'AUR 200C suggèrent une organisation étendue de molécules d'AUR 200C, indiquant l'existence de structures stables et organisées sur une plus grande surface. Les impuretés sont présentes sous forme de gros assemblages ([Fig. S10B](#)). Ainsi de grosses impuretés (échelle micrométrique), à savoir Si, Al, Fe et O, reliées ensemble sont visibles dans les résultats de cartographie TEM-EDX. Le profil filiforme est également constaté pour les échantillons W-AUR 200C ([Fig. 3A,3D](#)) ainsi que l'apparition de certaines structures à base de carbone (C) dans E-AUR 200C ([Figs. S10A et S10C](#)), et la présence d'or dans deux types d'échantillons 200C investigués (Encart [Fig. 3](#) et [Figs. S9 et S11B](#)).

Certains de ces résultats sont appuyés par la documentation. Par exemple, la présence d'or, même à hautes dilutions (30C et 200C) d'AUR au-delà du nombre d'Avogadro, a également été démontrée dans les ouvrages de Chikramane et al. [\[10\]](#) et de Rajendran [\[47\]](#). Dans l'ouvrage de

Chikramane et al., la composition élémentale des particules TEM a été identifiée par [diffraction électronique](#) sur zone sélectionnée (SAED) (de l'anglais Selected Area Electron Diffraction) et confirmée par analyse ICP-AES [\[10\]](#). L'étude menée par Rajendran met en lumière l'idée que des nanoparticules sont essentiellement présentes à l'échelle de [points quantiques](#) dans toutes les solutions [\[47\]](#). Leurs tailles de particules sont approximativement similaires à celles de nos données. Le point de vue nanoparticulaire est également appuyé par nos résultats, mais en plus de quoi, nos résultats démontrent que la structure d'AUR combine des nanoparticules et des formations de clusters composées de [nanostructures](#) plus grandes ou plus petites. Ces formations de clusters sont plus évidentes pour les hautes dilutions au-delà du nombre d'Avogadro et sont influencées par la nature du solvant et par le degré de dynamisation. Plus le degré de dynamisation est haut, plus les structures formées sont ramifiées et de plus grande taille. L'extension de cette organisation sur une zone importante devrait mener à des structures plus stables et pourrait correspondre à la théorie constructale de conception et d'évolution de la nature, comme le décrivent Bejan et Lorente [\[46\]](#).

En plus de l'étude TEM-EDX, nous avons tenté de déterminer si une méthodologie basée sur la spectroscopie Raman et le DL est capable de classifier les solutions dont la structure ne diffère pas de manière significative, comme dans le cas i) des solutions d'eau purifiée (PW) versus eau non purifiée (UW), qui affichent des différences subtiles, étant donné que l'eau non purifiée utilisée dans ces expériences est essentiellement de l'eau partiellement purifiée utilisée dans les produits cosmétiques, et ii) des solutions d'eau purifiée (PW) versus AUR, dont les différences sont dues à la présence de très faibles concentrations d'or dans les échantillons d'AUR. En outre, la complexité et la dynamique des structures à base d'eau produisent une réaction dans la plage Raman examinée (en particulier dans la zone d'élongation O-H), comme l'ont démontré Sun [\[32\]](#) et plusieurs autres auteurs [\[28\]](#), [\[29\]](#), [\[30\]](#), [\[31\]](#).

Les résultats obtenus pour les trois situations investiguées (classification de toutes les catégories, classification des dynamisations au sein de chaque groupe (AUR, PW, et UW) ou classification au sein du même degré de dynamisation (6C, 30C et 200C) démontrent que les approches DL peuvent être utilisées pour reconnaître facilement et efficacement diverses catégories. Dans le jeu de données dont la ligne de base a été soustraite (à savoir prétraitées par correction bg), le modèle GRU est incapable de capturer la tendance des données dans son ensemble. Pour parvenir à de meilleurs résultats pour les données prétraitées par correction bg, nous avons employé une normalisation quantifiée. En outre, dans ce cas, la technique de normalisation de lot n'a été appliquée qu'après la couche dense finale du modèle. Un modèle à deux stades de reconnaissance pourrait être proposé pour élargir l'étude actuelle. Le premier modèle servirait à déterminer le type d'échantillon, alors que le second modèle serait capable de séparer les échantillons de test en sous-catégories au sein de la catégorie du type d'échantillons. Cette procédure prend considérablement plus de temps, mais elle est censée produire des résultats supérieurs. Qui plus est, basée sur les résultats obtenus pour l'étude de discrimination impliquant chacune des 11 catégories et une approche d'augmentation des données, l'utilisation d'une méthode de segmentation spectrale pourrait être considérée comme une stratégie précieuse pour l'augmentation de la précision de prédiction du modèle.

5. Conclusion

Dans l'ensemble, en analysant les résultats obtenus de la TEM-EDX et de la méthodologie basée sur la spectroscopie Raman et les algorithmes DL, nous pouvons prétendre que ces méthodes peuvent être utilisées avec succès pour la caractérisation des dilutions ultra hautes.

Cette suite de techniques a révélé une modalité qui pourrait constituer la base de discrimination de différents remèdes conformément avec la nature des substances initiales utilisées pour la préparation des remèdes ou pourrait permettre la différenciation d'échantillons basée sur leur degré de dynamisation. Cette approche permet d'analyser les solutions à hautes dilutions à une échelle bien supérieure à ce qui était réalisable dans le passé.

Déclaration de contribution des auteurs

Camelia Berghian-Grosan : Rédaction – révision & édition, Rédaction – première version, Supervision, Méthodologie, Recherche, Gestion des données, Conceptualisation. **Sahin Isik** : Rédaction – révision & édition, Rédaction – première version, Logiciel, Méthodologie. **Alin Sebastian Porav** : Rédaction – révision & édition, Rédaction – première version, Méthodologie, Investigation. **Ilknur Dag** : Rédaction – révision & édition, Rédaction – première version, Supervision, Méthodologie. **Kursad Osman Ay** : Rédaction – révision & édition, Rédaction – première version, Méthodologie, Investigation. **George Vithoulkas** : Rédaction – révision & édition, Rédaction – première version, Méthodologie, Conceptualisation.

Déclaration de conflit d'intérêt

Camelia Berghian-Grosan et George Vithoulkas précisent que les frais de publication de cet article ont été pris en charge par l'Académie Internationale d'Homéopathie classique. George Vithoulkas déclare un lien avec l'Académie Internationale d'Homéopathie Classique qui inclut : Membre du conseil d'administration. S'il y a d'autres auteurs, ils déclarent ne pas avoir connaissance de conflits d'intérêts financiers ou de liens personnel susceptibles de sembler avoir influencé le travail mentionné dans ce document.

Remerciements

Les auteurs aimeraient remercier l'Académie internationale d'homéopathie classique (I.A.C.H.) - Alonissos (Grèce) pour son soutien apporté dans le cadre de cette recherche et le Dr Drosos Kourounis pour ses suggestions et corrections qui ont considérablement amélioré la qualité de ce. Des remerciements spéciaux sont adressés à la Pharmacie Korres et à M. George Korres (Grèce, www.korres.com) pour la préparation de solutions homéopathiques.

Annexe A. Matériel supplémentaire

Cliquer sur le lien suivant pour des Données supplémentaires pour cet article :

[Download: Download Word document \(8MB\)](#)

Données supplémentaires 1.

Disponibilité des données

Des données seront mises à disposition sur demande.

Références

1. [\[1\]](#) S. Hahnemann, Organon of Medicine, 6th ed., B. Jain Publishers (P) Ltd, 2012.
2. [\[2\]](#) T.F. Allen

The encyclopedia of pure materia medica: a record of the positive effects of drugs upon the healthy human organism

Boericke & Tafel, New York (1874)

3. [3] T.F. Allen

A handbook of materia medica and homoeopathic therapeutics

F.E. Boericke, Philadelphia (1889)

4. [4] J.T. Kent, Lectures on Homoeopathic Materia Medica, reprint, B. Jain Publications, 2005.

5. [5] G. Vithoulkas

Materia Medica Viva 1-3

Homeopathic Book Publishers, London (1995)

6. [6] G. Vithoulkas, Materia Medica Viva 4-13, International Academy of Classical Homeopathy, Alonissos, 1997-2021.

7. [7] P. Nandy

A review of basic research on homoeopathy from a physicist's point of view

Indian J. Res. Homoeopathy, 9 (2015), p. 141, [10.4103/0974-7168.166372](https://doi.org/10.4103/0974-7168.166372)

8. [8] P. Bellavite, M. Marzotto, D. Oliso, E. Moratti, A. Conforti

High-dilution effects revisited. 1. physicochemical aspects

Homeopathy, 103 (2014), pp. 4-21, [10.1016/j.homp.2013.08.003](https://doi.org/10.1016/j.homp.2013.08.003)

9. [9] P.S. Chikramane, D. Kalita, A.K. Suresh, S.G. Kane, J.R. Bellare

Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: a nanoparticulate hypothesis based on froth flotation

Langmuir, 28 (2012), pp. 15864-15875, [10.1021/la303477s](https://doi.org/10.1021/la303477s)

10. [10] P.S. Chikramane, A.K. Suresh, J.R. Bellare, S.G. Kane

Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective

Homeopathy, 99 (2010), pp. 231-242, [10.1016/j.homp.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.homp.2010.05.006)

11. [11] G.S. Anagnostatos, G. Vithoulkas, P. Garzonis, C. Tavouxoglou

A working hypothesis for homoeopathic microdiluted remedies

Br. Homoeopath. J., 81 (1992), p. 67, [10.1016/S0007-0785\(05\)80310-2](https://doi.org/10.1016/S0007-0785(05)80310-2)

[View PDF](#)[View article](#)[Google Scholar](#)

12. [12]

M.O. Kokornaczyk, S. Würtenberger, S. Baumgartner

Impact of succussion on pharmaceutical preparations analyzed by means of patterns from evaporated droplets

Sci. Rep., 10 (2020), p. 570, [10.1038/s41598-019-57009-2](https://doi.org/10.1038/s41598-019-57009-2)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

13. [\[13\]](#)

T.W. Randolph, E. Schiltz, D. Sederstrom, D. Steinmann, O. Mozziconacci, C. Schöneich, E. Freund, M.S. Ricci, J.F. Carpenter, C.S. Lengsfeld

Do not drop: mechanical shock in vials causes cavitation, protein aggregation, and particle formation

J. Pharm. Sci., 104 (2015), pp. 602-611, [10.1002/jps.24259](https://doi.org/10.1002/jps.24259)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

14. [\[14\]](#)

A. Gerhardt, N.R. McGraw, D.K. Schwartz, J.S. Bee, J.F. Carpenter, T.W. Randolph

Protein aggregation and particle formation in prefilled glass syringes

J. Pharm. Sci., 103 (2014), pp. 1601-1612, [10.1002/jps.23973](https://doi.org/10.1002/jps.23973)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

15. [\[15\]](#)

S. Novella, R. Roy, D. Marcus, I.R. Bell, N. Davidovitch, A. Saine, A. Debate

Homeopathy—Quackery or a key to the future of medicine?

J. Altern. Complement. Med., 14 (2008), pp. 9-15, [10.1089/acm.2007.0770](https://doi.org/10.1089/acm.2007.0770)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

16. [\[16\]](#)

V. Elia, M. Niccoli

New physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions

J. Therm. Anal. Calorim., 75 (2004), pp. 815-836, [10.1023/B:JTAN.0000027178.11665.8f](https://doi.org/10.1023/B:JTAN.0000027178.11665.8f)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

17. [\[17\]](#)

I. Botha, A.H.A. Ross

A nuclear magnetic resonance spectroscopy comparison of 3C trituration derived and 4C trituration derived remedies

Homeopathy, 97 (2008), pp. 196-201, [10.1016/j.homp.2008.08.008](https://doi.org/10.1016/j.homp.2008.08.008)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

18. [\[18\]](#)

M. van Wassenhoven, M. Goyens, M. Henry, E. Capieaux, P. Devos

Nuclear magnetic resonance characterization of traditional homeopathically manufactured copper (Cuprum metallicum) and plant (Gelsemium sempervirens) medicines and controls

Homeopathy, 106 (2017), pp. 223-239, [10.1016/j.homp.2017.08.001](#)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

19. [\[19\]](#)

M. van Wassenhoven, M. Goyens, E. Capieaux, P. Devos, P. Dorfman

Nanoparticle characterisation of traditional homeopathically manufactured Cuprum metallicum and Gelsemium sempervirens medicines and controls

Homeopathy, 107 (2018), pp. 244-263, [10.1055/s-0038-1666864](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

20. [\[20\]](#)

F. Esposito, U. Wolf, S. Baumgartner

NMR relaxation time investigation of highly diluted aqueous solutions of silica-lactose

J. Mol. Liq., 337 (2021), Article 115975, [10.1016/j.molliq.2021.115975](#)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

21. [\[21\]](#)

M. van Wassenhoven, M. Goyens, M. Henry, J. Cumps, P. Devos

Verification of nuclear magnetic resonance characterization of traditional homeopathically manufactured metal (Cuprum metallicum) and plant (Gelsemium sempervirens) medicines and controls

Homeopathy, 110 (2021), pp. 042-051, [10.1055/s-0040-1710022](#)

[Google Scholar](#)

22. [\[22\]](#)

M. van Wassenhoven, M. Goyens, P. Dorfman, P. Devos

Particle characterisation of traditional homeopathically manufactured medicine cuprum metallicum and controls

Int J High Dilution Res, 20 (2021), pp. 11-28

<https://doi.org/10.51910/ijhdr.v20i4.1113>

[Google Scholar](#)

23. [\[23\]](#)

M. van Wassenhoven, B. Nysten, M. Goyens, P. Dorfman, P. Devos, D. Magnin

The ion partition detected in homeopathically manufactured medicine cuprum metallicum and controls

Int. J. High Dilution Res., 21 (2022), pp. 67-84

<https://doi.org/10.51910/ijhdr.v21icf.1181>

[Google Scholar](#)

24. [\[24\]](#)

H.N. Bhargaw, M. Sharma, A.K. Srivastava, N. Nambison, M.K. Gupta, M.R. Jadhav, K.S. Gavel, P. K. Baghel, M. Ahmed

Unraveling the low-frequency triggered electromagnetic signatures in potentized homeopathic medicine

Mater. Sci. Eng. B, 292 (2023), Article 116365, [10.1016/j.mseb.2023.116365](https://doi.org/10.1016/j.mseb.2023.116365)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

25. [\[25\]](#)

E. Davenas, F. Beauvais, J. Amara, M. Oberbaum, B. Robinzon, A. Miadonnai, A. Tedeschi, B. Pomeranz, P. Fortner, P. Belon, J. Sainte-Laudy, B. Poitevin, J. Benveniste

Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE

Nature, 333 (1988), pp. 816-818, [10.1038/333816a0](https://doi.org/10.1038/333816a0)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

26. [\[26\]](#)

G. Vithoulikas

The controversy over the “Memory of Water”

Med. Sci. Hypotheses, 4 (2017), pp. 1-6

<https://doi.org/10.12659/MSH.901167>

[Crossref](#)[Google Scholar](#)

27. [\[27\]](#)

B. Bagchi

Water in biological and chemical processes: from structure and dynamics to function

Cambridge University Press (2013)

[Google Scholar](#)

28. [\[28\]](#)

A. Nilsson, L.G.M. Pettersson

The structural origin of anomalous properties of liquid water

Nat. Commun., 6 (2015), p. 8998, [10.1038/ncomms9998](https://doi.org/10.1038/ncomms9998)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

29. [\[29\]](#)

L.G.M. Pettersson, R.H. Henchman, A. Nilsson

Water-the Most Anomalous Liquid

Chem. Rev., 116 (2016), pp. 7459-7462, [10.1021/acs.chemrev.6b00363](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00363)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

30. [\[30\]](#)

J. Liu, X. He, J.Z.H. Zhang, L.-W. Qi

Hydrogen-bond structure dynamics in bulk water: insights from *ab initio* simulations with coupled cluster theory

Chem. Sci., 9 (2018), pp. 2065-2073, [10.1039/C7SC04205A](https://doi.org/10.1039/C7SC04205A)

[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

31. [\[31\]](#)

F. Perakis, L. De Marco, A. Shalit, F. Tang, Z.R. Kann, T.D. Kühne, R. Torre, M. Bonn, Y. Nagata

Vibrational spectroscopy and dynamics of water

Chem. Rev., 116 (2016), pp. 7590-7607, [10.1021/acs.chemrev.5b00640](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00640)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

32. [\[32\]](#)

Q. Sun

The Raman OH stretching bands of liquid water

Vib. Spectrosc, 51 (2009), pp. 213-217, [10.1016/j.vibspec.2009.05.002](https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2009.05.002)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

33. [\[33\]](#)

S. Guo, J. Popp, T. Bocklitz

Chemometric analysis in Raman spectroscopy from experimental design to machine learning-based modeling

Nat. Protoc., 16 (2021), pp. 5426-5459, [10.1038/s41596-021-00620-3](https://doi.org/10.1038/s41596-021-00620-3)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

34. [\[34\]](#)

C.M. Bishop

Neural networks for pattern recognition

Clarendon Press, Oxford (1995)

[Google Scholar](#)

35. [\[35\]](#)

A. Gron

Hands-on machine learning with Scikit-learn, Keras, and tensorflow: concepts, tools, and techniques to build intelligent systems

(2nd ed.), O'Reilly Media (2019)

[Google Scholar](#)

36. [\[36\]](#)

J.F. Díez-Pastor, S.E. Jorge-Villar, Á. Arnaiz-González, C.I. García-Osorio, Y. Díaz-Acha, M. Campeny, J. Bosch, J.C. Melgarejo

Machine learning algorithms applied to Raman spectra for the identification of variscite originating from the mining complex of Gavà

J. Raman Spectrosc., 51 (2020), pp. 1563-1574, [10.1002/jrs.5509](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

37. [\[37\]](#)

J. Houston, F.G. Glavin, M.G. Madden

Robust classification of high-dimensional spectroscopy data using deep learning and data synthesis

J. Chem. Inf. Model., 60 (2020), pp. 1936-1954, [10.1021/acs.jcim.9b01037](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

38. [\[38\]](#)

F. Lussier, V. Thibault, B. Charron, G.Q. Wallace, J.-F. Masson

Deep learning and artificial intelligence methods for Raman and surface-enhanced Raman scattering

TrAC Trends Anal. Chem., 124 (2020), Article 115796, [10.1016/j.trac.2019.115796](#)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

39. [\[39\]](#)

Y. Lecun, L. Bottou, Y. Bengio, P. Haffner

Gradient-based learning applied to document recognition

Proc. IEEE, 86 (1998), pp. 2278-2324, [10.1109/5.726791](#)

[Google Scholar](#)

40. [\[40\]](#)

K. Cho, B. Van Merriënboer, C. Gulcehre, D. Bahdanau, F. Bougares, H. Schwenk, Y. Bengio, Learning Phrase Representations using RNN Encoder–Decoder for Statistical Machine Translation, in: Proceedings of the 2014 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing (EMNLP), Association for Computational Linguistics, Doha, Qatar, 2014: pp. 1724–1734. <https://doi.org/10.3115/v1/D14-1179>.

[Google Scholar](#)

41. [\[41\]](#)

M.H. Wathsala N. Jinadasa, A. C. Kahawalage, M. Halstensen, N.-O. Skeie, K.-J. Jens, Deep Learning Approach for Raman Spectroscopy, in: C. Shakher Pathak, S. Kumar (Eds.), Recent Developments in Atomic Force Microscopy and Raman Spectroscopy for Materials Characterization, IntechOpen, 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99770>.

[Google Scholar](#)

42. [\[42\]](#)

R. Pascanu, T. Mikolov, Y. Bengio, On the difficulty of training Recurrent Neural Networks, 2013. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.1211.5063>.

[Google Scholar](#)

43. [\[43\]](#)

KORRES Homeopathic Production Unit, An Introduction to Homeopathic Pharmacopoeia and Production Guidelines, (n.d.). <https://youtube/NkNe-33Q008> (accessed April 23, 2023).

[Google Scholar](#)

44. [\[44\]](#)

OriginPro, OriginLab Corporation. Create and Subtract Baseline with Peak Analyzer <https://www.originlab.com/doc/Tutorials/Create-Subtract-Baseline> (accessed March 12, 2024).

[Google Scholar](#)

45. [\[45\]](#)

F. Chen, Y. Wang, J. Ma, G. Yang

A biocompatible synthesis of gold nanoparticles by tris(hydroxymethyl)aminomethane

Nanoscale Res. Lett., 9 (2014), p. 220, [10.1186/1556-276X-9-220](https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-220)

[Google Scholar](#)

46. [\[46\]](#)

A. Bejan, S. Lorente

The constructal law of design and evolution in nature

Phil. Trans. R. Soc. B, 365 (2010), pp. 1335-1347, [10.1098/rstb.2009.0302](https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0302)

[View at publisher](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

47. [\[47\]](#)

E.S. Rajendran

Homeopathy a material science: nanoparticle characterization of Aurum metallicum 6C, 30C, 200C, 1000C, 10000C, 50000C and 100000C

Int. J. Curr. Res., 9 (2017), pp. 48923-48927

[Google Scholar](#)

Cited by (0)

© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V.

Recommended articles

- [Liquid-crystalline 1,4-benzoquinone derivative: Self-assembling behavior and redox properties](#)

Journal of Molecular Liquids, Volume 338, 2021, Article 116636

Shiyu Tamaki, ..., Kyosuke Isoda

- [Homeopathy: a null field or effective psychotherapy?](#)

Journal of Clinical Epidemiology, Volume 168, 2024, Article 111243

Jonathan Davidson

- [Homeopathic clinical case reports: Development of a supplement \(HOM-CASE\) to the CARE clinical case reporting guideline](#)

Complementary Therapies in Medicine, Volume 25, 2016, pp. 78-85

R.A. van Haselen