



HAL
open science

Médecines alternatives complémentaires en cancérologie et essais randomisés

Audrey Murat-Ringot, Marie Preau, Vincent Piriou

► **To cite this version:**

Audrey Murat-Ringot, Marie Preau, Vincent Piriou. Médecines alternatives complémentaires en cancérologie et essais randomisés. *Bulletin du Cancer*, 2020, 108 (1), pp.102 - 116. 10.1016/j.bulcan.2020.08.013 . hal-04612799

HAL Id: hal-04612799

<https://hal.science/hal-04612799v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Médecines alternatives complémentaires en cancérologie et essais randomisés

Complementary and alternative medicine in cancer patients and randomized controlled trials

Audrey MURAT-RINGOT^{1,2,3*}, Marie PREAU³, Vincent PIRIOU^{1,2}

1 Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, HESPER EA7425, F-69008 Lyon, FRANCE

2 Hospices Civils de Lyon, Hôpital Lyon Sud, 165 chemin du Grand Revoyet 69495 Pierre-Bénite cedex, FRANCE

3 Laboratoire GRePS EA 4163 Institut de Psychologie – Université Lyon 2 - 5 avenue P. Mendès-France 69676 – Bron, FRANCE

*** Auteur correspondant :** Audrey MURAT-RINGOT

<https://orcid.org/0000-0002-8177-7166>

audrey.ringot@chu-lyon.fr

Résumé

Les patients atteints d'un cancer sont de plus en plus nombreux à avoir recours aux médecines alternatives et complémentaires à travers le monde. Elles sont majoritairement utilisées comme complément aux soins conventionnels afin de diminuer les effets secondaires des traitements et d'améliorer leur qualité de vie. Pourtant les patients les utilisent souvent sans le mentionner à leurs oncologues ; les principales raisons étant la durée trop courte de consultation et le fait que leurs oncologues ne croient pas en celles-ci par manque de données scientifiques. Il en existe des centaines dont certaines sont désormais accessibles dans les établissements de santé français, dans le cadre de l'accès aux soins de support. L'essai contrôlé randomisé est le *gold standard* de la médecine basée sur les preuves c'est pourquoi nous avons réalisé un état des lieux des essais contrôlés randomisés réalisés à travers le monde concernant les médecines alternatives et complémentaires.

Mots clé : médecines alternatives et complémentaires, cancer, essais contrôlés randomisés, revue de littérature

Summary

More and more cancer patients around the world are using complementary and alternative medicine. They are mostly used as a complement to conventional care in decreasing the side effects of treatment and improving their quality of life. However, patients often use them without reporting it to their oncologists; the main reasons being the short duration of consultation and the fact that their oncologists do not support them due to a lack of scientific evidence. There are hundreds of them, some of which are now being used in French healthcare institutions as supportive care. The randomized controlled trial is the gold standard of evidence-based medicine, which is why we have carried out an overview of randomized controlled trials carried out around the world on alternative and complementary medicine.

Keywords: complementary and alternative medicine, cancer, randomized controlled trials, systematic review

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé recense plus de 400 MAC différentes réparties en trois grandes catégories selon le Centre National pour les Santé Complémentaire et Intégrative américain (NCCIH) : biologiques, pratiques corps et esprit et les MAC avec des fondements théoriques propres (telles que l'acupuncture et l'homéopathie) (1). Il existe de nombreuses définitions des MAC selon les organisations et les pays, mais toutes sont décrites comme des pratiques non reconnues par la médecine conventionnelle car elles n'ont pas suffisamment fait leurs preuves scientifiques de leur efficacité et de leur innocuité (2,3). D'ailleurs, la Commission Européenne emploie préférentiellement le terme de « *médecine non conventionnelle* » (4).

Le recours aux médecines alternatives et complémentaires (MAC) par les patients atteints de cancer est courant et répandu à travers le monde ; plus de 30 % de patients atteints de cancer utilisent, ou ont déjà utilisé, une MAC lors de leur prise en charge (5,6). Les principales raisons de ce recours sont le traitement de leur cancer, le soulagement des effets secondaires des traitements et l'amélioration de leur qualité de vie (6,7). Les MAC sont peu développées dans les hôpitaux français ou tout du moins de façon très hétérogène. Selon une étude récente, les patients atteints de maladies chroniques, dont les patients atteints de cancer, expriment le souhait que les traitements non-pharmacologiques et les MAC puissent être plus accessibles dans ces hôpitaux (8). Cependant, certaines MAC sont déjà accessibles dans les établissements de santé en France ; l'enquête européenne « Partenariat européen pour la lutte contre le cancer (EPAAC) » réalisée par Rossi *et al.* en 2015 met en évidence que les MAC les plus fréquemment proposées dans les centres oncologiques privés et publics sont l'acupuncture, l'homéopathie, la phytothérapie, la médecine traditionnelle chinoise, ainsi que les techniques corps-esprit (art-thérapie, hypnose, activité physique adaptée, psychologie, yoga...) (9).

Les premières publications concernant l'évaluation des MAC dans le cadre de la cancérologie à travers le monde datent de 1989 et à partir des années 2000 ce nombre n'a fait qu'augmenter de manière exponentielle ; les principaux pays qui publient des articles scientifiques sur le sujet sont les États-Unis, l'Allemagne, le Canada, le Royaume-Uni et la Chine (10,11). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) reconnaît certaines MAC suivant leur niveau de preuves scientifiques, et parmi les principales MAC reconnues, l'hypnose et l'EMDR (*eye movement desensitization and reprocessing*) présentent des niveaux de preuves scientifiques de niveau élevé, et l'acupuncture et le yoga des niveaux intermédiaires (12). La référence méthodologique mondiale pour démontrer l'efficacité, la performance et la sécurité d'une technique ou d'un traitement est l'essai contrôlé randomisé (ECR) prospectif, méthodologie qui peut permettre également d'évaluer les MAC (13). Cette méthodologie, *gold standard* de la médecine conventionnelle, peut toutefois être peu ou pas adaptée aux MAC (14–18). Selon l'étude de Dizdar *et al.*, jusqu'en 2015, le registre mondial des essais cliniques (clinicaltrials.gov) a enregistré 97 ECR dans le cadre des MAC (19). Ainsi, l'objectif de cette revue de la littérature a été de réaliser un état des lieux concernant les ECR dans le cadre de l'évaluation des MAC chez les patients atteints de cancer au niveau mondial.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a été réalisée à partir de la base de données « Pubmed », qui est le principal moteur de recherche de données bibliographiques concernant les domaines de la biologie et de la médecine. Nous avons utilisé avec les combinaisons de mots-clés suivants : “ *complementary alternative medicine AND cancer AND clinical trial randomized* ”. Equation de recherche : (“*Evidence Based Complement Alternat Med*”[Journal] OR “*BMC Complement Altern Med*”[Journal] OR

("complementary"[All Fields] AND "alternative"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "complementary alternative medicine"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])). Aucune limite d'année n'a été imposée. La dernière requête a été effectuée le 31 décembre 2019.

Type d'études retenues pour l'analyse

Nous avons retenu tous les articles (articles originaux, protocoles, revues de la littérature et méta-analyses) concernant les essais réalisés sur l'être humain, en anglais, avec au minimum un titre et un abstract, évaluant une ou plusieurs MAC dans le cadre d'ECR prospectifs. Nous avons exclu les articles qui ne concernent pas le cancer et ceux qui concernent la méthodologie pour évaluer les MAC.

Traitement des données

Nous avons utilisé le logiciel ZOTERO (5.0.80) pour extraire, stocker et gérer les données et le logiciel EXCEL (Excel 2019 ; Microsoft, Redmond, WA, US) pour traiter les données. Les données ont été analysées de manière descriptive et graphique.

RÉSULTATS

Analyse descriptive

Au total, avec les mots clés retenus, Pubmed a identifié 220 publications et selon les critères de sélection 181 publications ont été conservées pour l'analyse (figure 1). Parmi ceux-ci, 94 articles sont des revues de la littérature dont 27 méta-analyses.

Le nombre de patients inclus présente une forte dispersion (minimum=7 patients et maximum=480 patients ; moy=100 ET=98,6 et médiane=65) dont plus de 75 % des ECR ont été réalisés avec moins de 110 patients (Figure 2).

Les premières publications disponibles sur Pubmed selon les critères définis datent de 1999, et concernaient uniquement des revues de la littérature jusqu'en 2002. Le nombre de publications a fluctué entre deux à sept publications par an jusqu'en 2011 puis a augmenté de manière exponentielle jusqu'en 2017, avec un maximum de 27 publications.

Répartition géographique des publications

Afin de visualiser les pays impliqués dans la publication d'ECR dans le cadre des MAC, nous avons établi une cartographie à partir des affiliations, lors de la date de parution de la publication, des premiers auteurs. Les publications concernant l'évaluation des MAC dans le cadre d'ECR ont été réalisées par des auteurs provenant de 27 pays différents. Sur cette cartographie (figure 3), les pays en

blanc sont les pays n'ayant aucune publication concernant des ECR des MAC ; puis la productivité par pays est représentée par un gradient de gris du plus clair, pays avec le moins d'articles publiés (1 %), au gris foncé, pays ayant produit le plus d'articles (28 %) sur la totalité des publications analysées.

Parmi les pays les plus productifs, sept pays ont réalisé 75 % des publications : plus de la moitié des publications mondiales est chinoise (50 publications) et américaine (41 publications) et un quart concerne le Royaume-Uni (11 publications), l'Allemagne (9 publications), Canada (9 publications), Australie (7 publications) et République de Corée (7 publications).

Analyse des publications selon les journaux et auteurs

Les articles retenus ont été publiés dans 56 journaux différents. Parmi ceux-ci, onze journaux ont publié au moins trois articles concernant l'évaluation des MAC avec des ECR et réunissent plus de 70 % des publications analysées (tableau 1). Plus de la moitié sont des revues dédiées aux MAC : *Evidence-Based Complementary and Alternative*, journal d'origine anglaise (n=61 ; IF=1,984), *BMC Complementary and Alternative Medicine*, journal d'origine anglaise (n=28 ; IF=2,109) et *Integrative Cancer Therapies*, journal d'origine américaine (n=12 ; IF=2,657). Malgré tout, certaines publications ont été publiées dans des journaux de médecine oncologique tel que *Journal of Clinical Oncology* avec un *impact factor* important (26 303 en 2018), journal d'origine américaine (20–22).

Concernant l'analyse selon les auteurs, ces résultats mettent en évidence que certains auteurs sont particulièrement impliqués au niveau mondial dans l'évaluation des MAC. Ainsi, sept auteurs se distinguent en ayant publié en tant qu'auteur ou co-auteur au moins cinq publications sur la période analysée. Les auteurs qui ont publié le plus sont Pr Ernst Edzard (Université d'Exeter - Royaume-Uni, indice $h^1=56$), Pr Molassiotis Alexander (Hong-Kong Université Polytechnique – Hong-Kong, indice $h=37$), Pr Richardson Janet (Université de Plymouth - Royaume-Uni, indice $h=17$), Dr Pilkington Karen (Université de Portsmouth - Royaume-Uni, indice $h=17$) et Dr Rao Raghavendra Mohan (Conseil central pour la recherche sur le yoga et la naturopathie, ministère de l'AYUSH, New-Delhi - Inde, indice $h=7$). Nous avons aussi mis en parallèle leur indice-h (ou h-index en anglais), indice qui permet d'estimer la productivité et l'impact scientifique d'un auteur (23). Ainsi le Pr E. Ernst (Université d'Exeter - Royaume-Uni), pionnier de l'évaluation des MAC (7), et le Pr A. Molassiotis (Hong-Kong Université Polytechnique – Hong-Kong) sont les deux auteurs qui, à l'échelle mondiale, participent et/ou contribuent majoritairement à la recherche avec des ECR des MAC. Ces données sont comparables à l'analyse bibliométrique de Yang qui a mis en évidence cinq principaux groupes de chercheurs au niveau mondial collaborant pour la recherche des MAC auprès de patients atteints de cancer (11).Analyse selon les MAC

¹ Note : indice h (ou indice de Hirsch ou h-index en anglais) est le niveau de citation des publications d'un scientifique.

Source <https://www.semanticscholar.org/>

Les classifications des MAC ne sont pas les mêmes selon les pays. En France, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) distingue quatre catégories : les thérapies biologiques (phytothérapie, compléments alimentaires, naturopathie...), les thérapies corps/esprit (hypnose, yoga, méditation...), thérapies manuelles (ostéopathie, réflexologie plantaire, massage thérapeutique...) et thérapies avec leurs fondements propres (acupuncture, homéopathie, médecine chinoise...). C'est la classification que nous avons retenue pour cette analyse.

Parmi les sept pays les plus productifs, concernant les publications retenues, les catégories de MAC les plus évaluées sont les thérapies biologiques (32 %), les thérapies corps/esprits (26 %), les thérapies à fondement propre (16 %) et les thérapies manuelles (7 %). Enfin 19 % des publications ont pour objectif l'évaluation des bénéfices des MAC, toute catégorie confondue, au niveau de critères spécifiques, tels que la fatigue ou la douleur. Les MAC les plus évaluées sont les herbes chinoises (17 % des publications), le yoga (13 % des publications) et l'acupuncture (12 %). Parmi les 27 méta-analyses, 14 concernent plus précisément les herbes chinoises, quatre l'acupuncture et trois le yoga. Ces méta-analyses démontrent des bénéfices mais avec des niveaux de preuves de faible qualité pour la majorité nécessitant des essais multicentriques de plus grande ampleur.

[Analyse par pathologies, selon les critères d'évaluation et les principaux résultats](#)

En ce qui concerne l'analyse des publications selon la pathologie, 44 % des publications concernent des ECR évaluant les bénéfices des MAC au niveau de tous types de cancers. Parmi les 66 % de publications réalisées par type de cancer, 51 % concernent le cancer du sein, 12 % le cancer du poumon, 10 % le cancer colorectal, 9 % les cancers pédiatriques, 7 % les hémopathies malignes, 6 % le cancer de l'estomac et 5 % le cancer ORL.

La figure 4 illustre les principaux objectifs d'évaluation des MAC dans les essais retenus. Les critères d'évaluation concernent principalement la qualité de vie, l'innocuité et l'efficacité de la MAC, puis les bénéfices des MAC au niveau des effets secondaires du cancer et de ses traitements (fatigue, douleur, nausées/vomissements chimio-induits, anxiété, dépression...). Les critères d'évaluation souvent utilisés dans le cadre de la médecine conventionnelle tels que la survie globale et récurrence sont des critères d'évaluation rarement évalués ; toutefois la qualité de vie est un critère d'évaluation fréquent commun à la médecine conventionnelle et aux MAC.

Parmi les articles concernant les ECR (exclusion des articles de protocoles, des revues de la littérature et des méta-analyses) nous avons analysé les résultats concernant les critères d'évaluation principaux (n=66 ; tableau 2). Deux études ont utilisé une méthode mixte et une étude une méthode qualitative avec entretiens semi-structurés. Les principaux critères d'évaluation ont essentiellement concerné les bénéfices des MAC au niveau de la qualité de vie des patients et au niveau des effets secondaires de la maladie et/ou des traitements (fatigue, douleur, nausées/vomissements chimio-induits...). Ces études ont également été réalisées pour évaluer leur efficacité et innocuité. En revanche très peu d'études ont

été menées pour évaluer les MAC au niveau de la survie globale et très rarement au niveau de la récurrence. Même si plus d'un tiers de ces ECR démontrent des résultats statistiquement significatifs, cela est à nuancer par le fait que les échantillons sont majoritairement de faible ampleur, avec tout de même une puissance statistique suffisante justifiée pour certaines études. Par ailleurs certaines étant des études pilotes sans résultats antérieurs, aucune puissance statistique ne pouvait être réalisée.

Plus de la moitié de ces études a été réalisée auprès de patients atteints d'un cancer du sein, suivi du cancer du poumon et colorectal chez l'adulte puis les cancers pédiatriques. Concernant les thérapies manuelles et les thérapies corps/esprit, la majorité des études sont statistiquement significatives. Hormis les thérapies biologiques pour lesquelles des ECR contre placebo peuvent facilement être réalisées, les thérapies corps/esprit sont comparées soit aux soins conventionnels soit à des temps d'accompagnements de soutien ; les thérapies manuelles et autres thérapies sont majoritairement comparées aux soins conventionnels même si certaines thérapies placebo, comme l'acupression, le toucher thérapeutique et l'acupuncture, ont été utilisées.

DISCUSSION

Même si le nombre de publications concernant l'évaluation des MAC à l'aide d'ECR à l'échelle mondiale reste faible, la recherche clinique concernant les MAC s'inscrit de plus en plus dans une démarche de médecine basée sur les preuves, référence de la médecine conventionnelle.

Certains pays développent une stratégie politique de santé intégrant la recherche dédiée aux MAC (le NCCIH pour les États-Unis², le RCCM pour le Royaume-Uni³, le CIMA au Canada⁴, le NHMRC pour l'Australie⁵ et le KIOM pour la République de Corée⁶) ; c'est probablement l'une des raisons qui peut expliquer que ces pays soient majoritairement impliqués dans ce type de recherche au niveau mondial. La Chine, quant à elle, a un système de santé intégrant la médecine traditionnelle et la médecine conventionnelle⁷. Ces données concordent avec l'analyse bibliométrique de Yang *et al.* (11) qui a examiné de manière globale les recherches menées au sujet des MAC dans le monde sans restriction des méthodologies d'évaluation (ECR, essais observationnels, enquêtes...). Ainsi, notre analyse permet d'affiner ces résultats en montrant que certains pays mènent des recherches concernant les MAC, mais non basées sur des ECR, entre autres le continent africain, la Russie, les pays d'Amérique du Sud et la France. En effet, dans cette analyse aucun ECR concernant les MAC n'a été réalisé par la

² <https://nccih.nih.gov/>

³ <https://www.rccm.org.uk/>

⁴ <http://www.cimadoctors.ca/>

⁵ <https://www.nhmrc.gov.au/>

⁶ https://www.kiom.re.kr/contents/siteMain.do?srch_mu_site=WEB&srch_mu_lang=ENG

⁷ https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95009/9789242506099_fre.pdf?sequence=1

France avec nos critères de recherche alors que Yang *et al.* (11) met en évidence une participation active française.

Parmi la typologie des différentes thérapies de MAC, ce sont les thérapies biologiques, dont majoritairement les herbes chinoises, qui sont le plus évaluées et principalement par la Chine, puis les techniques corps/esprit, avec une prédominance pour le yoga évalué de manière mondiale et enfin les thérapies avec des fondements propres avec l'acupuncture et la médecine chinoise évaluées majoritairement par la Chine et les États-Unis. Ces données sont comparables à celles de Hübner (10). Il est à souligner que les méta-analyses retenues dans cette analyse concernent de manière prédominante les herbes chinoises, puis l'acupuncture et enfin le yoga. Les MAC qui sont les plus évaluées correspondent à celles les plus utilisées par les patients au niveau mondial ; toutefois dans cette analyse une seule étude randomisée concernant l'homéopathie, qui est largement utilisée en France, a été évaluée (6,24). En résumé, les recherches les plus fréquentes dans le cadre des MAC avec des ECR concernent l'évaluation de la qualité de vie auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein, données comparables à l'analyse bibliométrique de Yang (11).

Ainsi, cette analyse nous permet d'avoir un état des lieux mondial de la recherche clinique concernant l'évaluation des MAC réalisée dans le cadre d'ECR. Ces études enrichissent la médecine basée sur les preuves (« *Evidence Based Medicine* » EBM), fondement de la médecine conventionnelle, qui est composée d'un triptyque intégrant l'expérience clinique du médecin, les données de la recherche médicale (dont le *gold standard* est l'ECR et la méta-analyse) et les préférences du patient (25). En effet, le principal frein des médecins pour discuter des MAC avec leurs patients est le manque de preuves scientifiques (26–28). Or l'engouement des patients atteints de cancer pour les MAC est de plus en plus important, et cet usage augmente souvent à l'annonce de la maladie et pendant les traitements du cancer (6,29). Pourtant les patients utilisent souvent les MAC sans le mentionner à leurs oncologues ; les principales raisons étant la durée trop courte de consultation et le fait que leurs oncologues ne croient pas en celles-ci (6,24). Ainsi, évaluer les MAC avec des ECR s'avère doublement important : apporter des données scientifiques rigoureuses aux patients et aux professionnels de santé.

CONCLUSION

En conclusion, on peut se demander si l'ECR est la méthode la plus pertinente pour évaluer les MAC. Une question importante est que veut-on évaluer ? L'efficacité ? L'innocuité ? Conserver une bonne santé ? Avoir le moins d'effets secondaires liés aux traitements pour le cancer ?... En effet, l'ECR permet d'évaluer de manière rigoureuse l'efficacité et l'innocuité d'un traitement avec toutes les

limites que cela implique dont la sélection de patients avec des critères précis alors que les MAC s'inscrivent dans une démarche de prise en charge personnalisée (14,15). Il faut que les MAC soient évaluées pour garantir aux patients la sécurité de leur utilisation répondants aux fondements de l'éthique biomédicale : autonomie, non-malfaisance, bienfaisance, justice (30), respect de la dignité, de l'intégrité et de la vulnérabilité (14). L'approche itérative par étapes à l'aide de différentes méthodes successives ou combinées (méthodes mixtes, qualitatives, quantitatives) proposée par Campbell *et al.* semble prometteuse pour permettre d'améliorer la conception des études des MAC (18). La ou les méthodes choisies sont à adapter selon la question d'évaluation (17).

LIMITES

Le fait d'avoir restreint la recherche à Pubmed est une limite majeure à l'exhaustivité des ECR qui sont réalisés dans le cadre de l'évaluation des MAC. Le fait d'avoir également restreint la recherche aux articles en anglais. Les articles concernant les protocoles de recherche ont limité l'analyse des résultats. Nous avons souhaité tout de même les conserver dans cette analyse car l'objectif était de faire un état des lieux des MAC qui sont évaluées dans le cadre d'ECR en cancérologie. Enfin l'analyse bibliométrique de Yang *et al.*(11) ne fait pas mention des études qui ont été retenues.

RÉFÉRENCES

1. National Center for Complementary and Alternative Medicine. [Internet]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
2. solidarite-sante.gouv. définition MAC [Internet]. 2017. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>
3. Simonian-Gineste H. La réglementation des médecines non conventionnelles. In: Torricelli-Chrifi S, editor. Les professions (dé)réglementées : Bilans et perspectives juridiques [Internet]. Toulouse: Presses de l'Université Toulouse 1 Capitole; 2019 [cited 2020 Jul 2]. p. 241–61. (Travaux de l'IFR). Available from: <http://books.openedition.org/putc/6158>
4. Parlement européen. Une approche européenne des médecines non conventionnelles [Internet]. Available from: <http://www.assembly.coe.int/nw/xml/XRef/X2H-Xref-ViewHTML.asp?FileID=8014&lang=fr>
5. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer*. 1998 Aug 15;83(4):777–82.
6. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol*. 2005;16(4):655–63.
7. Keene MR, Heslop IM, Sabesan SS, Glass BD. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 May;35:33–47.

8. Tran V-T, Riveros C, Péan C, Czarnobroda A, Ravaud P. Patients' perspective on how to improve the care of people with chronic conditions in France: a citizen science study within the ComPaRe e-cohort. *BMJ Qual Saf.* 2019 Apr 23;
9. Rossi E, Vita A, Baccetti S, Di Stefano M, Voller F, Zanobini A. Complementary and alternative medicine for cancer patients: results of the EPAAC survey on integrative oncology centres in Europe. *Support Care Cancer.* 2015 Jun;23(6):1795–806.
10. Jutta Hübner, Oliver Micke, Ralph Mücke, Karsten Münstedt, Christoph Stoll. Complementary and alternative medicine in oncology: an analysis of clinical studies. *Trace Elements and Electrolytes.* 2014;1–5.
11. Yang W, Hao X, Qu J, Wang L, Zhang M, Jiang Y, et al. Collaborative networks and thematic trends of research on the application of complementary and alternative medicine in cancer patients: A bibliometric analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2019 Nov;37:58–67.
12. Bosacki C, Vallard A, Gras M, Daguene E, Morisson S, Méry B, et al. Complementary and alternative medicines in cancer patients. *Bull Cancer.* 2019 May;106(5):479–91.
13. Walker LG, Anderson J. Testing complementary and alternative therapies within a research protocol. *Eur J Cancer.* 1999 Oct;35(11):1614–8.
14. Gueullette o.p. J-M. Évaluation des médecines alternatives. Études [Internet]. 2013;418(2):173–84. Available from: <https://www.cairn.info/revue-etudes-2013-2-page-173.htm>
15. Gueguen J. Evaluation des médecines complémentaires: quels compléments aux essais contrôlés randomisés et aux méta-analyses? :202.
16. Schwartz D. Peut-on évaluer les médecines douces ? *Sciences sociales et santé* [Internet]. 1986 [cited 2019 Jan 9];4(2):75–88. Available from: https://www.persee.fr/doc/sosan_0294-0337_1986_num_4_2_1034
17. Minary L, Trompette J, Kivits J, Cambon L, Tarquinio C, Alla F. Which design to evaluate complex interventions? Toward a methodological framework through a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2019 07;19(1):92.
18. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* [Internet]. 2000 Sep 16 [cited 2020 Jul 7];321(7262):694–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1118564/>
19. Dizdar O, Bilgin E, Akin S, Kilickap S, Hayran M. Evaluation of complementary and alternative medicine trials registered in clinicaltrials.gov database. *J BUON.* 2017 Apr;22(2):530–4.
20. Jacobson JS, Workman SB, Kronenberg F. Research on complementary/alternative medicine for patients with breast cancer: a review of the biomedical literature. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(3):668–83.
21. Bardia A, Barton DL, Prokop LJ, Bauer BA, Moynihan TJ. Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 1;24(34):5457–64.
22. Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, Cella D, Ansari B, Fisch MJ. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3864–9.
23. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *PNAS* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2020 Feb 19];102(46):16569–72. Available from: <https://www.pnas.org/content/102/46/16569>
24. Träger-Maury S, Tournigand C, Maindrault-Goebel F, Afchain P, de Gramont A, Garcia-Larnicol M-L, et al. [Use of complementary medicine by cancer patients in a French oncology department]. *Bull Cancer.* 2007 Nov;94(11):1017–25.

25. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13;312(7023):71–2.
26. Bourgeault IL. Physicians' attitudes toward patients' use of alternative cancer therapies. *CMAJ*. 1996 Dec 15;155(12):1679–85.
27. McCall MC, Ward A, Heneghan C. Yoga in adult cancer: a pilot survey of attitudes and beliefs among oncologists. *Curr Oncol*. 2015 Feb;22(1):13–9.
28. Yang G, Zhang H, Gan Z, Fan Y, Gu W, Ling C. Discrepant Views of Oncologists and Cancer Patients on Complementary and Alternative Medicine in a Chinese General Hospital. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(2):451–7.
29. Gras M, Vallard A, Brosse C, Beneton A, Sotton S, Guyotat D, et al. Use of Complementary and Alternative Medicines among Cancer Patients: A Single-Center Study. *Oncology*. 2019;97(1):18–25.
30. Masson E. Les principes de l'éthique biomédicale. Beauchamp TL, Childress JF. 39 éd. Les Belles Lettres: Paris (2008). p. 644. Traduit de l'américain. [Internet]. EM-Consulte. [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/163607/les-principes-de-lethique-biomedicale-beauchamp-tl>

Figure 1 : diagramme de stratégie de recherche

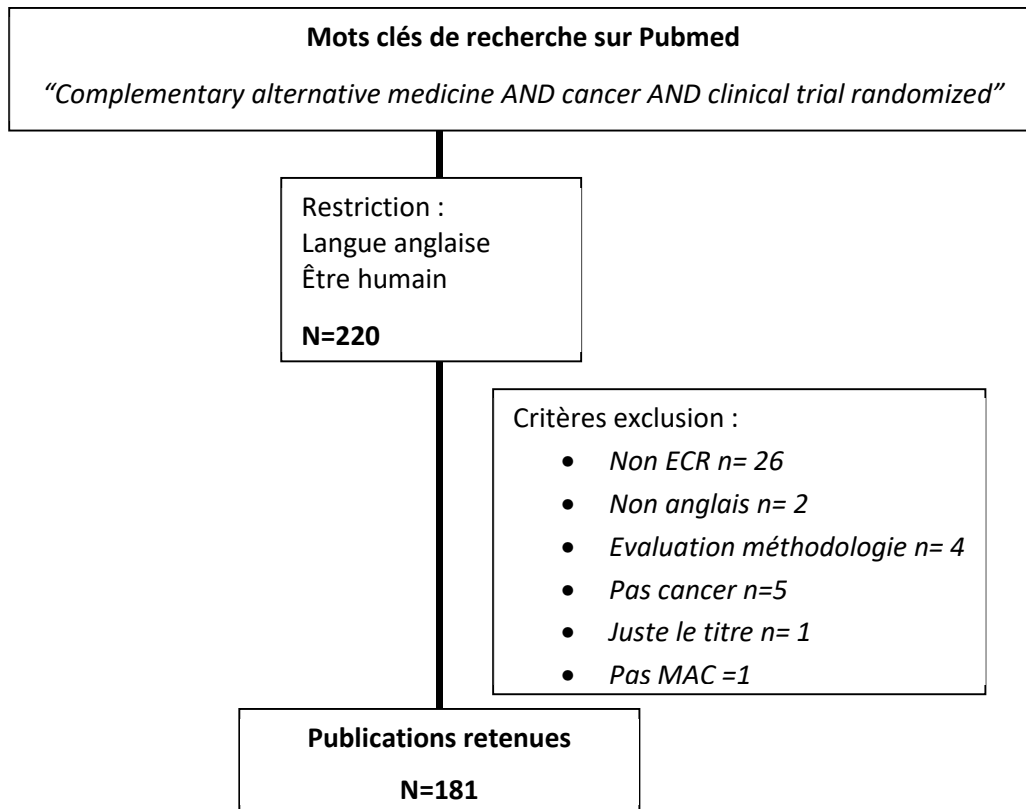


Figure 2 : boxplot du nombre de patients inclus

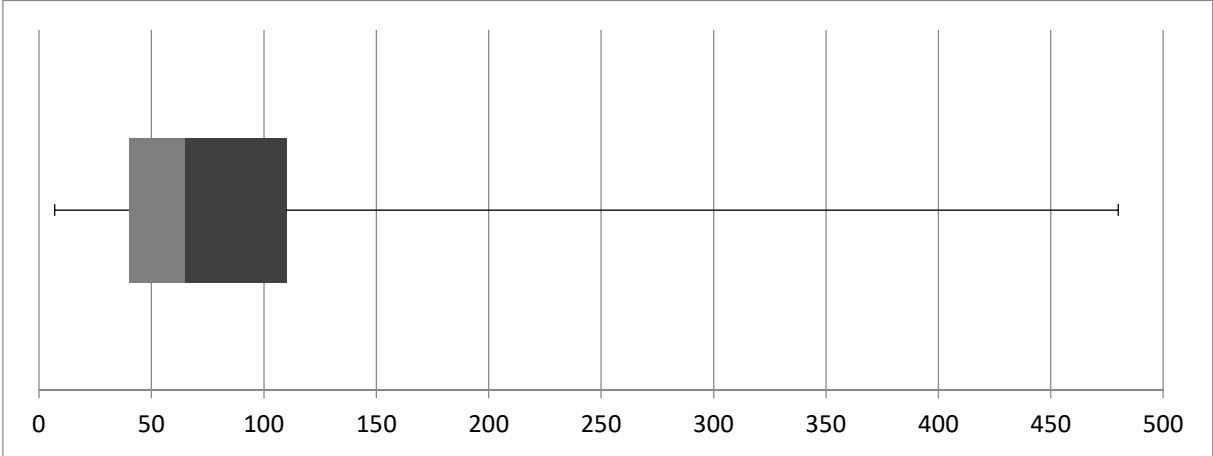
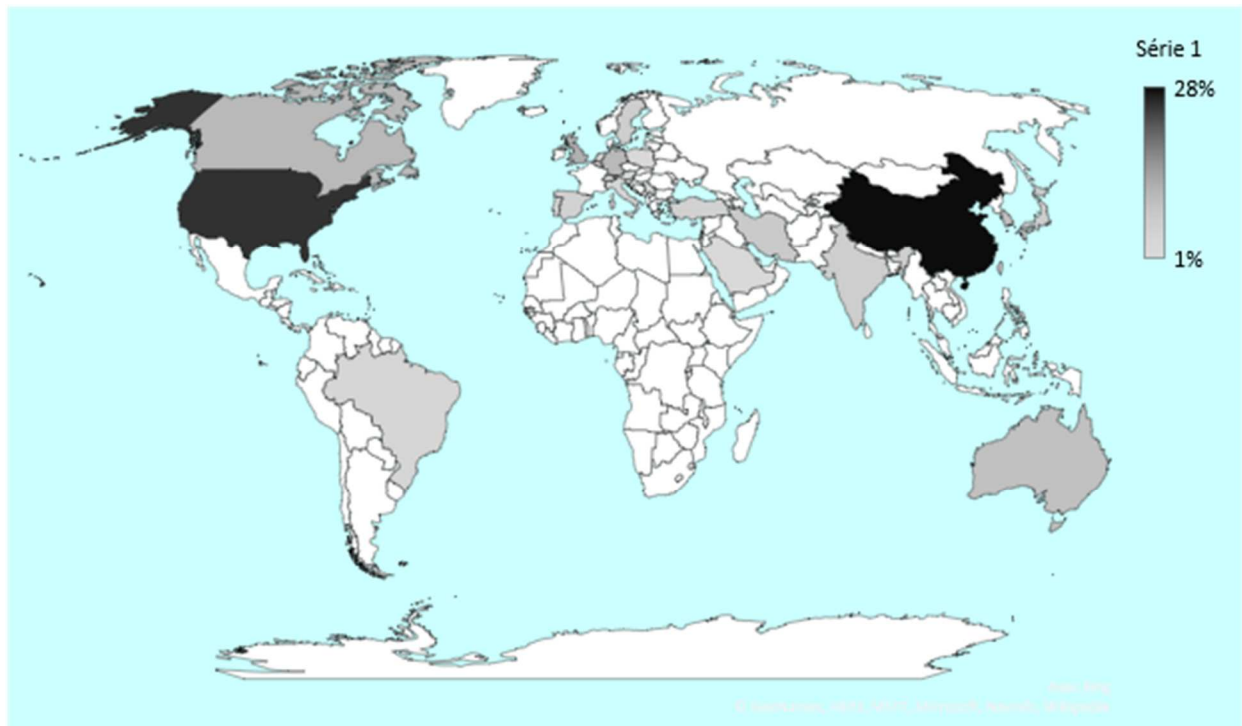


Figure 3 : Répartition mondiale des publications des ECR des MAC



Blanc = aucune publication ; gradient gris clair au gris foncé = pourcentage de publications par pays

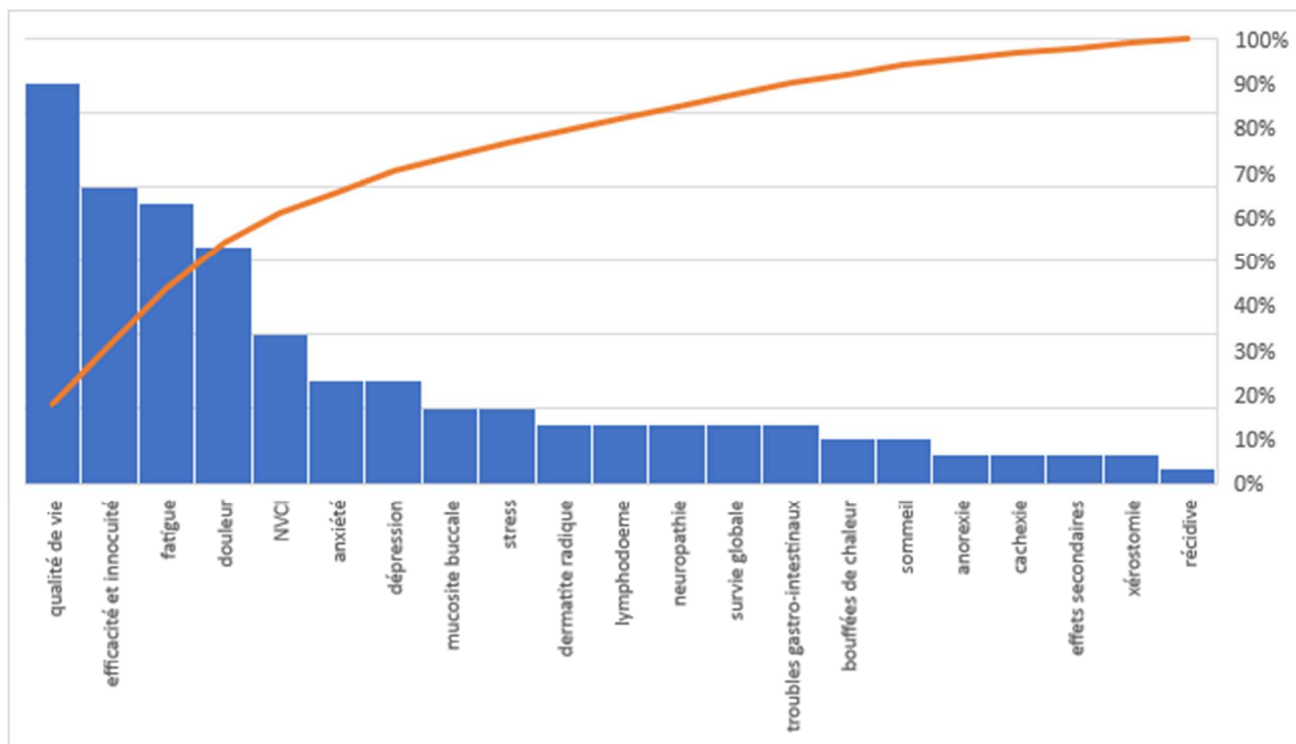


Figure 4 : Principaux critères de jugement évalués.

Note : NVCI=Nausées/Vomissements Chimio-Induits

	nb articles	ratio / 11 journaux	ratio total	IF (2018)
Evid Based Complement Alternat Med	61	45,86%	33,70%	1,984
BMC Complement Altern Med	30	22,56%	16,57%	2,109
Integr Cancer Ther	12	9,02%	6,63%	2,657
J Altern Complement Med.	6	4,51%	3,31%	1,498
Complement Ther Med	5	3,76%	2,76%	2,084
Indian J Palliat Care	4	3,01%	2,21%	DM
J. Clin. Oncol.	3	2,26%	1,66%	26,303
Cancer	3	2,26%	1,66%	6,537
J Pain Symptom Manage	3	2,26%	1,66%	3,249
Support Care Cancer	3	2,26%	1,66%	2,676
Medicine (Baltimore)	3	2,26%	1,66%	2,028
Total 11 principaux journaux*	133	100,00%		
Autres (45 journaux)	48		26,52%	
TOTAL	181		100,00%	

Tableau 1 : nombre de publications par journaux ayant au moins trois publications concernant ECR des MAC

*Source IF <http://www.sapientia.ro/data/kutatas/impaktfaktor/2018JournalImpactFactor.pdf>

premier auteur	année	pays	design de l'étude	type de MAC	cancer	nb de patients	type de contrôle	critère de jugement principal	Puissance	risque alpha	résultats
Autres techniques											
Lam TY	2017	Chine	SI 3 bras	acupuncture	tout type	42	2 combinaisons testées ou SC	intensité douleur	DM	DM	diminution significative p<0,05
Widgren Y	2017	Suède	SI 3 bras	acupuncture	colorectal/gynécologique/autres	68	acupuncture placebo ou SC	prise antiémétique + fréquence nausées/vomissements	80%	5%	pas de différence significative
Frass M	2015	Autriche	ouvert 2 bras	homéopathie	sein/poumon/tractus gastro-intestinal/cerveau/reins/autres	410	SC	qualité de vie globale	80%	5%	amélioration significative p<0,01
Pais I	2014	Portugal	ouvert 2 bras	acupuncture	colorectal	18	SC	système immunitaire	DM	5%	amélioration significative p<0,05
Rostock M	2013	Allemagne	ouvert 4 bras	Electro-acupuncture	tout type	50	bain hydro-alcoolique ou vit B ou placebo	neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie	83%	DM	pas de différence significative
Yu H	2013	Chine	SI 3 bras	acupuncture (2 protocoles testés)	encéphale	58	réhabilitation conventionnelles	hémiparésie	90%	5%	amélioration significative p<0,05
Johnston MF	2011	USA	ouvert 2 bras	acupuncture	sein	12	SC	fatigue	DM	DM	pas de différence significative
Techniques manuelles											
Khanghah AG	2019	Iran	SI 3 bras	acupression	tout type	90	acupression placebo ou SC	fatigue	90%	5%	diminution significative p<0,05
Conejo I	2018	Espagne	SI 2 bras	taping neuromusculaire	sein	40	placebo	douleur	80%	5%	diminution significative p<0,01
Jacobs S	2016	USA	ouvert 2 bras	massage	cancer pédiatrique	34	SC	sommeil	DM	DM	amélioration significative p<0,01
Taylor AG	2014	USA	ouvert 2 bras MM	massage	hématologie	20	SC	perception du massage	DM	DM	les massages "augmentent le confort", "réduisent le stress" et "augmentent la relaxation".
Hughes JG	2013	Royaume-Uni	SI 3 bras EQ (ESS)	acupression	tout type	26	acupression placebo ou SC	NVCI	NA	NA	ressenti de diminution des NVCI
Mehling WE	2012	USA	ouvert 2 bras	massage	cancer pédiatrique	23	SC	qualité de vie globale	DM	DM	pas de différence significative

Cantarero-Villanueva I	2012	Espagne	ouvert 2 bras	massage et gainage	sein	78	SC	physiques (force musculaire) et psychologiques (état d'esprit)	80%	5%	amélioration significative p<0,05
Zick SM	2011	USA	SI 3 bras	acupression	tout type	43	acupression relaxante/acupression faible dose/acupression forte dose	fatigue	80%	5%	amélioration significative plus importante pour le gp acupuncture relaxante p<0,05
Aghabati N	2010	Iran	SI 3 bras	toucher thérapeutique TT	tout type	90	TT placebo ou SC	douleur et fatigue	90%	DM	diminution significative p<0,01
Techniques corps/esprit											
Huberty J	2019	USA	ouvert 2 bras	yoga	hématologie	48	SC	qualité de vie globale	DM	DM	pas de différence significative
Lengacher CA	2019	USA	ouvert 2 bras	méditation pleine conscience	sein	322	SC	stress	DM	DM	diminution cortisol et IL6 significative p<0,01
Porter LS	2019	USA	ouvert 2 bras	yoga	sein	63	coping	acceptabilité d'un programme de yoga	DM	DM	pas de différence significative
Jong MC	2018	Pays-Bas	ouvert 2 bras	yoga	sein	83	SC	fatigue	80%	5%	pas de différence significative
Rao RM	2017	Inde	ouvert 2 bras	yoga	tout type	91	soutien par conseil	stress/anxiété	DM	DM	diminution significative p<0,05
Anestin AS	2017	Canada	SI 2 bras	yoga	sein	82	SC	NVCI	DM	DM	pas de différence significative
Vadiraja HS	2017	Inde	ouvert 2 bras	yoga	sein	91	soutien par conseil	stress	80%	5%	diminution significative p<0,01
Rao RM	2017	Inde	ouvert 2 bras	yoga	sein	98	soutien par conseil	stress/anxiété	DM	DM	diminution significative p<0,05
Loudon A	2016	Australie	ouvert 2 bras	yoga	sein	23	SC	Posture lombopelvienne, amplitude des mouvements au niveau des épaules et de la colonne vertébrale	80%	DM	amélioration significative p<0,05

Lötzke D	2016	Allemagne	ouvert 2 bras	yoga	sein	92	exercices physiques	qualité de vie globale	80%	5%	amélioration significative p<0,05
Mac Call M	2015	Canada	ouvert 3 bras MM	yoga	sein, colorectal, prostate; poumon, peau, encéphale et hématologie	15	3 protocoles de yoga évalués	qualité de vie globale	NA	NA	aide à la relaxation et interaction sociale positive
Liu J	2015	Chine	ouvert 2 bras	Tai chi chuan TCC	poumon	27	SC	activités prolifératives et cytolytiques des cellules mononucléaires	80%	5%	amélioration significative p<0,05
Kim SH	2015	Corée du Sud	ouvert 2 bras	rire	sein	60	SC	dépression, anxiété, stress	DM	DM	diminution significative p<0,01
Rao RM	2015	Inde	ouvert 2 bras	yoga	sein	98	soutien par conseil	dépression	80%	5%	diminution significative p<0,01
Charalambous A	2015	Chypre	SI 2 bras	imagerie guidée et relaxation	sein et prostate	236	SC	anxiété dépression	80%	5%	diminution significative p<0,01
Pedersen CG	2014	Danemark	ouvert 2 bras	guérison énergétique	colorectal	247	musique non structurée ou SC	qualité de vie globale	80%	5%	pas de différence significative
Ratcliff CG	2014	USA	ouvert 3 bras	musicothérapie	hématologie	90	SC	humeur à court et long terme	80%	5%	amélioration significative p<0,01 pour le court terme pas de différence significative pour le long terme
Loudon A	2014	Australie	ouvert 2 bras	yoga	sein	28	SC	lymphœdème	DM	DM	amélioration significative p<0,05
Robins JL	2013	USA	ouvert 3 bras	Tai chi chuan TCC ou groupe spirituel	sein	109	SC	stress	DM	DM	pas de différence significative
Jafari N	2013	Iran	ouvert 2 bras	thérapie spirituelle	sein	65	SC	qualité de vie globale	DM	DM	amélioration significative p<0,01
Tsang K	2007	Canada	ouvert 2 bras cross-over	Reiki	tout type	16	SC	fatigue	DM	DM	amélioration significative p<0,05

Targ EF	2002	USA	ouvert 2 bras	méditation, l'affirmation, l'imagerie et le rituel	sein	181	groupe de soutien psychologique standard	qualité de vie globale	DM	DM	pas de différence significative
Thérapies biologiques											
Qi S	2019	Chine	ouvert 2 bras	injections de Xiaoaiping	poumon et estomac	140	contrôle	nombre de plaquettes	DM	DM	différence significative à J21 p<0,01
Pelzer F	2018	Suisse	DM 3 bras	gui	sein	88	2 extraits de gui ou contrôle	réponse clinique et survie sans progression	DM	DM	pas de différence significative
Tian A	2017	Chine	DA 2 bras	Granules composées de Danxiang	cancer	110	placebo	toxicités dermatologiques	90%	5%	significatif P < 0,0001
Cheon C	2017	Corée du Sud	DA 2 bras	Sipjeondaebo-tang	cancer	32	placebo	anorexie	DM	DM	pas de différence significative
Al Jaouni SK	2017	Arabie Saoudite	ouvert 2 bras	miel	cancer	40	contrôle	mucite buccale	DM	DM	diminution significative p<0,05
Li Y	2017	Chine	DA 2 bras	os de tigre	sein	70	placebo	douleur musculo-squelettique	DM	DM	significatif P < 0,0001
Tsai MY	2016	Taiwan	DA 2 bras	Antrodia cinnamomea	estomac, poumon, foie, sein et colorectal	37	placebo	survie globale	DM	DM	pas de différence significative
Kong M	2016	Corée du Sud	SI 2 bras	Jaungo	sein	30	contrôle	dermite radique	DM	DM	pas de différence significative
Ameri A	2016	Iran	ouvert 2 bras	Malva sylvestris et Alcea digitata	ORL	62	contrôle	sécheresse buccale	DM	DM	diminution significative p<0,05
Luo Y	2016	Chine	DM 2 bras	Kangfuxin	ORL	240	contrôle	mucite buccale	DM	DM	diminution significative p=0,01
Iwase S	2016	Japon	DM 2 bras	co enzyme Q10	sein	59	contrôle	fatigue	80%	5%	diminution significative p<0,05
Itoh Y	2015	Japon	DA 2 bras	son de riz	col	20	placebo	diarrhée	DM	DM	pas de différence significative
Tsujimoto T	2015	Japon	DA 2 bras	glutamine	ORL	40	placebo	mucite buccale	DM	DM	diminution significative p<0,05
Huang CJ	2015	Taiwan	DA 2 bras	son (céréale)	sein	110	placebo	dermite radique	DM	DM	diminution significative p<0,05
Raeessi M	2014	Iran	DA 3 bras	café et miel	cancer	75	miel ou miel/café ou stéroïde	mucite buccale	80%	5%	diminution significative dans les 3 groupes p<0,05
Tröger W	2014	Serbie	ouvert 3 bras	gui	cancer	95	2 extraits de gui ou contrôle	qualité de vie globale	DM	DM	amélioration significative p<0,01*
Pottel L	2014	Belgique	DA 2 bras	huile echium	ORL	83	contrôle	perte de poids	80%	5%	pas de différence significative

Noguchi N	2014	Japon	ouvert 3 bras	chlorella	sein	45	chlorella en granulé ou extrait de chlorella ou complexe vitaminé	qualité de vie globale	DM	DM	amélioration significative p<0,05 pour les granules
Tomažević T	2013	Slovénie	DA 2 bras	propolis	cancer pédiatrique	40	placebo	mucite buccale	70%	5%	pas de différence significative
Liu Y	2013	Chine	DA 2 bras	Guilongtongluofang	colorectal	120	placebo	neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie	80%	5%	diminution significative p<0,05
Cruciani RA	2012	USA	DA 2 bras	L-carnitine	cancer	376	placebo	fatigue	85%	5%	pas de différence significative
Farias ILG	2012	Brésil	DM 2 bras	Uncaria tomentosa	colorectal	43	contrôle	stress oxydatif	90%	5%	pas de différence significative
Kim KC	2012	Corée du Sud	ouvert 2 bras	gui	estomac	32	contrôle	qualité de vie globale	DM	DM	amélioration significative p<0,01
Kuo WH	2012	Corée du Sud	DA 2 bras	Tien-Hsien Liquid Practical	sein	44	placebo	qualité de vie globale	DM	DM	amélioration significative p<0,05
Zhao H	2012	Chine	DM 2 bras	spores de Ganoderma lucidum	sein	48	contrôle	fatigue	DM	DM	diminution significative p<0,01
Santos Araújo MC	2012	Brésil	DM 2 bras	Uncaria tomentosa	sein	60	contrôle	neutropénie	90%	5%	amélioration significative p<0,05
Liu Y	2008	Chine	ouvert 2 bras	atractylénolide I	estomac	22	contrôle	cachexie	DM	DM	amélioration significative p<0,05
Loprinzi C	2005	USA	DA 2 bras	cartilage de requin	sein et colorectal	83	placebo	survie globale	DM	DM	pas de différence significative

DA=double aveugle ; DM=Données manquantes ; EQ(ESS)=étude qualitative par entretien semi-structuré ; MM=Méthode mixte ; NVCI=Nausées/vomissement chimio-induits ; SC=Soins conventionnels ; SI=Simple aveugle ;

* les résultats pour cette étude ne concernent que le gp contrôle vs gp Helixor

Tableau 2 : Résultats concernant les critères d'évaluation principaux parmi les articles concernant les ECR (exclusion des articles de protocoles, des revues de la littérature et des méta-analyses)