



**HAL**  
open science

# L'influence des conflits d'intérêt sur les résultats des méta analyses sur l'homéopathie

Aminata Diallo, Agathe Coste

► **To cite this version:**

Aminata Diallo, Agathe Coste. L'influence des conflits d'intérêt sur les résultats des méta analyses sur l'homéopathie. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03606364

**HAL Id: dumas-03606364**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03606364>**

Submitted on 28 Mar 2022

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

INFLUENCE DES CONFLITS D'INTERET SUR LES RESULTATS DES META  
ANALYSES SUR L'HOMÉOPATHIE

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Agathe COSTE

[Données à caractère personnel]

Aminata DIALLO

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 26/03/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Le Professeur Benoît Allenet

Membres :

M. Le Docteur Matthieu Roustit (directeur de thèse)

M. Le Docteur Charles Khouri

Mme. Le Docteur Magalie Baudrant

Mme. Le Docteur Audrey Lehmann

Mme. Le Docteur Alicia Guigui

Mme. Le Docteur Marie Coste

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2020 / 2021

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**  
 Vice-Doyen et Directrice des Etudes - **Mme Christine DEMEILLERS**  
 Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	TELEPHONE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 73	oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 54 96	oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 04 10 10 / 04 76 04 10 02	
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 56 52 00 92	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	04 76 63 58 20 / 06 75 55 35 01	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 54 97	oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	04 76 63 71 08	
MAST	BELLET	BEATRICE	-		
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 12	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 11 / 06 17 35 77 65	
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823		
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	04 38 78 56 01 / 04 76 63 74 73 / 06 37 51 20 74	
MCF	BRIANCON-MARIJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	04 76 63 74 75	
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	04 57 42 87 41	oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	06 32 39 37 65	oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN			
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 63 74 72 / 06 88 16 54 43	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	04 76 76 54 97 (CHU) / 04 76 54 94 66 (IAB)	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG		
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 01	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 99	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 39	oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	06 74 88 07 26	
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 17	
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	06 80 23 45 34	
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 63 71 38	oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	04 76 76 72 01	oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	06 15 11 79 97	

Mise à jour le 12/10/2020 Sana HACHANI

MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 85 19	oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042		oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	04 76 76 71 66	oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	06 33 79 01 95	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 76 54 90	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	04 76 63 53 19	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	04 76 76 56 04	oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 01	oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 74 58 / 06 33 12 90 73	
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	04 76 63 75 63 / 06 33 48 97 10	oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	06 62 11 37 04	
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 05	
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 97	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 76 78 86	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	06 30 36 62 56 / 04 76 63 57 36	oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 04 10 10	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	04 76 63 75 18	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 75 17	oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039		
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 39	oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 56 52 00 95	oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-		
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553		
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042		
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA – INSERM U1055	04 76 51 44 90	oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	04 76 76 54 87	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	04 76 63 54 41	oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 21	oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 97	
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	07 86 11 77 53 /04 76 63 53 13	oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 95	oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 04	oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 79 54	
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	04 38 78 50 11	oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	06 85 92 00 79	oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	06 71 11 49 20	oui

PAST	RIEU	ISABELLE	-	-	
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	04 76 63 71 31	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	04 76 63 71 72	oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52.94	
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 85 64	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 86 60	
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 94	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	04 76 63 53 00	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEW	DENIS	-	-	oui

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire  
**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**CRI** : Centre de Recherche INSERM  
**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique  
**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institute for Advanced Biosciences  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
**PU** : Professeur des Universités  
**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR** : Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements d'Agathe

### Aux membres de mon jury,

Je vous remercie pour votre implication dans notre formation et votre présence dans mon jury de thèse. Je suis ravie de partager ce moment avec vous en particulier dans le contexte sanitaire exceptionnel que nous traversons.

Au **professeur Benoit Allenet**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et merci pour votre investissement tout au long de notre cursus de pharmacie.

Au **docteur Audrey Lehmann**, merci pour votre bienveillance et votre pédagogie lors de l'encadrement de mon stage hospitalo-universitaire dans le service des ATU. Ces connaissances me sont aujourd'hui très utiles dans mon travail aux affaires médicales.

Au **docteur Magalie Baudrant**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous me faites un honneur de juger ce travail.

A **Alicia** et **Marie**, merci de me faire l'honneur de relire cette thèse et d'être membre de mon jury.

### Aux encadrants de la thèse,

A mon directeur de thèse, **Matthieu Roustit**. Merci pour ta bienveillance, ton aide et ta disponibilité. Tu m'as d'abord permis de faire un stage au CIC en troisième année de pharmacie qui a confirmé mon intérêt pour le domaine des essais cliniques. Merci pour ce sujet de thèse que tu m'as proposé à la fin de ce stage. Tu m'as accompagné plus tard dans mes candidatures de masters et notamment celui de Chatenay Malabry où je suis maintenant en alternance.

Un remerciement particulier de toute la fratrie pour nous avoir accueillis tous les trois au CIC.

A **Charles Khouri**, merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de la thèse et également pour ta disponibilité lors de mon stage au CIC. Sans toi nous aurions probablement passé des semaines entières sur la réalisation des statistiques.

A **l'ensemble de l'équipe pédagogique de la faculté de pharmacie de Grenoble**, merci pour les enseignements qui m'ont été délivrés durant mes 5 années d'étude à Grenoble. J'ai acquis des connaissances solides me permettant aujourd'hui d'assumer mon rôle de futur pharmacien dans l'industrie du médicament.

A **Aminata**, merci d'avoir fait ce travail avec moi.

L'Erasmus, la thèse, le projet médicament, GEM puis finalement Chatenay...merci pour toutes ces expériences partagées ensemble tout au long de notre cursus : camarade de promo, duo de thèse, amie et peut-être un jour collègue de travail (aux affaires médicales évidemment !).

A **ma famille**,

A **mes parents**, merci pour votre soutien sans limite et votre amour sans condition ! Après trois PACES et trois thèses vous allez peut-être enfin pouvoir souffler avant l'arrivée des petits enfants!

A **mon frère et ma sœur**, merci d'avoir fait les crash tests pour moi et de m'avoir montré le modèle à suivre. Vous m'avez toujours poussée à faire mieux et je vous en suis reconnaissante (même si je n'ai pas toujours écouté).

A ma sœur, merci de m'avoir accompagnée dans mes études. Je suis fière de faire le même métier que toi et de partager ce moment précieux de la soutenance.

A mon frère, merci d'avoir été là pour moi et de m'avoir rassuré chaque fois que je me diagnostiquais les pathologies de mes cours. J'espère t'avoir bientôt dans mon répertoire de KOL !

A **mes grands-parents**,

A **Papi J**, merci de nous avoir transmis la passion du ski et de la randonnée, sans oublier la chance qu'on a eu de pouvoir découvrir la grande gastronomie avec toi.

A **Mamie N**, merci pour les gouters du mardi soir et les tables de multiplication que tu m'a permis de ne jamais oublier !

A **Papi G**, merci pour ta générosité et pour ton regard sur les situations, toujours positif en toutes circonstances.

A **Mamie S**, merci de nous avoir transmis le goût de l'école et de toujours rester connectée pour pouvoir nous répondre. Merci pour les coutures de ma combar pharma qui est maintenant bien colorée !

**A mes cousins,**

A **Lisa, Nathan, Simon et Salomé** ; merci pour tous ces souvenirs à Chambéry, les repas de famille et les vacances au ski !

Spécial dédicace à Salomé, ma partenaire du sport du confinement, courage pour ta PACES et à bientôt dans la famille du BDS med-pharma!!

A mes quatre petits cousins, merci de maintenir l'animation chez les grands parents !

A **mes oncles et tantes**, merci pour ces bons moments en famille.

**A mes amis,**

A **Alicia**, merci d'avoir pris le temps de relire mon travail en tant que membre du jury de ma thèse ; d'avoir fait de mon stage au CIC une super expérience (professionnelle et pleine de fun !) et d'avoir toujours écouté mes histoires pleines de rebondissement.

**A mes amis de la faculté de médecine et de pharmacie**, merci pour tous ces moments passés.

A la promo de 6A et plus particulièrement celle d'industrie (mes futurs collègues !)

A Lara et Lucie mes amies d'Erasmus, merci d'avoir toujours été là pour un capuccino, un cinnamon roll et un second hand shop ;)

Aux vieux et aux pious du BDS, pour cette formidable expérience !

A mes amies du lycée, **Éléonore et Adèle**, merci de toujours attendre mes réponses pendant trois semaines et d'être restées là toutes ces années !

A mon groupe de pharma, le fameux **groupe des bombes** depuis le weekend ski de P2.

J'aurais aimé être avec vous pour la soutenance et surtout pour le pot ! Nous nous rattraperons à postériori. Je ferai la photo officielle dans la tenue du docteur en pharmacie lors de vos thèses alors dépêchez-vous d'avancer ;)

On enfilera nos combar et nos botes pour un dernier hymne des pharmaciens après le covid et avant d'être toutes docteurs !

A mes potes de med, le **mythique groupe du BDS**, excellente expérience dans le CV et surtout un super groupe de potes médecins avec qui je partage tout à l'exception de la passion pour le médicament ;)

Merci de m'avoir acceptée comme pharma dans l'équipe (heureusement que vous n'avez pas eu le choix !), nos réu-raclette et notre shooting Hippie !

Special dédicace à Violaine qui a toujours laissé sa porte ouverte en toutes circonstances.

Mon premier before de cham c'est avec vous et à l'image de toutes les « agathe » que j'ai fait, c'est resté un before ! Des « agathe » jusqu'à mon pot de thèse annulé pour COVID mais promis c'est la dernière fois ! Je pense fort à vous pour cette année d'ECN et je vous retrouve dans les îles à la rentrée pour rattraper ça !!

## Remerciements d'Aminata

### Au Jury

A mon directeur de thèse, **M. le Docteur Matthieu Roustit,**

Je te remercie de nous avoir encadrées dans ce travail, pour tes conseils et ta bienveillance. Merci pour ta disponibilité et toutes les connaissances transmises lors de mon passage au CIC et tout au long de mes études de pharmacie.

A mon président de Jury, **M. le Professeur Benoît Allenet,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour vos enseignements tout au long de mon cursus de pharmacie.

A **M. le Docteur Charles Khouri,**

Je te remercie pour ta contribution à ce travail. Merci pour le temps passé, pour ton aide précieuse à toutes les étapes.

A **Mme. le Docteur Magalie Baudrant,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre partage. Je garde un excellent souvenir de mon passage dans le service de diabétologie, qui a contribué grandement à faire de mon externat une expérience très enrichissante.

A **Mme. le Docteur Audrey Lehmann,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury et de juger ce travail.

A **Mme. le Docteur Alicia Guigui,**

Je te remercie de me faire le plaisir de juger ce travail. Des répétitions de ta thèse à ma soutenance, c'est une belle histoire de thèses !

Merci d'avoir été la meilleure des internes, pour tes conseils, ta disponibilité et les réponses à mes nombreuses questions.

A **Mme. le Docteur Marie Coste,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

## **A Agathe,**

Ma binôme de choc, merci d'avoir fait ce travail avec moi, et d'adhérer à ma logique parfois illogique. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, et pour les coups de stress bien gérés aussi. De la P2 aux candidatures de Master et de Grenoble à Paris, c'est une chance et un plaisir de partager le temps fort de la thèse avec toi.

## **A ma famille**

### **A mes parents,**

Merci pour votre soutien sans faille, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir sans cesse motivée à me dépasser. Merci d'avoir rendu ces études de pharmacie possibles. Maman, merci d'être ma plus grande fan mais surtout mon plus grand modèle.

### **A Samba et Vincent,**

Merci de m'avoir soutenue et surtout supportée depuis le début, à tous nos rires, et à tous les bons moments qui restent à venir. Merci de toujours prendre soin de moi.

### **A tantie Atou,**

Merci pour ton soutien et ton intérêt pour mon parcours tout au long de mes études. Merci d'être le docteur qui m'inspire.

## **A mes Amis**

### **A Charlotte,**

De Corenc à Bali, merci d'avoir été là toutes ces années, à nos prochaines aventures !

### **A Myriam,**

Ma juriste préférée, merci d'avoir fait de cette première P1 une expérience un peu moins désagréable, et de me faire rire au quotidien.

### **A mes amies de pharma,**

Garance, Ralitsa, Laura C et Laura D, merci pour tous nos souvenirs et tous nos rires, j'ai hâte d'assister à vos thèses.

### **A ma team Amgen,**

Philippine, Margot, Léa, Assane, merci pour votre présence au quotidien, et de faire de cette dernière année de pharma et du MMP une expérience mémorable.

## Table of Contents

<b><i>Index des figures</i></b> .....	<b>12</b>
<b><i>Introduction</i></b> .....	<b>13</b>
<b>Définition et statut</b> .....	<b>13</b>
<b>Histoire</b> .....	<b>13</b>
<b>Principes et théories</b> .....	<b>15</b>
<b>Utilisation : choix des prescripteurs</b> .....	<b>16</b>
<b>Production</b> .....	<b>17</b>
<b>Évaluation clinique de l'efficacité de l'homéopathie</b> .....	<b>19</b>
<b>Contexte actuel et justification de l'étude</b> .....	<b>20</b>
<b>Position de la Haute Autorité de Santé et déremboursement</b> .....	<b>20</b>
<b><i>Article original</i></b> .....	<b>24</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>25</b>
<b>Methods</b> .....	<b>26</b>
<b>Results</b> .....	<b>28</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>35</b>
<b><i>Conclusion Générale</i></b> .....	<b>38</b>
<b><i>Bibliographie</i></b> .....	<b>39</b>
<b><i>Annexes</i></b> .....	<b>43</b>
<b>Annexe 1 : Data extraction tables</b> .....	<b>43</b>
<b>Annexe 2 : Références des études méta analysées</b> .....	<b>46</b>
<b><i>Résumé</i></b> .....	<b>49</b>

## ***Index des figures***

Figure 1 : Schéma de Hering	P.17
Figure 2: Study flow diagram	P.29
Figure 3: Publication bias and risk of bias	P.30
Figure 4 : Heterogeneity in the meta analyses	P.31
Figure 5 : Efficacy of homeopathy vs placebo in overall meta-analyses	P.32
Figure 6 : Efficacy of homeopathy vs placebo in subgroup analyses	P.33
Figure 7 : Efficacy of homeopathy in a specific indication	P.34

## ***Introduction***

L'homéopathie est une thérapeutique utilisée en France depuis plus de deux cents ans. Pour le code de santé publique, un médicament homéopathique est un « médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre État membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes ».(1)

Plus communément, l'homéopathie est décrite comme un traitement dont l'effet curatif ou préventif recherché serait obtenu par l'administration de doses faibles voire infinitésimales d'une substance. Au contraire, cette même substance administrée à des concentrations plus élevées chez un sujet sain, devrait provoquer des manifestations semblables à celles de la maladie.(2). L'homéopathie est aussi appelée la médecine des semblables.

Dans ce travail, nous utiliserons les termes homéopathie et médicament homéopathique à même esient.

## ***Définition et statut***

Historiquement, l'homéopathie s'oppose à l'allopathie. Du préfixe « allo » ; différent ; l'allopathie représente la médecine dite aujourd'hui conventionnelle. Le principe est de produire un effet opposé à celui de la maladie.

Le terme homéopathie vient du grec 'homoios' qui signifie similaire et 'pathos' qui signifie 'souffrance'. Le principe est décrit par la phrase suivante en latin : 'similia similibus curentur' soit 'les semblables sont guéris par les semblables'.

## ***Histoire***

Selon Hippocrate, la thérapeutique existait déjà sous trois formes : la médecine des contraires, appelée aujourd'hui médecine conventionnelle ; la médecine des semblables, actuelle homéopathie et la *natura medicatrix* qui correspond à l'évolution naturelle de la pathologie en absence d'intervention.(3)

Le concept d'homéopathie apparaît au dix-huitième siècle suite aux travaux réalisés par le docteur allemand Samuel Christian Hahnemann.(4)

En 1790, Hahnemann traduit le livre du Docteur Cullen intitulé « Materia Medica ». Cet ouvrage décrit les propriétés antipyrétiques de la quinquina par l'intermédiaire de son action sur l'estomac. Cette idée contre-intuitive interpelle la curiosité scientifique d'Hahnemann. Dans ce contexte il entreprend sa première expérimentation de drogue sur lui-même. Après avoir ingéré de la quinquina il observe l'apparition de signes du paludisme dont la fièvre. Il note alors la phrase

suivante : « des substances qui provoquent une sorte de fièvre coupent les diverses variétés de fièvre intermittente ». Cette phrase met en évidence le principe de similitude.(5)

Hahnemann continue ses expérimentations sur des hommes sains, lui-même et des patients. Il publie en 1796 un nouvel ouvrage décrivant ses travaux : « L'essai sur un nouveau principe pour découvrir les vertus curatives des substances médicinales ».

En 1810, Hahnemann définit officiellement l'homéopathie dans son essai « L'Organon de l'Art de guérir ».

*« La méthode homéopathique est celle qui, calculant bien la dose, emploie contre l'ensemble des symptômes d'une maladie naturelle, un remède capable de provoquer chez l'homme bien portant des symptômes aussi semblables que possible à ceux que l'on observe chez le malade. »*

Pour aller plus loin dans sa théorie il s'intéresse à des toxiques tel que l'Arsenic et le Mercure. Dans un souci de sécurité, il dilue ces substances successivement. Il observe que plus la dose est faible, plus l'effet est bénéfique. Le principe d'infinitésimalité apparaît avec l'expérimentation de la dilution successive de substances toxiques. Ce principe pose les prémices de la dilution hahnemannienne utilisée par l'homéopathie moderne. Il le décrit en 1825 à travers la publication : « Traité des maladies chroniques ». Cet ouvrage décrit toutes les substances qu'il a testées associées aux effets observés.(6)

Hahnemann multiplie ses travaux avant de s'installer à Paris en 1835. Il s'intéresse au patient dans sa globalité en prenant en compte son humeur et son caractère. Son objectif est de découvrir des méthodes plus douces pour soigner les pathologies.

En 1838, la Société homéopathique de Paris est fondée par deux médecins Français : Antoine Pétroz et Léon Simon.

Rapidement, deux courants apparaissent autour du concept général de l'homéopathie. Les puristes qui utilisent exclusivement l'homéopathie et les éclectiques qui en font une utilisation complémentaire aux autres thérapies.

En 1850, bien que concurrents, les deux courants s'unissent pour former la Société gallicane de médecine homéopathique. Cette initiative a pour objectif de faire face aux critiques et calomnies dirigées contre le mouvement homéopathique accentuées par le contexte historique particulier du début de la seconde république et de l'épidémie de choléra.

Quelques années plus tard les deux courants se divisent à nouveau en deux sociétés principales : Société médicale homéopathique de France (1860) et la Société hahnemannienne fédérative (1868). Les deux mouvements sont guidés par deux grands principes à la base de l'homéopathie : la loi de similitude et les doses infinitésimales.

Après de nombreuses années de conflits et polémiques, la Société homéopathique de France et la Société hahnemannienne fédérative fusionnent officiellement en 1889. La société française d'homéopathie est alors fondée.

Des dispensaires et hôpitaux privés homéopathiques sont créés au dix-neuvième siècle et de plus en plus de revues spécialisées sont publiées.

La pratique médicale de cette discipline est depuis de plus en plus encadrée. Un médecin titulaire du diplôme de docteur en médecine et justifiant d'un enseignement d'homéopathie reconnu par le conseil national de l'ordre des médecins peut prétendre au statut de médecin homéopathe.

A partir de 1998, une formation hospitalo-universitaire est proposée pour assurer la qualité de la pratique de l'homéopathie et la formation des professionnels de santé pour sécuriser la prise en charge des patients dans le respect de la déontologie médicale(7).

D'un point de vue culturel l'utilisation de l'homéopathie est très ancrée en France. Les Français sont nombreux à avoir recours à cette thérapie et le plus gros producteur de médicaments homéopathiques, Boiron, est une société française.

Aujourd'hui le mécanisme d'action de l'homéopathie n'est pas soutenu par un rationnel scientifique. Cette option thérapeutique reste au cœur de nombreux débats et controverses.(8) Certains disent que les doses sont trop faibles pour expliquer un réel effet thérapeutique alors que d'autres au contraire justifient son action (mémoire de l'eau, similitude, infinitésimalité, sensibilité individuelle, individualisation). (9)

## ***Principes et théories***

Le médicament homéopathique répondrait à différents critères : (10)

- Il n'est pas substitutif. Il ne remplace aucune fonction biologique
- Il n'est pas antagoniste.
- Il exploite notamment les capacités psychologiques du patient à réagir face à la maladie pour guérir ou stabiliser son état.

Les caractéristiques des médicaments homéopathiques suivent différents principes et théories ayant été définis tout au long de son histoire.

Le plus important est le principe de similitude. Il est à l'origine du terme « homéopathie » et du concept même de ce mouvement thérapeutique.

En 1796 Samuel Hahnemann définit l'homéopathie comme : « toute substance capable d'induire à des doses pondérales chez le sujet sain des symptômes pathologiques, et susceptible, à doses spécialement préparées, de faire disparaître des symptômes semblables chez le malade qui les présente ». Le principe de similitude stipule qu'une substance provoquant la maladie à forte dose peut au contraire guérir à dose diluée.(11)

La loi des similitudes étant dépendante de la dose, plusieurs théories en découlent.

La méthode de dilution utilisée par Samuel Hahnemann pour limiter la toxicité des substances est à l'origine du principe d'infinitésimalité. La substance de départ, dite « substance souche » est diluée successivement. Elle peut être d'origine végétale, minérale ou animale et est dénommée par son nom latin.

La méthode la plus souvent utilisée est la dilution hahnemannienne. Il existe également la technique korsakovienne mais cette dernière est moins courante dans l'industrie homéopathique française.(11)

Nombreuses sont les critiques basées sur ces dilutions successives. Comment peut-on prétendre parler d'efficacité alors que la dose présente dans la fraction administrée est infinitésimale ? L'hypothèse de la mémoire de l'eau est une des réponses apportées par des défenseurs de l'homéopathie.

L'idée de cette théorie est que l'information biologique et l'activité de la substance diluée sont conservées dans le solvant (eau) en absence de trace de cette substance.

En 1988, l'équipe du professeur Jacques Benveniste publie un article sur la mémoire de l'eau. Il démontre cette théorie sur des systèmes cellulaires isolés. La réaction d'hypersensibilité immédiate est médiée par les immunoglobulines de type E. Ils entraînent la dégranulation des basophiles contenus dans les suspensions de cellules leucocytaires. (12) Le sérum testé est dilué à des

dilutions largement supérieures à celles permettant la disparition des molécules. Initialement le sérum contient des protéines faisant réagir les globules blancs. Après dilution, le sérum reproduit la même réaction que celle observée précédemment. Les chercheurs ont investigué le phénomène qui pourrait expliquer le maintien de l'activité à très haute dilution. La transmission de l'information serait liée à l'agitation. L'eau de la solution retiendrait l'information de la molécule diluée alors que cette dernière ne serait plus présente dans les limites Avogadro. Un phénomène inexplicable serait à l'origine de cette mémoire de l'eau. Il ne dépend pas de la molécule diluée mais de l'efficacité de l'agitation et de la quantité d'eau dans le mélange. (13)  
Cette théorie de la mémoire de l'eau est à ce jour invalidée.

Les deux derniers principes, la sensibilité individuelle et l'individualisation, renforcent l'idée que le patient est un tout et que la thérapeutique doit être adaptée au cas par cas.

Le principe d'individualisation est aussi appelé principe de globalité. Il décrit comment le patient doit être considéré face à sa pathologie. Les aspects cliniques, physiques et psychiques doivent être pris en compte. Les homéopathes considèrent le patient dans sa globalité et pas uniquement par rapport à ses symptômes.

Enfin, tous les patients ne réagissent pas de la même manière face à un même traitement. C'est la théorie de la sensibilité individuelle.

A dose toxique, les substances produiraient les mêmes effets chez presque tous les patients. Au contraire, à dose plus faible ou homéopathique, les substances n'auraient plus le même effet. Certains patients, dits sensibles, répondraient à la substance alors que d'autres n'auraient aucun effet. Plus le malade est sensible, donc bon répondeur, plus la dilution de la substance devrait être élevée. En homéopathie, plus les signes cliniques du patient et son ressenti sont proches de ceux décrits lors de l'administration de la substance à forte dose, plus cette même substance serait efficace à dose homéopathique.(10)

### ***Utilisation : choix des prescripteurs.***

Les médecins homéopathes examinent le patient comme en médecine générale. La partie interrogatoire est primordiale afin de connaître le ressenti du patient, ses attentes, ses habitudes. L'objectif est de recueillir le maximum d'informations permettant de déterminer quel sera le traitement ou la combinaison de traitements homéopathiques la plus adaptée. Le patient doit être considéré dans sa globalité.(14)

Il n'existe pas de restriction d'utilisation mais certains critères permettent de prédire une meilleure efficacité. Les points clefs sont les suivants :

- Le patient doit être en capacité de répondre au traitement, c'est-à-dire que son système immunitaire n'est pas défaillant ou impacté par une poly médication importante.
- La maladie doit être curable, c'est-à-dire que les lésions sont réversibles.
- Il existe un médicament adapté qui répond aux principes de l'homéopathie.(10)

Il n'existe pas de consensus en homéopathie. Chaque médecin prescrit des traitements adaptés au patient en fonction de nombreux facteurs. La difficulté réside dans cette décision. C'est pourquoi au dix-neuvième siècle, Constantin Hering développe un loi permettant d'accompagner le choix des prescriptions homéopathiques.

La loi de Hering est basée sur le schéma ci-dessous :

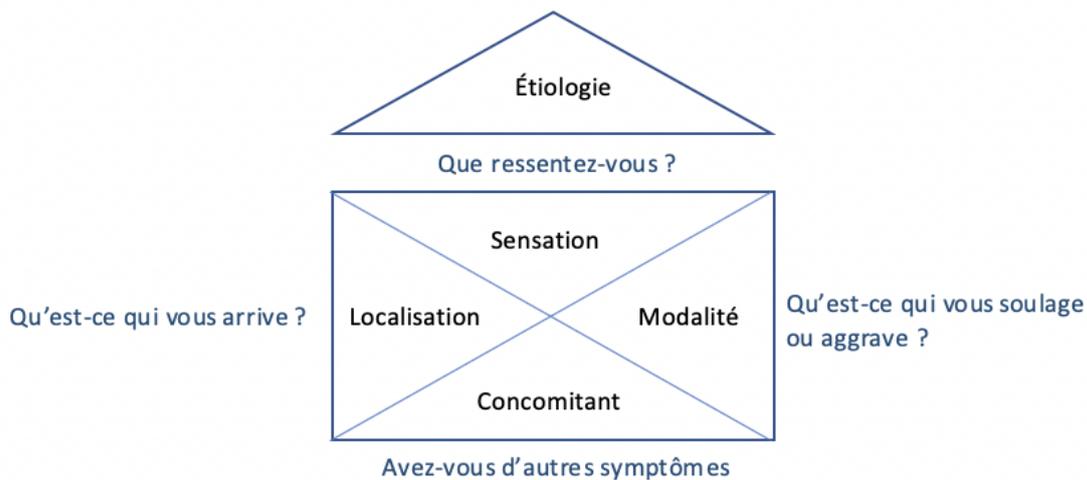


Figure 1 : Schéma de Hering

Le premier cadran décrit les signes anatomo-pathologiques. Le deuxième cadran recense les symptômes subjectifs du patient. Le troisième cadran répertorie les actions aggravant la souffrance du patient ou au contraire permettant une amélioration de ses symptômes.

Les symptômes n'ayant pas de lien direct avec le diagnostic sont appelés des signes concomitants et sont inscrits dans le dernier cadran.

La dilution dépendra du nombre de symptômes décrits par le patient. Plus les cadrans sont pleins, plus le produit devra être dilué car l'individu est censé mieux répondre au traitement.

Trois types de thérapeutiques homéopathiques ont été décrites par le docteur Roland Sananes:

- L'Unicisme qui promeut l'utilisation d'un seul médicament contre tous les symptômes.
- Le Complexisme qui associe plusieurs souches ayant les mêmes organes cibles dans une même forme galénique.
- Le pluralisme qui regroupe plusieurs souches séparément. La prise en charge se compose d'un traitement de fond et d'un traitement symptomatique.(10)

## ***Production***

L'homéopathie, ayant en France un statut de médicament, est soumise à une réglementation stricte. Les étapes de la production doivent être suivies par des indicateurs de qualité afin de garantir la sécurité, la fiabilité et la reproductibilité du produit fini. L'OMS met en avant des difficultés liées au contrôle qualité des médicaments homéopathiques.

L'homéopathie peut se présenter sous différentes formes galéniques parmi lesquelles se trouvent notamment les granules, les globules, les gouttes buvables, les ampoules en verres, les crèmes et les suppositoires.(15)

La production de spécialités homéopathiques se fait en suivant plusieurs étapes, qui sont généralement : la sélection des souches de matières premières, la dilution de la teinture mère, la dynamisation ou succussion, l'incorporation du principe actif.

Les médicaments homéopathiques sont majoritairement synthétisés à partir de souches végétales mais il existe également des souches animales (abeilles par exemple), minérales (arsenic par exemple) ou chimiques. <sup>(16)</sup>

Une fois les contrôles qualité effectués, les teintures mères sont préparées. La matière première est coupée et mise en macération dans une solution hydro-alcoolique. Le titre alcoolique et le temps de macération varient selon la souche végétale utilisée.

Le mode de macération dépend de la substance végétale utilisée ainsi que de l'objectif thérapeutique. Il en existe différents modes : la digestion, l'infusion et la décoction.

La digestion est réalisée pour les fleurs et feuilles utilisées dans des médicaments destinés au système respiratoire.

L'infusion utilise les parties tendres de la plante (fleurs, feuilles) pour des médicaments destinés à agir sur les fonctions sécrétoires de l'organisme.

La décoction permet d'extraire les principes actifs des parties dures et sèches des plantes (racines, écorces, bois...) visant le système métabolique.

Les solutions obtenues par ces trois méthodes sont filtrées afin d'obtenir la teinture mère homéopathique. C'est un concentré de principe actif devant être diluée avant son utilisation.

L'étape de dilution est clef car elle représente la spécificité des médicaments homéopathiques.

Il existe plusieurs types de dilution : la dilution Hahnemannienne et la dilution Korsakovienne.

La plus utilisée en France est la dilution Hahnemannienne. Le principe est de procéder par dilution successives. Pour obtenir la première centésimale Hahnemannienne, une goutte de teinture mère (principe actif) est mélangé dans 99 gouttes de solvant. Le mélange est fortement agité lors de l'étape de dynamisation. Ce processus est une particularité de l'homéopathie car il permettrait de garantir l'action du principe actif malgré sa forte dilution.

La dynamisation peut se faire à l'aide d'une machine ou manuellement.

A l'issue de cette première dilution et dynamisation, la dilution obtenue est de 1CH. L'opération est réalisée jusqu'à 30 fois de suite pour obtenir une dilution à 30CH. Il s'agit de la dilution centésimale. A chaque étape une goutte de solution mère est mélangé à 99 gouttes de solvant.

Il existe également la dilution décimale. Une goutte de principe actif est alors mélangée à 9 gouttes de solvant. Après dynamisation, une solution diluée à la première décimale Hahnemannienne est obtenue.

Plus concrètement, une dilution à 12CH est équivalente à la dilution d'une goutte d'eau dans tous les océans de la planète. Cela explique l'innocuité de l'homéopathie. Les dilutions sont très importantes donc la toxicité des substances devient négligeable. Il convient de se questionner sur l'efficacité les préparations obtenues. La faible concentration en principe actif dans le produit fini est à l'origine de nombreuses remises en question.

Les dilutions entre 4 et 5CH sont considérées comme basses, les dilutions allant de 5 à 15 CH sont dites moyennes et les dilutions supérieures à 15CH sont hautes. Il est plus courant d'observer de faibles dilutions sur les prescriptions de médicaments homéopathiques. (17)

Nous allons dans la partie qui suit développer la dilution Korsakovienne. L'ensemble des étapes est réalisé à l'intérieur d'un même flacon. La teinture mère est versée dans un flacon à une concentration de 1% pour 99% de solvant. Une forte agitation est exercée 100 fois de suite au cours de la dynamisation.

La première dilution Korsakovienne, nommée 1K, est ainsi obtenue. Une fois le flacon vidé, le produit restant sur les parois représente 1% de la solution de départ. Le flacon vidé est rempli de nouveau de solvant. Une nouvelle étape de dynamisation a lieu. (17)

Une fois la solution en principe actif obtenue, l'imprégnation doit avoir lieu. Cette étape n'a pas lieu si le principe actif est conservé en solution. L'objectif est d'imbiber le support neutre (granules, globules...) de la solution contenant la substance active.

Les granules et globules sont produit par dragéification. Ce processus de fabrication est long. Treize jours sont nécessaires pour obtenir un globule et seize pour un granule. Les globules et granules sont composés de 15% de lactose et 85% de saccharose. Ils sont imprégnés de la solution diluée en principe actif par pulvérisation sur leur surface. L'imprégnation de cinq kilos de granules dure par exemple cinquante-cinq minutes. Cette quantité permet de conditionner 5000 doses.

En ce qui concerne la réglementation, l'autorisation de commercialisation diffère selon le statut du médicament homéopathique. Deux statuts sont possibles : à nom commun ou à nom de marque. Les médicaments homéopathiques à nom commun sont soumis à une procédure d'enregistrement homéopathique auprès de l'ANSM tandis que les médicaments homéopathiques à nom de marque relèvent de l'Autorisation de Mise sur le Marché au même titre que les médicaments. (18)

### ***Évaluation clinique de l'efficacité de l'homéopathie***

L'homéopathie est considérée dans les articles comme une médecine complémentaire et alternative au même titre que l'aromathérapie ou encore la phytothérapie mais elle a le statut particulier en France de médicament. Ce statut nominatif s'explique par la décision de remboursement à hauteur de 65 pourcent prise en 1984 par la ministre des affaires sociales de l'époque, Georgina Dufoix.<sup>i</sup>(19) Aujourd'hui, même après la décision de déremboursement, le terme de médicament persiste.

Comme nous l'avons établi précédemment, l'homéopathie a fait l'objet de nombreuses théories au cours de l'histoire. Les fondements de l'homéopathie sont incertains et ont parfois fini par être invalidées. C'est le cas de la théorie de la mémoire de l'eau publiée par l'équipe de Benveniste.

L'homéopathie a fait l'objet de nombreuses études et méta analyses sur son efficacité, qui ne sont pas concordantes. De nombreuses études ont comparé l'efficacité de l'homéopathie à l'efficacité d'un placebo. A ce jour la supériorité de l'homéopathie versus placebo n'a pas été mise en évidence.

L'effet placebo, quand à lui a été démontré dans les travaux de Kaptchuk et Beneditti. Kaptchuk a démontré une efficacité lors de l'utilisation de « placebo honnêtes » c'est-à-dire lorsque le patient est informé qu'il s'apprête à prendre un placebo. (20)

Dans leur étude sur l'effet du placebo sur la douleur, Amanzion et Beneditti mettent en évidence la place de l'attente des patients sur l'effet placebo. En effet, les patients ont reçu suite à une intervention chirurgicale un placebo (qui leur était présenté comme étant de la morphine) ou un opiacé. Puis suite à cela, les patients ont reçu de la naloxone qui est un antagoniste de la morphine. L'étude a démontré que la naloxone a aussi antagonisé l'effet antalgique du placebo. Ce travail montre que les attentes des patients et les facteurs cognitifs ont également leur importance dans l'efficacité d'un médicament. (21)

L'étude Odoxa (23) reporte que 74% des français interrogés croient en l'efficacité de l'homéopathie. Cette croyance peut expliquer l'efficacité qui lui est attribuée au même titre qu'un placebo.

Avec ces éléments, la question qui s'est posée est celle de la prise en charge par les pouvoirs publics d'un médicament qui a une efficacité jusqu'à présent non démontrée comme étant supérieure à celle du placebo.

La question de savoir si l'homéopathie a un effet thérapeutique ou uniquement placebo reste à éclaircir. Le placebo est une substance neutre, sans principe actif, qui agit notamment par un mécanisme psychologique sur le patient. Son action est appelé effet placebo. L'effet placebo a des répercussions sur le corps du patient par différents mécanismes notamment lié à la perception de la forme du placebo, à la relation médecin-patient ou simplement à la prise d'une substance.

### ***Contexte actuel et justification de l'étude***

Alors que l'homéopathie est remboursée en France depuis 1945, ce n'est qu'en 1992 qu'elle acquiert le statut de médicament au niveau européen. (22)(23)

L'homéopathie était jusqu'en 2020 prise en charge par la sécurité sociale selon différents niveaux de remboursement. Les médicaments homéopathiques à nom commun étaient remboursables à hauteur de 30% dès lors qu'ils relevaient d'une prescription et qu'ils étaient fabriqués à partir d'une souche listée comme remboursable. Les préparations magistrales homéopathiques étaient prises en charge au même titre que les préparations magistrales et officinales. Enfin, les médicaments homéopathiques à nom de marque, comme l'Oscillocoquinum®, avaient une prise en charge conditionnée par leur inscription ou non sur la liste des médicaments remboursables.(24)

### ***Position de la Haute Autorité de Santé et déremboursement***

Le 26 juin 2019, la Haute Autorité de Santé a émis un avis défavorable au maintien du remboursement de l'homéopathie.

Ce rapport décrit les conditions et les données de dispensation de l'homéopathie. Les médicaments homéopathiques remboursables ou non ont fait l'objet de plus de 78 millions de dispensations entre mars 2018 et février 2019. Cette activité concerne la vente de plus de 165 millions d'unités. Parmi ces dispensations, 69% ont été effectuées dans le cadre d'une prescription dont 99% des produits mentionnés étaient remboursables. Pendant la période d'observation, plus de 6,7 millions de français ont bénéficié d'un remboursement d'une prescription homéopathique.

En ce qui concerne les prescriptions, l'homéopathie a représenté 1% de l'ensemble des prescriptions délivrées sur le territoire. (24)

58 % des prescripteurs de traitement homéopathique sont des médecins généralistes. 95% des médecins généralistes suivis pendant l'étude ont prescrit au moins un médicament homéopathique. Selon une étude Odoxa menée entre décembre 2018 et janvier 2019 sur les médecines alternatives et complémentaires (MAC), l'homéopathie ne fait l'unanimité auprès des prescripteurs. L'étude concerne 995 français et 515 professionnels de santé. L'échantillon a été standardisé selon le sexe, l'âge, la région, la catégorie de l'agglomération et la profession des sujets interrogés.

Seulement 33% des médecins interrogés adhèrent aux effets bénéfiques de l'homéopathie. L'homéopathie est une des alternatives à la médecine conventionnelle faisant le plus de débats auprès des soignants. 60% des professionnels de santé interrogés estiment que l'homéopathie est dénuée de valeur scientifique. 65% des soignants déclarent que l'homéopathie n'est pas efficace. Malgré les doutes qu'elle soulève, 73% des professionnels de santé lui reconnaissent un effet placebo. 28% des médecins interrogés recommandent l'homéopathie à leurs patients. Parmi ces derniers 51% lui attribuent un effet autre que placebo.

Il existe une divergence d'opinion entre les patients et les professionnels de santé. L'homéopathie semble convaincre davantage les patients que les prescripteurs. 72% des patients interrogés déclarent croire en les bienfaits de l'homéopathie. 52% d'entre eux ont recours à cette thérapie pour se soigner. Une majorité des personnes interrogées (62%) pense que l'homéopathie est efficace pour se soigner.

Lors du déremboursement, plusieurs études ont été menées sur les conséquences possibles de cette décision politique sur la consommation. L'étude Odoxa a interrogé des français sur leur potentiel changement de consommation lié au déremboursement. 63% des personnes ont affirmé que cette réforme ne changerait pas leurs habitudes de consommation et qu'ils continueraient à utiliser l'homéopathie comme traitement ou alternative.(25)

Les laboratoires pharmaceutiques spécialisés dans l'homéopathie ont également été interrogés sur le même sujet. Les résultats sont notamment répertoriés dans le rapport de 2019 réalisé par la HAS. Différents arguments ont été mentionnés pour défendre l'intérêt de l'homéopathie.

Selon les laboratoires, le rapport bénéfice/risque des médicaments homéopathiques est favorable. Ce premier argument est basé sur l'idée que les médicaments homéopathiques sont prescrits dans des pathologies fréquentes qui affectent la qualité de vie des patients au quotidien. Les laboratoires ont également mis en avant la place de l'homéopathie dans la stratégie thérapeutique. C'est une solution qui peut être avantageuse pour compléter les traitements conventionnels tout en limitant les problèmes de contre-indications et d'intolérances. Enfin, l'intérêt pour la santé publique a été mis en avant par les entreprises pharmaceutiques.

Le même rapport de la HAS aborde la prise en charges au niveau européen et mondial. Dans la majorité des pays étudiés, l'homéopathie ne fait pas l'objet d'un remboursement, à l'exception de la Suisse et du Luxembourg sous conditions particulières. Les études menées par le Royaume-Uni, l'Australie et la Belgique arrivent aux mêmes conclusions que la HAS. Elles mettent en évidence un manque de preuves concernant l'efficacité de l'homéopathie. Ces études recommandent le non remboursement de l'hémopathie sur la base du manque de preuve. Les pratiques en matière de médecines complémentaires et alternatives diffèrent contexte culturel et médical des pays. Les recommandations sont difficilement transposables d'un pays à l'autre.

Concernant le non remboursement de l'homéopathie, les différentes autorités semblent plutôt en accord.

Dans son rapport, la HAS synthétise les avis favorables des laboratoires pharmaceutiques au maintien du remboursement. Les principaux arguments avancés sont l'approche unique de l'homéopathie, qui permet une prise en charge globale du malade et non de la pathologie. La sécurité d'emploi est également mise en avant par l'absence d'effets indésirables et la bonne tolérance des traitements homéopathiques. Les défenseurs de l'homéopathie craignent que le déremboursement augmente les risques liés à une consommation moins encadrée. Parmi les arguments se trouvent les suivants : les prescriptions homéopathiques ne seraient plus encadrées par les médecins et pharmaciens comme des médicaments, l'absence de remboursement créerait une inégalité d'accès aux soins et une restriction du choix des traitements par les patients. (24) Ce dernier point est à nuancer car 59% des français interrogés dans l'étude Odoxa estiment que le terme « chère » s'applique plutôt mal à l'homéopathie.(25) Le prix ne serait donc pas une limite à la consommation par le patient. Le patient aura toujours le même choix de traitement puisqu'il n'existe aucune restriction à la dispensation d'homéopathie.

Le rapport présente également les arguments en faveur du déremboursement. Le principal argument avancé est l'absence de preuve scientifique d'efficacité de l'homéopathie au-delà de l'effet placebo. Certains contributeurs ajoutent que le remboursement actuel de l'homéopathie lui confère une légitimité et une place dans la thérapeutique qui ne s'appuie pas sur des preuves scientifiques suffisamment fiables et comparables avec celles des médicaments. Enfin, il a été démontré que le recours à un traitement homéopathique pouvait retarder la mise en place d'un traitement adapté et efficace notamment dans des domaines comme les pathologies infectieuses. (24) L'idée est que le traitement homéopathique retarderait la prise en charge et réduirait les chances de réussite d'un traitement efficace dans une indication précise. Par exemple dans le cadre d'une infection bactérienne locale ayant un traitement efficace bactéricide, le traitement homéopathique pourrait retarder la prise du traitement curatif et laisser la bactérie se propager dans l'organisme jusqu'à provoquer une septicémie.

L'ensemble de ces éléments a été analysé par la Haute Autorité de Santé. Les arguments avancés contre l'homéopathie tels que l'absence de preuve de son efficacité, l'absence d'un intérêt manifeste de santé publique et l'absence de place définie dans la stratégie thérapeutique, s'opposent à l'adhésion des patients vis-à-vis de l'homéopathie qui ressentent un effet manifeste, bien que scientifiquement celui-ci soit expliqué par un effet placebo. Suite au rapport de la HAS publié en 2019 la Commission de transparence a donné un avis défavorable au maintien du remboursement de l'homéopathie.

L'ancienne ministre de la santé, Agnès Buzyn, a suivi cet avis et déclaré officiellement les mesures de déremboursement de l'homéopathie en juillet 2019.

Cet avis a donné suite le 4 octobre 2019 à un arrêté portant sur la radiation des médicaments homéopathiques de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables. Le premier article de cet arrêté précise qu'à partir du 1<sup>er</sup> Janvier 2021, les médicaments homéopathiques listés ne seront plus remboursés. Ce délais permet aux prescripteurs, aux dispensateurs, aux consommateurs et aux industries de s'adapter.(26)

Le déremboursement est prévu de manière progressive. Dans le cas des granules par exemple, la décroissance a débuté le 1er janvier 2020. Les granules initialement remboursés à hauteur de 30 % ne le sont plus qu'à hauteur de 15%. Le déremboursement sera total à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021.(27)

Le déremboursement n'empêchera pas les médecins de prescrire des médicaments homéopathiques, ni aux pharmaciens de les vendre et les produire, ni aux patients de les consommer. Des conséquences sur les habitudes de consommation sont malgré tout attendues.(28) Pour beaucoup de patients, le remboursement assure sécurité et efficacité car elle est la preuve d'une rationalité. Face au manque de preuves, l'homéopathie est déremboursée. De nombreuses ressources soulèvent la question de l'inégalité d'accès aux soins. Les patients devront à partir de janvier 2021 payer l'intégralité de leurs prescriptions homéopathiques. Certains professionnels de santé s'inquiètent de l'absence de cadre. En effet, sans prescription, les patients auront peut être recours à l'homéopathie sans avis médicaux ou pharmaceutiques. Près de la moitié des français (44%) pensent être mal informés sur l'homéopathie.(10) Le pharmacien aura donc un rôle fondamental à jouer dans les prochaines années afin d'assurer une utilisation sur de cette thérapie et d'autant plus dans le contexte actuel où la population est demandeuse de produits naturels, moins industriels et chimiques.(29)

Comme nous avons eu l'occasion de le mentionner précédemment, l'homéopathie est une thérapeutique controversée qui fait face à des incompréhensions, et même parfois du scepticisme. Des membres de la communauté scientifique ont dénoncé régulièrement le manque de preuves scientifiques depuis la découverte de l'homéopathie. Malgré sa réputation non unanime, les médicaments homéopathiques restent populaires auprès des français. (23)

Dans le contexte du déremboursement de ces médicaments, la place de l'homéopathie dans les thérapeutiques actuelles est remise en cause. Nous nous sommes intéressés lors de nos recherches aux méta-analyses réalisées sur les traitements homéopathiques. Les méta analyses regroupent des articles sur un même sujet pour en ressortir un résultat plus puissant et plus robuste. Nous avons observé que les méta analyses sur l'hémopathie sont nombreuses et les résultats ne sont pas unanimes. Les conclusions et les arguments avancés dans les méta analyses sont variés selon les auteurs. Nous avons cherché à comprendre pourquoi ces méta analyses sensée regroupées les mêmes études sur un sujet et aboutir à une conclusion ferme et définitive ont au final des résultats divergents.

Notre objectif est de réaliser une méta-analyse des différentes méta-analyses d'essais contrôlés randomisés sur l'homéopathie, afin d'évaluer si leur conclusion est influencée par certains facteurs. Parmi ces facteurs, nous nous sommes notamment intéressées à l'influence des financeurs des études et des conflits d'intérêt potentiels sur les conclusions des méta analyses réalisées sur l'homéopathie.

Le même type d'étude a déjà été réalisé pour les médicaments conventionnels ou les compléments alimentaires. Ces études ont permis d'identifier différents conflits d'intérêt et stratégies utilisées pour détourner les résultats consciemment ou non. (30)(31)

Nous nous sommes interrogés sur la possibilité de transposer les méthodes utilisées dans ces études à l'homéopathie. Notre travail de méta analyse s'inscrit dans le contexte inédit du déremboursement de l'homéopathie en France. Cette décisions des pouvoirs publics a soulevé des questionnements au sein de la communauté scientifique et médicale renforçant l'intérêt de ce travail.

*Article original.*

Nous présentons ci-après les résultats de notre travail, présentés sous forme d'un article original en anglais, destiné à être soumis à une revue avec comité de lecture.

# THE INFLUENCE OF THE CONFLICTS OF INTEREST ON THE RESULTS OF META-ANALYSES OF HOMEOPATHY STUDIES

Agathe Coste<sup>1</sup>, Aminata Diallo<sup>1</sup>, Charles Khouri<sup>1,2</sup>, Matthieu Roustit<sup>1,2</sup>

1. Univ. Grenoble Alpes
2. CHU Grenoble Alpes

## *Introduction*

Homeopathy is described as a treatment that relies on the administration of low doses, or even infinitesimally small doses of a substance to produce an effect. Homeopathic drugs meet different principles. The main one is the principle of analogy. This principle is based on the theory that a substance causing pathological symptoms in a healthy subject may cure these same symptoms in a sick individual.

Although homeopathy has never clearly proved its clinical benefit beyond a placebo effect, it remains popular in several countries like France and India, but this popularity is very uneven around the world.

In medicine, clinical studies are necessary to prove the efficacy of a drug and to convince both healthcare professionals and patients to use it and to trust it. Despite the uneven use across the world, the population in developed countries is increasingly reaching for more natural and safe therapies. Complementary and alternative therapies are becoming more and more popular. According to the Odoxa study on complementary and alternative medicine, 88% of French patients think that those practices are less dangerous for the body than conventional medicine. (25) 74% think that homeopathy is useful to treat themselves. (23)

In this context where homeopathy is popular and considering that evidence-based medicine (EBM) is the system in place, it is even more important to prove the efficacy of homeopathy. In fact while alternative medicines have not proven their efficacy regarding the EBM definition, homeopathy by having the name of “medicine” should have data to confirm its action.

The role of homeopathy in current therapeutic strategies is being questioned. This research focuses on meta-analyses about the efficacy of homeopathic treatments.

Meta-analyses combine several studies on the same subject to achieve a single result. The goal can be to conclude on the efficacy of a therapy based on numerous studies. Meta analyses are consulted by healthcare professionals and they can influence them in their practice. Many meta-analyses exist with different results, conclusions and discussions.

Pharmaceutical and medical devices industries often sponsor such studies and can have a interest to prove an efficacy.

The objective of this work is to carry out a meta-analysis of meta-analyses of homeopathy. There can be a subjectivity in the scientific literature depending on the authors. This work focuses on the influence of study funders and conflicts of interest on the results of the meta-analyses of homeopathy. Can conflicts of interest explain the variety of conclusions in meta-analyses?

This work intends to explore the possible relationship between the potential conflicts of interest related to a meta-analysis and its results. The same type of study has already been carried out for conventional drugs and in nutrition. These studies have identified that different conflicts of interest lead to the misuse of the results either consciously or unconsciously. (30)(31)

## ***Methods***

### **1) Search strategy**

PubMed was searched for all studies performed on homeopathy without any restriction on the date (all studies until October 2020). The search was limited to human studies, and to French and English languages. There was no restriction on investigational products, indications or patient characteristics.

The following search terms were used: ("homoeopathy"[All Fields] OR "homeopathy"[MeSH Terms] OR "homeopathy"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms]).

### **2) Study selection**

The screening was performed by two assessors (AC and AD) independently:

The selection was conducted in four steps:

- First step: Selection based on title and abstract
- Second step: Selection based on full articles
- Third step: Pooling extractions from the two assessors
- Fourth step: Eligibility was reviewed by two other investigators (CK and MR) and discrepancies were discussed until consensus.

Studies that were included in the meta-analysis assessed the efficacy or toxicity of homeopathy, and combined at least two studies in a quantitative analysis. They compared homeopathy alone or associated with another treatment, versus placebo or another therapy. There was no restriction on the investigational product or its comparator. All meta-analyses were included without dosage restriction. The population included patients with various medical conditions, including both children and adults.

### **3) Data extraction (annex 1: table 2)**

Two reviewers independently performed full text screening of articles that met the eligibility criteria, and extracted the data. In case of a disagreement, two additional reviewers performed full text screening.

The following variables from each eligible article were extracted: first author; title; journal name; impact factor; publication date; prior declaration of the protocol in a register, name of said register; if the primary outcome declared in the register was actually used; indication; investigational product, and its control; number of studies included in the meta-analysis; total number of patients; whether or not the study was a systematic review; if there was a network meta-analysis; quality

assessment, and the tool used to assess quality; the percentage of high quality studies within each meta-analysis; level of quality (low, uncertain, high); the presence of a funnel plot and its potential asymmetry; the conclusion (positive or negative); whether there was a possible conflict of interest, based on the following criteria: affiliation of the principal author, declaration of a conflict of interest, nature of the sponsor; definition of the outcomes; main results with their dispersion (i.e. 95% confidence intervals, standard deviations, etc.); p-value; heterogeneity ( $I^2$ ); whether the effect model was random or fixed.

Any discrepancies in data extraction between the two reviewers were assessed by two additional reviewers. Missing data were requested from the corresponding author of the study.

#### **4) Determination of conflict of interest**

The presence of a conflict of interest was determined based on the following criteria: affiliation of the principal author, declaration of a conflict of interest in the paper, nature of the sponsor. If at least one of the criteria was positive, it was considered that there was a conflict of interest.

The following definitions were used:

- Industry funding: any funding of the meta-analysis included in the study given by industries involved in production, commercialization or research in homeopathy
- Author affiliation: any relationship between the principal author and an industry or public structure involved in homeopathy research and care
- Industrial conflict of interest: meta-analysis that is consistent with one of the above definitions (industry funding and/or authors affiliation)
- Non-industry meta-analysis, free of conflict of interest: reviews that fulfil none of the above definitions (industry funding and authors affiliation)

#### **5) Risk of bias (quality) assessment**

Study quality and risk of bias were assessed by two reviewers by calculating the percentage of high-quality studies in each meta-analysis.

Cochrane's tool for assessing risk of bias was used when applicable to determine the percentage of high-quality studies but without performing a specific quality assessment.

We considered meta-analysis of high quality (low risk of bias) when there was not any study of low quality included and less than 3 studies assessed as unclear in the meta-analysis considered.

Publication bias was assessed by reporting the presence or absence of a funnel plot and its asymmetry when applicable.

To assess the publication bias, the symmetry of a funnel plots was assessed. In the absence of a publication bias, studies are distributed evenly around the center of the funnel plot. When studies are represented closer to the top of the plot it means they are more precise with a smaller confidence interval.

## **6) Heterogeneity assessment**

Meta-analyses can be performed according to 2 effect models: fixed or random. Depending on the heterogeneity of the studies included, one or the other will be selected. Heterogeneity is evaluated by the value of the I<sup>2</sup>. If it is greater than 50%, the heterogeneity is considered significant and the random effect model is performed.

## **7) Outcomes**

We hypothesized that studies with industry sponsorship or conflict of interest would be more likely to have favorable results than those without any industrial sponsorship. Efficacy outcomes were analyzed at the primary objective in the meta-analyses, while safety outcomes were evaluated as a secondary objective.

The results were expressed as odds ratios (OR), relative risks (RR), Mean Difference (MD) or Standardized Mean Difference (SMD), depending on what was used in the meta-analyses.

## **8) Statistical analysis**

All estimates (OR, RR, MD, SMD) were extracted from the selected meta-analyses. MD and SMD were transformed to approximate ORs through the Chinn method (32). Then OR and RR were synthesized through a hierarchical random effects meta-analysis model, with a random intercept for study to account for correlated outcomes extracted from the same meta-analysis.

Subgroup analyses and meta-regressions were performed to assess the influence of moderating factors on the heterogeneity in meta-analyses results. The pre-specified moderating factors were: any possible conflict of interest (as defined above), the nature of the sponsor (industrial or academic), and the quality of included studies.

All statistical analyses were performed with R software (metafor package) and the Jamovi software.

## ***Results***

### **1) Included studies**

We identified a total of 664 references through our electronic database searches. After removing duplicates, assessing titles and studying full-text articles, we included 18 meta-analyses (Figure 1). Among eligible meta-analyses, all focused on efficacy outcomes. The most common reasons for exclusion were insufficient information or ineligible type of study (not meta-analysis).

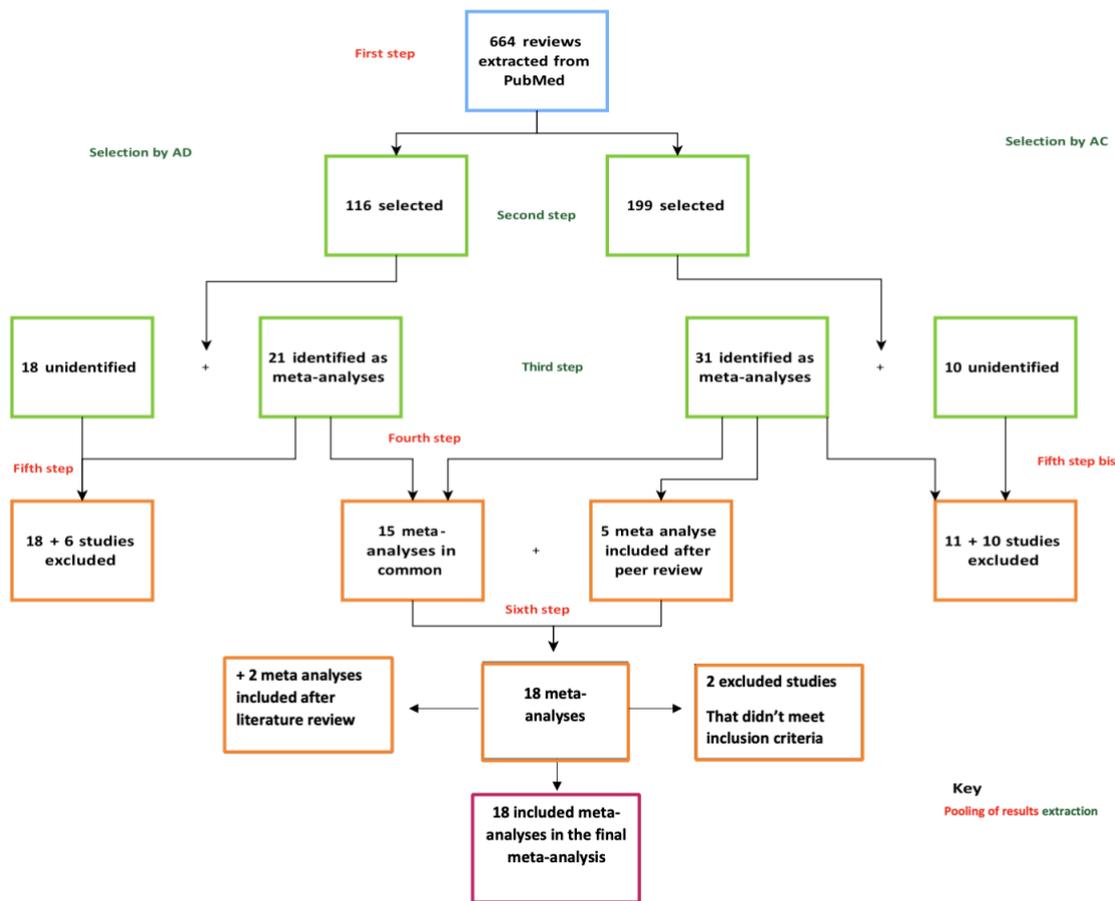


Figure 2: Study flow diagram

Eighteen meta-analyses were selected by two independent readers and then meta-analyzed to explore the potential effect of the conflict of interest on the results.

The 18 included meta-analyses were published between 1997 et 2020. Among them, 14 were systematic reviews and 9 were registered through a published protocol before their publication. Details about included meta-analyses are reported in annex 1 (table 2): results of the search.

Overall, these 18 meta-analyses included 238 original studies assessing the efficacy of homeopathy. The number of studies included in a metanalysis ranged from 2 to 110 studies for one specific outcome. The same observation was made in the number of patients included in each meta-analysis, which ranged from 65 to 9283 patients, with an average of 998 patients.

The nature of homeopathic drugs used was different depending on the meta-analysis, and could be an individualized or non-individualized homeopathic treatment.

Overall response of homeopathy versus placebo were analysed in 28% (n=5) of these reports whereas the 13 other meta-analyses focused on the efficacy of homeopathy in a specific indication (annex 1 (table 2): results of the search.).

The quality was assessed and 50% of the 18 meta-analysis had a low-quality rate.

We identified a conflict of interest in 14 (77%) of the 18 meta-analyses, most conflicts of interests resulted from an industry sponsorship (12 among the 14).

## 2) Risk of bias

The asymmetrical funnel plot suggests a probable publication bias (Figure 3), although we did not see any obvious relationship between publication bias and a possible conflict of interest (Conflict of interest in annex 1 (table 4)).

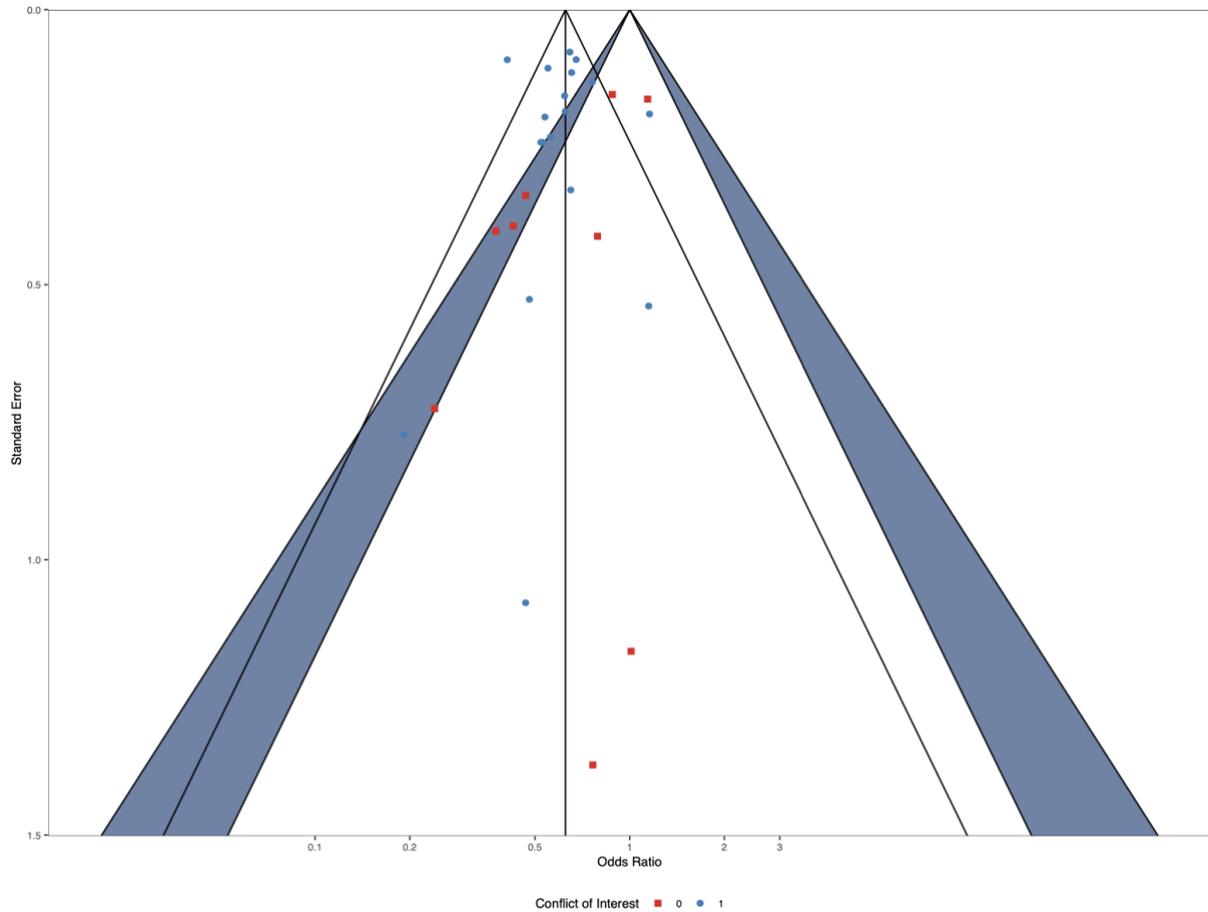


Figure 3: Publication bias and risk of bias

### 3) Heterogeneity

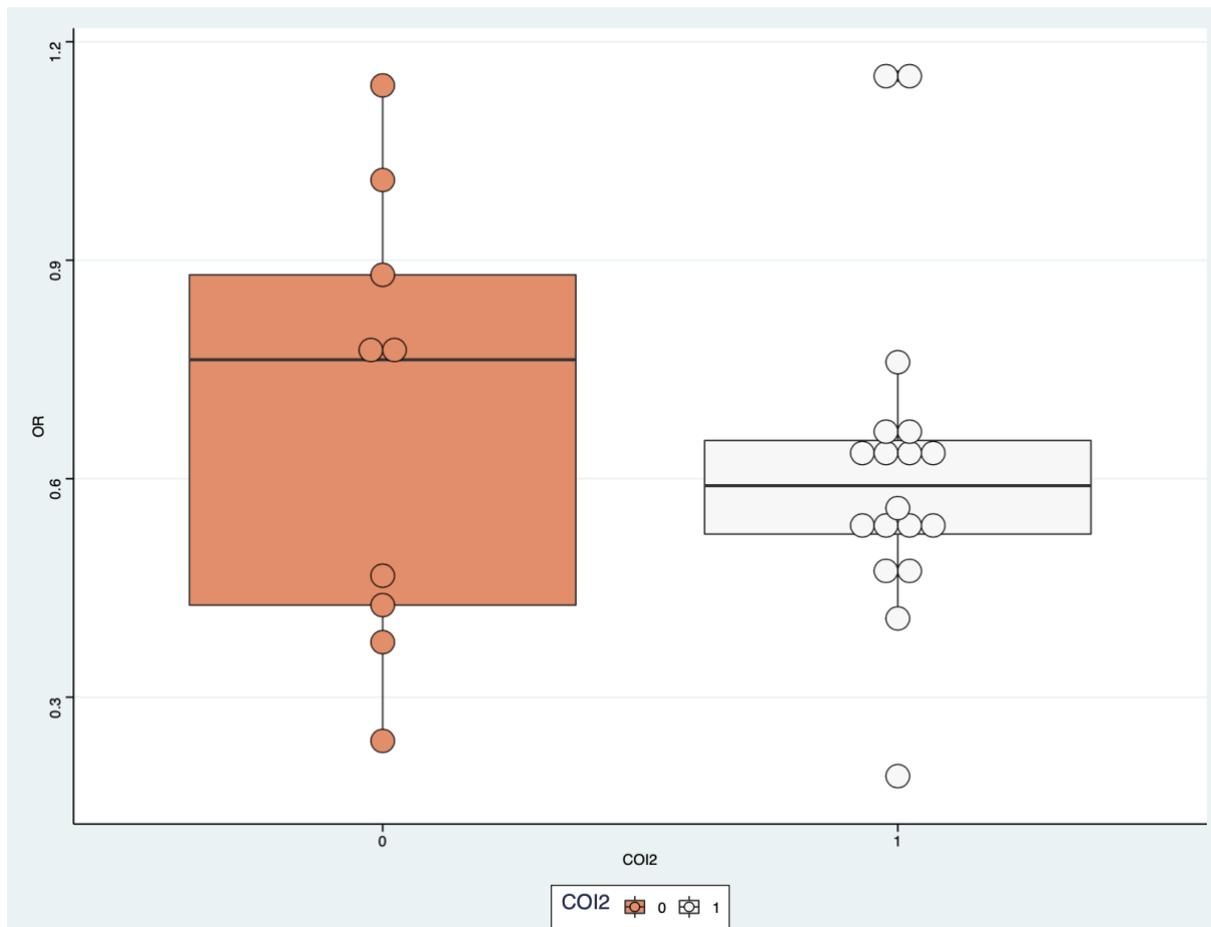


Figure 4 : Heterogeneity in the meta analyses

The Odds Ratios are more dispersed in studies that don't present any conflict of interest. On the contrary, the distribution is more even in the studies presenting a Conflict of interest. with 11 studies out of 18 within the box plot. The repartition is more precise for the studies that present a COI, and the OR are more significant in case of a COI. The variability is lesser in case of a COI.

#### 4) Efficacy in overall meta-analyses

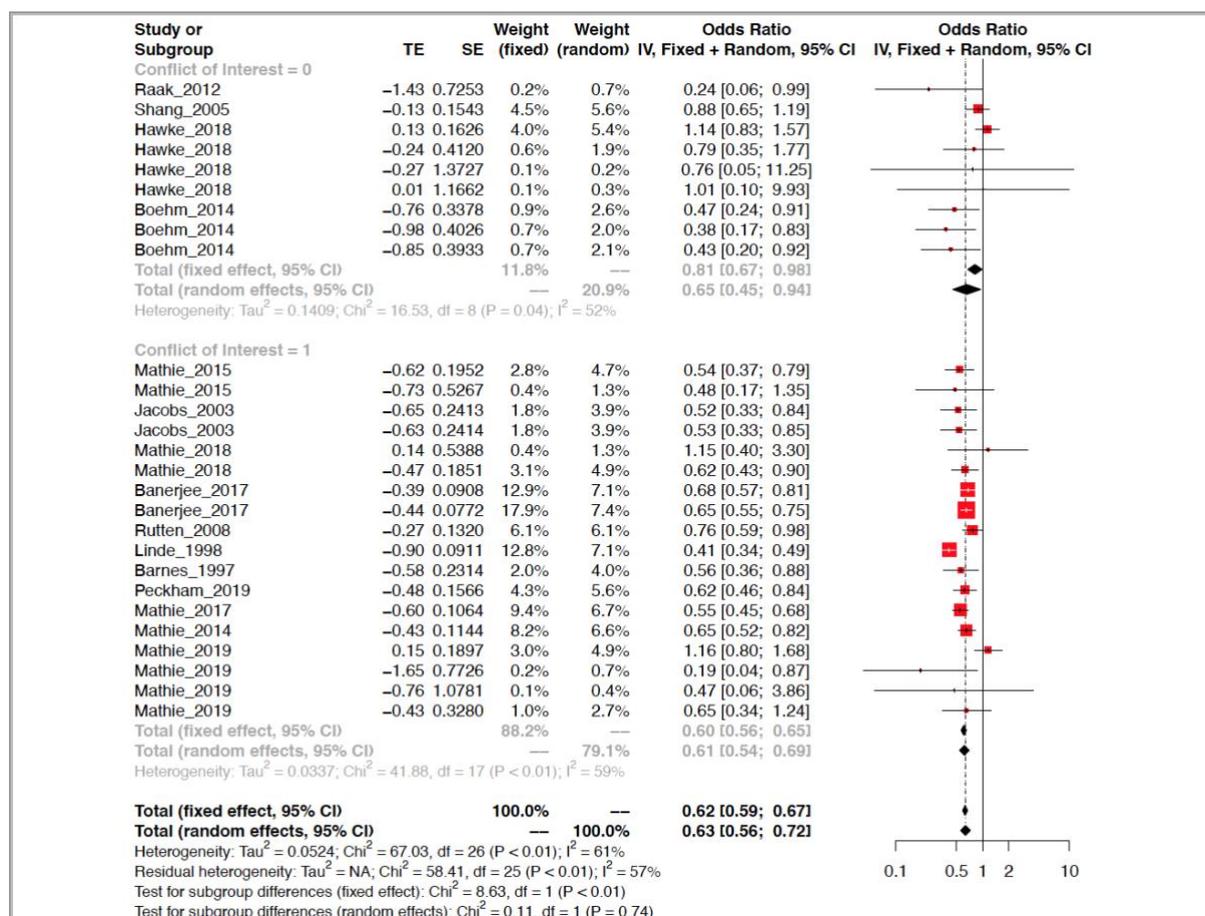


Figure 5 : Efficacy of homeopathy vs placebo in overall meta-analyses

The OR are equivalent whether there is a conflict of interest or not considering the random effect model which is the more appropriate with I<sup>2</sup> superior to 50%.

The studies are more likely to be in favor of homeopathy with a mean OR around 0,63 in both groups.

Again, this difference is not statistically significant in the random effect model.

## 5) Sub group analyses

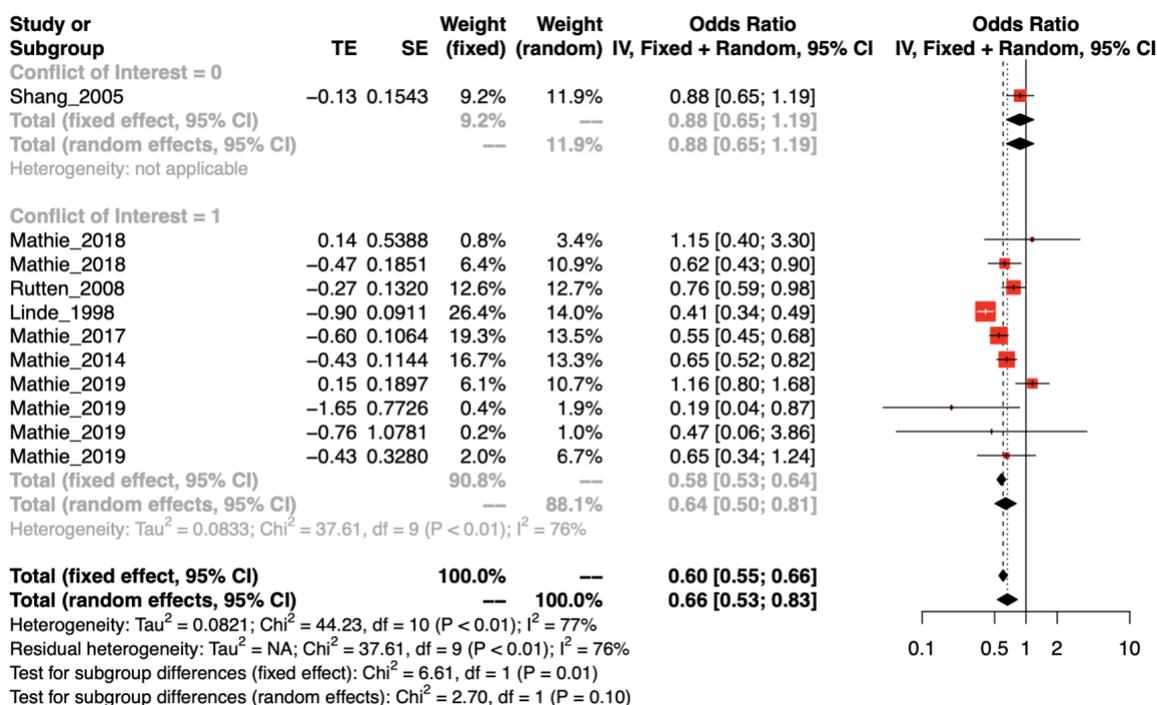
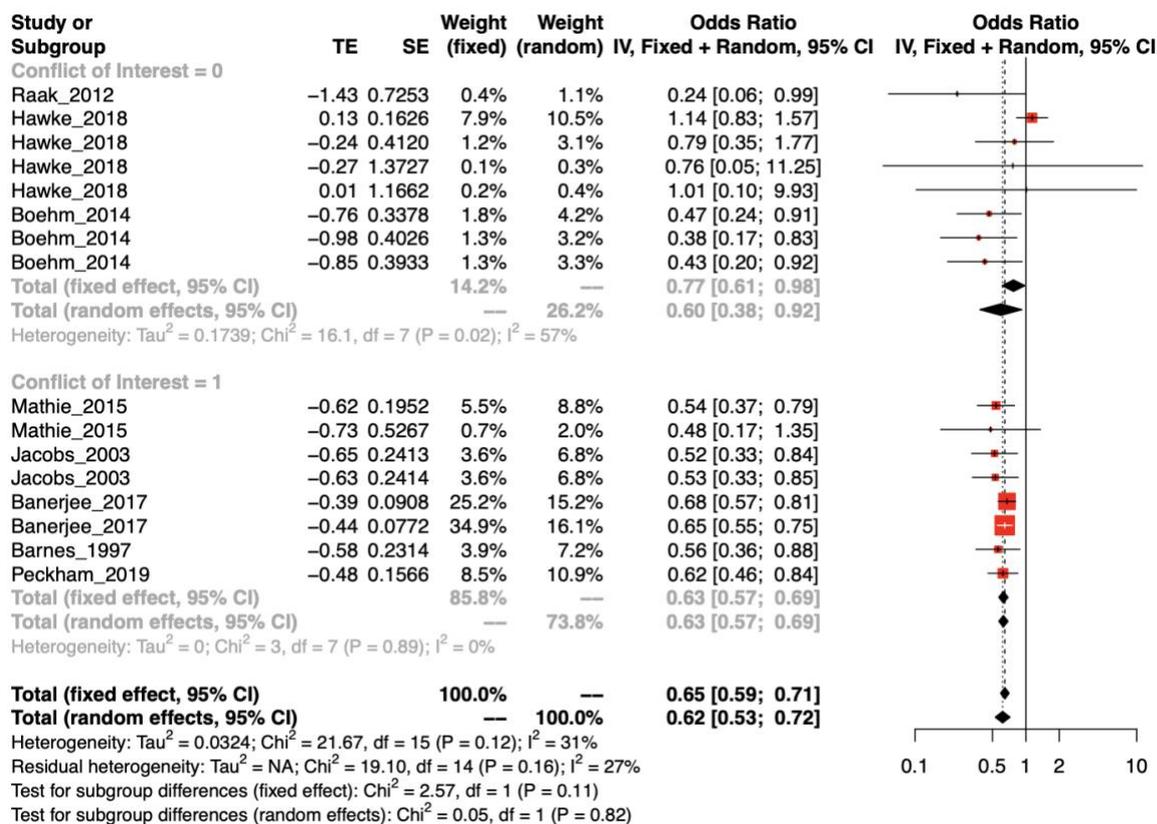


Figure 6 : Efficacy of homeopathy vs placebo in subgroup analyses

For all meta-analyses included with the efficacy versus placebo as the main outcome, the results tend to be in favor of homeopathy, with OR = 0,66.

The tendency to be in favor of homeopathy is observed in both groups but it's a stronger tendency in the COI subgroup with the OR being lesser. This difference is not statistically significant in the random effect model which is the more appropriate considering the high heterogeneity.



**Figure 7 : Efficacy of homeopathy in a specific indication**

For information about the indication, See Annex 1 (table 2): Results presented in the meta-analyzed studies

For all meta-analyses included with efficacy in a certain indication as the main outcome, the results are in favor of homeopathy.

The heterogeneity in the studies presenting no conflict of interest is far greater than the heterogeneity of the studies presenting a COI (57% vs 0%). The overall heterogeneity is however of 31%. So there is a significant difference.

Again, this difference is not statistically significant.

## *Discussion*

The aim of this meta-analysis was to study the influence of the conflicts of interest on the results of meta-analyses of homeopathy studies and their interpretation.

No statistically significant difference was demonstrated by our analysis between studies with and without conflict of interest.

However, the meta-analyses on the food industry and dietary supplements have demonstrated an influence of the conflicts of interest. (30)(31)

- Risk of bias

The funnel plot (Figure 2) enables the comparison of the standard error between the 2 groups: studies presenting a COI and studies that don't present a COI.

This funnel plot confirms the observations made in the results. The studies with COI have a lower average variability than those without COI. This observation supports the hypothesis that studies with COI are more accurate, with the fact that each meta-analysis includes more studies: 13,55 in studies in each meta-analysis with COI vs. 9.13 in non-COI meta-analysis on average.

The authors of studies with a COI probably had less inclusion criteria, and therefore could either

- have included more low-quality studies. For example in the 2015 study about homeopathic *oscillococcinum*, Mathie et al included 0 high quality studies. (33)
- have used different databases to research the studies

The funnel plots also show an asymmetry, that can be due to a potential publication bias. Studies with positive result are more likely to be published than those with negative result. Having a sponsorship can influence this bias.

- Heterogeneity

The I<sup>2</sup> in the subgroups was often different from the overall heterogeneity. The heterogeneity was greater in the studies that don't present a COI and overall. This shows that the studies included in the meta-analyses presenting a COI were more similar, and the conclusions of the studies meta analyzed were in agreement.

The individual results are often negative having a confidence interval that includes 1. But the overall results are significant. (Figure 5)

It could be interesting to conduct a future analysis studying the gap between published protocols and published studies to further investigate the publication bias.

- Limits of our metanalysis:

- The exclusion of outcomes investigated in only one study, therefore potentially a selection bias. For example, in some Cochrane meta-analyses we only included outcomes that had more than one result to them, excluding many negative results. This may have induced an overestimation of the positive results. For example in Hawke's study, we only selected one results out of 4. (34)

- We included studies based on meta-analysis that have been published.

- We used Pubmed as our only database, we probably didn't include all existing meta-analysis that meet our inclusion criteria.

It could be also interesting to search for studies published but never included in metanalyses.

- The language limitations, we only included meta-analyses that were published in French or English.

- More sponsored studies were included. Studies presenting COI showed to have more favorable results towards homeopathy.

-It has also been shown that meta-analyses presenting a COI included more studies, and potentially more low-quality studies, which could explain them showing a significant efficacy of homeopathy.

-The assessment of the conflicts of interests could have been more precise and thorough, for example the authors were considered affiliated to the industry if the first author had an affiliation. But the rest of the authors were not considered.

- 5 studies were from the same author (33)(35)(36)(37)(38): Mathie, all five presented a conflict of interest and only one presented a positive conclusion whereas the other 4 had an unclear conclusion.

More than 50% of studies had unclear conclusions. Only 4 studies affirmed positive results (39)(40)(41)(35) and 5 negative ones (including the 2 published in 2020). (Annex 1: table 1)

The meta-analysis shows a great heterogeneity in the included studies, which makes the meta-analysis results more difficult to analyze.

- Strengths of our work:

- The method was reliable and has been defined in our protocol beforehand. The selection and extraction of the articles was performed by two independent readers (to limit information loss and error).

- The data was then reviewed by 2 peers to make the information as objective and accurate as possible, limit the risk of errors.

- Different types of conflicts of interest were taken into consideration: industry funding of studies but also affiliation of authors.

-The inclusion and exclusion criteria were well defined before starting the meta-analysis and were published in a protocol.

- The meta-analysis includes different therapeutic areas and different treatments, different study designs which means there is a representative amount of variability. Therefore, this work covers a large field of application of homeopathy.

**Conclusion:**

This meta-analysis does not demonstrate a statistically significant difference in results between studies with and without conflict of interest.

Difference in inclusion/exclusion criteria and study-quality can explain our lack of significance despite what we expected to find. Further studies have to be performed to explore and confirm the influence of the conflicts of interest on the results of meta-analyses of homeopathy studies and their interpretation.

## *Conclusion Générale*

L'objet de ce travail était d'étudier l'impact des conflits d'intérêt sur les résultats des méta-analyses sur l'homéopathie publiées dans la littérature. De nombreuses indications ont ainsi pu être couvertes et 18 articles analysés.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les résultats des méta-analyses présentant un conflit d'intérêt et les résultats de celles qui n'en avaient pas.

Nous nous sommes également intéressées à la présence de spin de conclusion dans les méta-analyses. Le spin de conclusion reflète la fidélité de la conclusion par rapport aux résultats. Une minorité des méta-analyses incluses présentaient un spin : 7 méta-analyses sur les 18. Il serait intéressant d'approfondir ce travail en étudiant les spins dans la totalité de l'article et pas uniquement dans la conclusion. L'évaluation du spin de conclusion étant subjectif, il serait intéressant de mettre en place une méthodologie reproductible avec des critères précis et objectifs.

A l'issue de notre étude, une tendance se dégage en faveur de l'efficacité de l'homéopathie. Avec OR = 0,62 et IC 95 (0,59 ; 0,67) Elle apparaît comme supérieure à celle du placebo pour de nombreuses indications comme la prévention des infections aiguës des voies respiratoires supérieures chez l'enfant (Hawke, 2015).

Le déremboursement a été amorcé en France notamment pour manque de données scientifiques. Le résultat de la méta-analyse est donc surprenant par rapport au contexte actuel mais peut s'expliquer par différents facteurs comme un biais de sélections dans le choix des critères d'inclusion.

L'homéopathie, bien que controversée reste appréciée et utilisée par de nombreux patients. 74% des français interrogés dans l'étude Odoxa estiment qu'elle est utile pour se soigner. Elle reste également l'une des rares solutions qui ne présente aucun effet indésirable et qui est adaptée aux femmes enceintes et nourrissons. Son faible coût garanti également son accessibilité même dans le contexte de déremboursement. C'est une ressource non négligeable pour la prise en charge de certains patients à condition d'en assurer le bon usage. Les professionnels de santé conservent leur rôle de conseil et d'encadrement du bon usage de l'homéopathie qui garde son statut de médicament.

A l'issue de ce travail, les résultats obtenus ne permettent pas d'affirmer et conclure sur l'efficacité de l'homéopathie ni sur l'influence des conflits d'intérêt sur les résultats des études et leur interprétation. La médecine est aujourd'hui basée sur des preuves. Les scientifiques doivent rester critiques sur les informations auxquelles ils ont accès (méthodologie, sources). Les conflits d'intérêt ont différentes origines, financière ou non et se manifestent sous de nombreuses formes auxquelles il faut être alerte. L'influence qu'ils ont sur les résultats et leur interprétation est un sujet clefs qui restent à investiguer. Ce sujet mérite de plus amples recherches notamment pour analyser l'influence des conflits d'intérêt sur les biais de publication et de sélection dans les méta-analyses.

**THÈSE SOUTENUE PAR : Agathe COSTE et Aminata DIALLO**

**TITRE :**

**INFLUENCE DES CONFLITS D'INTERET SUR LES RESULTATS DES META ANALYSES SUR L'HOMÉOPATHIE**

**CONCLUSION :**

L'objet de ce travail était d'étudier l'impact des conflits d'intérêt sur les résultats des méta-analyses sur l'homéopathie publiées dans la littérature. De nombreuses indications ont ainsi pu être couvertes et 18 articles analysés.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les résultats des méta-analyses présentant un conflit d'intérêt et les résultats de celles qui n'en avaient pas.

Nous nous sommes également intéressées à la présence de spin de conclusion dans les méta analyses. Le spin de conclusion reflète la fidélité de la conclusion par rapport aux résultats. Une minorité des méta analyses incluses présentaient un spin : 7 méta analyses sur les 18.

Il serait intéressant d'approfondir ce travail en étudiant les spins dans la totalité de l'article et pas uniquement dans la conclusion. L'évaluation du spin de conclusion étant subjectif, il serait intéressant de mettre en place une méthodologie reproductible avec des critères précis et objectifs.

A l'issue de notre étude, une tendance se dégage en faveur de l'efficacité de l'homéopathie.

Avec OR = 0,62 et IC 95 (0,59 ; 0,67)

Elle apparaît comme supérieure à celle du placebo pour de nombreuses indications comme la prévention des infections aiguës des voies respiratoires supérieures chez l'enfant (Hawke, 2015)

Le déremboursement a été amorcé en France notamment pour manque de données scientifiques.

Le résultat de la méta analyse est donc surprenant par rapport au contexte actuel mais peut s'expliquer par différents facteurs comme un biais de sélections dans le choix des critères d'inclusion.

L'homéopathie, bien que controversée reste appréciée et utilisée par de nombreux patients. 74% des français interrogés dans l'étude Odoxa estiment qu'elle est utile pour se soigner.

Elle reste également l'une des rares solutions qui ne présente aucun effet indésirable et qui est adaptée aux femmes enceintes et nourrissons. Son faible coût garanti également son accessibilité même dans le contexte de déremboursement. C'est une ressource non négligeable pour la prise en charge de certains patients à condition d'en assurer le bon usage. Les professionnels de santé conservent leur rôle de conseil et d'encadrement du bon usage de l'homéopathie qui garde son statut de médicament.

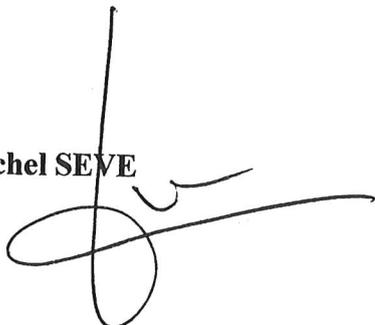
A l'issue de ce travail, les résultats obtenus ne permettent pas d'affirmer et conclure sur l'efficacité de l'homéopathie ni sur l'influence des conflits d'intérêt sur les résultats des études et leur interprétation.

La médecine est aujourd'hui basée sur des preuves. Les scientifiques doivent rester critiques sur les informations auxquelles ils ont accès (méthodologie, sources). Les conflits d'intérêt ont différentes origines, financière ou non et se manifestent sous de nombreuses formes auxquelles il faut être alerte. L'influence qu'ils ont sur les résultats et leur interprétation est un sujet clefs qui restent à investiguer. Ce sujet mérite de plus amples recherches notamment pour analyser l'influence des conflits d'intérêt sur les biais de publication et de sélection dans les méta analyses.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Grenoble, le :

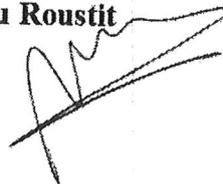
**LE DOYEN**

**Michel SEVE**



**LE DIRECTEUR DE THESE :**

**Pr Matthieu Roustit**



**LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :**

Pour la Présidente  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

## ***Bibliographie***

1. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
2. Loudon I. A brief history of homeopathy. *J R Soc Med.* déc 2006;99(12):607-10.
3. Mabilon JL. L'Homéopathie, une jeune médecine d'avenir de 200 ans.
4. Coulamy A, Sarembaud A. Historique de la plus ancienne société médicale homéopathique en France [Internet]. Société Française d'Homéopathie. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.homeopathie-francaise.com/index.php/sfh/historique>
5. Anonyme. La naissance de l'homéopathie » suivi de « Les fameuses formules de l'abbé Chaupitre » [Internet]. art et patrimoine pharmaceutique. 2016 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://artetpatrimoinepharmaceutique.fr/Publications/p34/La-naissance-de-l-homeopathie-suivi-de-Les-fameuses-formules-de-l-abbe-Chaupitre>
6. Couteau C, Coiffard L. Samuel Hahnemann, père de l'homéopathie : médecin de génie ou illuminé ? [Internet]. 2017 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/homeopathie\\_pic\\_avis3\\_cteval415.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/homeopathie_pic_avis3_cteval415.pdf)
7. Les médecins homéopathes exercent leur profession dans le respect des règles du code de déontologie médicale [Internet]. Caducee.net. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medicale/13972/les-medecins-homeopathes-exercent-leur-profession-dans-le-respect-des-regles-du-code-de-deontologie-medicale.html>
8. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2000;56(1):27-33.
9. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
10. Otero J. Étude de la perception globale de l'efficacité des traitements homéopathiques prescrits chez 88 patients. :120.
11. Les médicaments homéopathiques [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
12. Davenas et al. - 1988 - Human basophil degranulation triggered by very dil.pdf.
13. Ina.fr IN de l'Audiovisuel-. 1988, Jacques Benveniste et la mémoire de l'eau - Archives vidéo et radio Ina.fr [Internet]. Ina.fr. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.ina.fr/contenus-editoriaux/articles-editoriaux/1988-jacques-benveniste-et-la-memoire-de-l-eau/>

14. Homéopathie, bientôt la fin ? - Enquête de santé le documentaire [Internet]. 2019 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=PMhtVxPwXUE&feature=youtu.be>
15. Ngo PÉT. Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. :197.
16. Fabrication des médicaments homéopathiques - Schmidt-Nagel [Internet]. Schmidt Nagel. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.schmidt-nagel.ch/homeopathie/fabrication-des-medicaments-homeopathiques/>
17. Les procédés de dilution homéopathique [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.xn--homopathie-d7a.com/dilution-homeopathique.html>
18. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
19. 4 questions pour comprendre le déremboursement de l'homéopathie. Le Monde.fr [Internet]. 11 juill 2019 [cité 27 juin 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2019/07/11/quatre-questions-sur-le-deremboursement-de-l-homeopathie\\_5488015\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2019/07/11/quatre-questions-sur-le-deremboursement-de-l-homeopathie_5488015_4355770.html)
20. Hertzberg D, Marchant J. Armed with a clearer understanding of how placebos work, researchers are suggesting that inactive substances might be used to mitigate chronic pain. :2.
21. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems. J Neurosci. 1 janv 1999;19(1):484-94.
22. Société Française d'Homéopathie - Historique [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.homeopathie-francaise.com/index.php/sfh/historique>
23. ViLo. Aperçu historique de l'homéopathie en France [Internet]. LMHI-France. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <http://lmhi-france.fr/aperçu-historique-homeopathie-france/>
24. Évaluation des médicaments homéopathiques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3116594/fr/evaluation-des-medicaments-homeopathiques](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116594/fr/evaluation-des-medicaments-homeopathiques)
25. Homéopathie & médecines alternatives et complémentaires : les patients et les médecins sont à front renversé [Internet]. Odoxa. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.odoxa.fr/sondage/homeopathie-autres-medecines-alternatives-complementaires-patients-medecins-a-front-renverse/>
26. Arrêté du 4 octobre 2019 portant radiation de médicaments homéopathiques de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.
27. L'homéopathie ne sera plus remboursée à partir de 2021 [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/la-ministre-de-la-sante-obtient-la-fin-du-remboursement-de-l-homeopathie/>

28. L'homéopathie moins remboursée en 2020, plus du tout à partir de 2021, indique le ministère [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/sante/2560635-20190709-homeopathie-moins-remboursee-2020-plus-tout-partir-2021-indique-ministere>
29. CT-17572\_CONTRIBUTIONS\_HOMEEO.pdf [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17572\\_CONTRIBUTIONS\\_HOMEEO.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17572_CONTRIBUTIONS_HOMEEO.pdf)
30. Chartres N, Fabbri A, Bero LA. Association of Industry Sponsorship With Outcomes of Nutrition Studies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 1 déc 2016;176(12):1769.
31. Hansen C, Lundh A, Rasmussen K, Hróbjartsson A. Financial conflicts of interest in systematic reviews: associations with results, conclusions, and methodological quality. *Cochrane Methodology Review Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 5 août 2019 [cité 9 mars 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.MR000047.pub2>
32. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. 2000;5.
33. Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscillocoquinum<sup>®</sup> for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 28 janv 2015 [cité 12 oct 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001957.pub6>
34. Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 9 sept 2018 [cité 12 oct 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005974.pub5>
35. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* déc 2014;3(1):142.
36. Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JRT, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* déc 2017;6(1):63.
37. Mathie R, Ulbrich-Zürni S, Viksveen P, Roberts E, Baitson E, Legg L, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Individualised Homeopathic Treatment. *Homeopathy.* nov 2018;107(04):229-43.
38. Mathie R, Fok Y, Viksveen P, To A, Davidson J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Non-Individualised Homeopathic Treatment. *Homeopathy.* mai 2019;108(02):088-101.
39. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials: *The Pediatric Infectious Disease Journal.* mars 2003;22(3):229-34.

40. Cucherat M. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. :7.
41. Boehm K, Raak C, Cramer H, Lauche R, Ostermann T. Homeopathy in the treatment of fibromyalgia—A comprehensive literature-review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*. août 2014;22(4):731-42.

Annexe 1 : Data extraction tables

De Auteur	Titre	Nom Journal	Impact Factor	Année de publication	Présence de références croisées	Stat. qualitative	Indicateur/Intérêt	Produit / Méthode	Nombre d'études analysées	N° de patients inclus	Base systématique OUI/Non	Sélection des registres, critères pré-sélectionnés ?	Assemblé sous plateforme ? Base de données ?	conclusion	Critère de jugement
Christa Raak	Acupuncture, review and meta-analysis on the use of Hypericum perforatum (St. John's Wort) for pain conditions in dentistry practice	Homeopathy	0,838	2012	non	NA	double extraction de revue	Hypericum perforatum (Association avec Acupuncture)	4	325	oui	NA	NA	faible	Réduction de la douleur
Aiping Sheng	Effects of the clinical effects of Homeopathy placebo effect? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy	Lancet	29,878	2005	non	NA	Mérite	Mérite (NA) (C. Chalmers complex homeopathy)	120	NA	non	NA	oui	faible	Mérite
K. Isaack	Homeopathic medical products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children	Cochrane	7,755	2018	oui	Prévenir	infections respiratoires aiguës chez les enfants	homeopathie seule	7	3362	oui	non	NA	faible	Mérite
Robert T Mathie	Homeopathic Oscillo-coccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness	Cochrane	6,033	2015	oui	Cochrane	Influenza et influenza like	Oscillo-coccinum	6	1586	oui	oui	NA	indéterminé	Mérite
Jennifer Jacobs	Homeopathy for childhood diarrhea - combined results and meta-analysis: a systematic review and meta-analysis	The Pediatric Infectious Disease Journal	2,262	2003	non	NA	diarrhée aiguë de l'enfant	Traitement homeopatheque individualisé 300x	3	230	non	NA	NA	faible	Mérite
Robert T Mathie	Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Other than Placebo Controlled, Trials of Individualized Homeopathic Treatment	Homeopathy	1,480	2018	oui	protocole publié	Mérite	Traitement homeopatheque individualisé 300x	8	877 82349 675	oui	oui	NA	indéterminé	Mérite
Kuhil Bhanget	The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data	The Journal of Alternative and Complementary Medicine	1,888	2017	oui	programm	Révisé, révisé, révisé	Gallium plus un autre remède	2	367	oui	oui	NA	indéterminé	importance générale des publications à 2 et 1
Al. Rattan	The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data	Homeopathy	1,961	2008	non	NA	Mérite	homeopathie	23	NA	non	NA	autres (non/ign)	indéterminé	Mérite
Kissel, Inde	Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials	Lancet	11,799	1998	non	NA	Mérite	homeopathie	89	9389	oui	NA	oui	indéterminé	Mérite
M. Cachet	Evidence of clinical effects of homeopathy: A meta-analysis of 100 RCTs, HMOAC, Homeopathic Medicines Research Advisory Group	European Journal of Clinical Pharmacology	1,729	2000	non	NA	Mérite	homeopathie (31 et préventive)	16	2617	oui	NA	NA (mais pas de base de publication d'après le texte)	faible	Mérite
J. Barnes	Homeopathy for postoperative Bw? A meta-analysis	Journal of Clinical Epidemiology	0,936	1997	non	NA	Bw post opératoire	homeopathie + 120x homeopathie + ou + 120x (Opium et hypericum perforatum)	2	171	oui	NA	NA (mais pas de base de publication d'après le texte)	faible pour + 120x et regard + 120x	temps de restauration de préopératoire (intense) - temps jusqu'à premières séjections fécales
Emily F. Hochman	Homeopathy for treatment of influenza in pregnant women	Cochrane	5,939	2019	oui	Cochrane	Syndrome respiratoire aigüe chez les femmes enceintes	Autofloral et Autofloral + avec romica	2	171	oui	non consultable	NA	indéterminé	amélioration générale des symptômes
K. Buehler	Homeopathy in the treatment of fibromyalgia: a comprehensive literature and meta-analysis	Complementary Therapies in Medicine	1,545	2014	oui	NA	Fibromyalgie	homeopathie	5 (Flowchart: 6)	189	oui	NA	NA	faible	Mérite
Robert T Mathie	Randomised double-blind placebo-controlled trial of non-individualised homeopathic treatment, systematic review and meta-analysis	BMC Systematic reviews	2,109	2017	oui	protocole publié	Mérite	Traitement homeopatheque individuel	16 (Flowchart: 15)	5002	oui	oui	oui	indéterminé	Mérite
Robert T Mathie	Randomised placebo-controlled trial of individualised homeopathic treatment, systematic review and meta-analysis	BMC Systematic reviews	2,102	2014	oui	protocole publié	Mérite	Traitement homeopatheque individuel	22	1123	oui	oui	non	faible	Mérite
Robert T Mathie	Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other than Placebo Controlled, Trials of Individualized Homeopathic Treatment	Homeopathy	1,704	2019	oui	protocole publié	Mérite	Traitement homeopatheque non individualisé + 120x	9 (Flowchart: 10)	877 103999 1376	oui	oui	NA	indéterminé	Mérite

Appendix 1\_Table 1 : studies data extraction

De Auteur	Titre	Année de publication	Expression de résultat (OR, RR, Mean diff)	Résultat	Expression de la variabilité (95% CI, 95% CrI)	Variabilité	p-value	Hétérogénéité (I <sup>2</sup> en %)	Méthode d'effet (I <sup>2</sup> en % ou allusion)
Christa Raak	Acupuncture, review and meta-analysis on the use of Hypericum perforatum (St. John's Wort) for pain conditions in dentistry practice	2012	OR	0,24	CI95	0,06-1,03	0,06	55	allusion
Aiping Sheng	Effects of the clinical effects of Homeopathy placebo effect? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy	2005	OR	0,88 (larger trials: higher quality)	CI95	0,65-1,19	NA	65	allusion
K. Isaack	Homeopathic medical products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children	2018	OR	<b>première effet (1,14) (car plus compliqué) (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	CI95	<b>première effet (0,89 to 1,57) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	NA	<b>0,94 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term, only (I<sup>2</sup> 0,0%) (long term, only (I<sup>2</sup> 0,0%)</b>	allusion
Robert T Mathie	Homeopathic Oscillo-coccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness	2015	RR	<b>1) Traitement à domicile de symptômes (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	CI95	<b>0) (1,17 - 0,78) (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>0,4 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>0) (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	allusion
Jennifer Jacobs	Homeopathy for childhood diarrhea - combined results and meta-analysis from three randomized controlled trials	2003	Mean diff	<b>1) durée du traitement (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	SD	<b>1) 2,0 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>0) (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	NA (confirmé que par le texte)	NA
Robert T Mathie	Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other than Placebo Controlled, Trials of Individualized Homeopathic Treatment	2018	OR ou Mean Diff	<b>1) durée du traitement (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	CI95	<b>(I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>I<sup>2</sup> 0,0%</b>	<b>I<sup>2</sup> 0,0%</b>	allusion
Kuhil Bhanget	Homeopathy for fibromyalgia: a comprehensive literature and meta-analysis	2017	RR	<b>(I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	CI95	<b>(I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>&lt;0,0002</b>	<b>0</b>	NA
Al. Rattan	The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data	2008	OR	0,76	CI95	0,59-0,99	NA	NA	allusion
Kissel, Inde	Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials	1998	OR	<b>overall: 2,45 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	CI95	<b>overall: 2,45 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	NA	NA	allusion
M. Cachet	Evidence of clinical effects of homeopathy: A meta-analysis of 100 RCTs, HMOAC, Homeopathic Medicines Research Advisory Group	2000	P-value	NA	NA	NA	total: 0,000036 (haute qualité: 0,08)	NA (confirmé que par le texte)	NA
J. Barnes	Homeopathy for postoperative Bw? A meta-analysis	1997	Mean diff pondérée	<b>total: -3,74 (-3,74) (-3,74) (-3,74) (-3,74)</b>	CI95	<b>total: -3,74 (-3,74) (-3,74) (-3,74) (-3,74)</b>	<b>total: +120x -0,06 (-120x) +0,06</b>	NA	faux
Emily F. Hochman	Homeopathy for treatment of influenza in pregnant women	2019	RR (homogénéité)	1,61	CI95	1,18-2,18	<b>total: +120x -0,06 (-120x) +0,06</b>	17,77	faux
K. Buehler	Homeopathy in the treatment of fibromyalgia: a comprehensive literature and meta-analysis	2014	SMD	<b>(I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	CI95	<b>(I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>non publié (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>non publié (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	faux
Robert T Mathie	Randomised double-blind placebo-controlled trial of non-individualised homeopathic treatment, systematic review and meta-analysis	2017	SMD	<b>SMD total: -0,38 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	CI95	<b>non publié (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>non publié (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>non publié (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	allusion
Robert T Mathie	Randomised placebo-controlled trial of individualised homeopathic treatment, systematic review and meta-analysis	2014	OR	1,53	CI95	(1,22-1,92)	<0,0001	0	allusion
Robert T Mathie	Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other than Placebo Controlled, Trials of Individualized Homeopathic Treatment	2019	<b>1) durée du traitement (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	CI95	<b>1) -0,13 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>1) -0,13 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>1) 4,42 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	<b>1) 0,4 (I<sup>2</sup> 0,0%) (short term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24) (long term (0,09 to 0,24)</b>	allusion

Legend: outcomes included in statistical analysis are presented in red

Appendix 1\_Table 2 : Results presented in the meta-analyzed studies

1e Auteur	Titre	Année de publication	Évaluation qualité ("risk of bias") oui/non	Echelle d'évaluation qualité (Cochrane, etc)	% d'études "high quality" (=pas de rouge et ≤3 jaunes)	Si oui, qualité
Christa Raak	A systematic review and meta-analysis on the use of Hypericum perforatum (St. John's Wort) for pain conditions in dental practice.	2012	oui	Quality Assessment Tool for Quantitative Studies, by the Effective Public Health Practice Project	25	low
Aijing Shang	Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy.	2005	oui	Basé sur 3 domaines de la validité interne	19% homeo (8% med conventionnel)	low
K. Hawke	Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children.	2018	oui	Cochrane's tool for assessing risk of bias	57	incertain
Robert T Mathie	Homeopathic Oscillocochinum(AM) for preventing and treating influenza and influenza-like illness.	2015	oui	Cochrane 'Risk of bias' tool	0	low
Jennifer Jacobs	Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and meta-analysis from three randomized controlled clinical trials.	2003	non	NA	NA	NA
Robert T Mathie	Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Other-than-Placebo Controlled Trials of Individualised Homeopathic Treatment.	2018	oui	internal validity + Cochrane approach	12,5	low
Kushal Banerjee	Homeopathy for Allergic Rhinitis: A Systematic Review.	2017	oui	Cochrane Risk of Bias tool	0	low
AL. Rutten	The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data.	2008	oui	NA	100	high
Klaus Linde	Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials.	1998	oui	2 score de validité interne: échelle d'ijt par Jadad et al + score de validité interne à 7 critères	29	medium
M. Cucherat	Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group.	2000	oui	échelle validité interne: 4 catégories avec critère	31	low
J. Barnes	Homeopathy for postoperative ileus? A meta-analysis.	1997	oui	quality score Kleijnen et al	66	high
Emily J Peckham	Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome.	2019	oui	Cochrane risk of bias tool	0	incertain
K. Boehm	Homeopathy in the treatment of fibromyalgia--a comprehensive literature-review and meta-analysis.	2014	oui	Cochrane Quality Assessment Tool for Quantitative Studies	NA (résultats pas dans article)	low
Robert T Mathie	Randomised double-blind placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis.	2017	oui	Cochrane risk-of-bias appraisal tool	26	low
Robert T Mathie	Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis.	2014	oui	Cochrane risk-of-bias appraisal tool	45	incertain
Robert T Mathie	Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Non-Individualised Homeopathic Treatment.	2019	oui	Cochrane Risk of Bias tool	33	low

Appendix1\_Table 3 : Quality and risk of bias assessment in the meta-analyzed studies

1 <sup>e</sup> Auteur	Titre	Année de publication	Conflits d'intérêt oui/non (si au moins un des 3 suivants est oui)	Affiliation 1 <sup>e</sup> auteur/Dernier auteur/Corresponding auteur oui/non	Lien d'intérêt déclaré dans la publication oui/non	Financier de l'étude (nom)	Conflit lié au financier de l'étude oui/non
Christa Raak	A systematic review and meta-analysis on the use of <i>Hypericum perforatum</i> (St. John's Wort) for pain conditions in dental practice.	2012	non	non	non	non	non
Aijing Shang	Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy.	2005	non	non	non	Complementary Medicine Evaluation Program	oui
K. Hawke	Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children.	2018	non	non	non	NA	NA
Robert T Mathie	Homeopathic <i>Oscillocochinum</i> (A*) for preventing and treating influenza and influenza-like illness.	2015	oui	oui	oui	NA	NA
Jennifer Jacobs	Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized controlled clinical trials.	2003	oui	oui	oui	Boiron	oui
Robert T Mathie	Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Individualised Homeopathic Treatment.	2018	oui	oui	oui	Manchester Homeopathic Clinic	oui
Kushal Banerjee	Homeopathy for Allergic Rhinitis: A Systematic Review.	2017	non	non	non	NA (no specific grant)	non
AL. Rutten	The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data.	2008	oui	oui	non	NA	NA
Klaus Linde	Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials.	1998	oui	non	non	Carl and Veronica Carstens Foundation	oui
M. Cucherat	Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group.	2000	oui	non	non	Commission of the European Communities	non
J.Barnes	Homeopathy for postoperative ileus? A meta-analysis.	1997	oui	non	non	Boots Research Fellowship in Complementary Medicine	oui
Emily J Peckham	Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome.	2019	oui	oui	oui	Crohn's and Colitis Canada	non
K.Boehm	Homeopathy in the treatment of fibromyalgia—a comprehensive literature review and meta-analysis.	2014	non	non	non	NA	non
Robert T Mathie	Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis.	2017	oui	oui	oui	The Manchester Homeopathic Clinic	oui
Robert T Mathie	Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis.	2014	oui	oui	oui	Grant from the Manchester Homeopathic Clinic to the British Homeopathic Association	oui
Robert T Mathie	Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Non-individualised Homeopathic Treatment.	2019	oui	oui	oui	The Manchester Homeopathic Clinic	oui

Appendix 1\_Table 4 : Assessment of the conflicts of interest in the meta-analyzed studies

## ***Annexe 2 : Références des études méta analysées***

- Banerjee, K., Mathie, R. T., Costelloe, C., & Howick, J. (2017). Homeopathy for Allergic Rhinitis : A Systematic Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(6), 426-444. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0310>
- Boehm, K., Raak, C., Cramer, H., Lauche, R., & Ostermann, T. (2014). Homeopathy in the treatment of fibromyalgia—A comprehensive literature-review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 22(4), 731-742. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.06.005>
- Cucherat, M. (s. d.). *Evidence of clinical efficacy of homeopathy*. 7.
- Hawke, K., van Driel, M. L., Buffington, B. J., McGuire, T. M., & King, D. (2018). Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005974.pub5>
- Homeopathy for post operative ileus\_Barnespdf.pdf*. (s. d.).
- Jacobs, J., Jonas, W. B., Jiménez-Pérez, M., & Crothers, D. (2003). Homeopathy for childhood diarrhea : Combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials: *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 22(3), 229-234. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000055096.25724.48>
- King, D., Hawke, K., McGuire, T. M., & van Driel, M. (2020). Homeopathic Preparations for Preventing and Treating Acute Upper Respiratory Tract Infections in Children : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Academic Pediatrics*, S1876285920304368. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2020.07.016>
- Kleijnen, J., Knipschild, P., & ter Riet, G. (1991). Clinical trials of homoeopathy. *BMJ*, 302(6772), 316-323. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6772.316>
- Linde, K., Clausius, N., Ramirez, G., Melchart, D., Eitel, F., Hedges, L. V., & Jonas, W. B. (1997). Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of

- placebo-controlled trials. *The Lancet*, 350(9081), 834-843.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02293-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02293-9)
- Mathie, R., Fok, Y., Viksveen, P., To, A., & Davidson, J. (2019). Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Non-Individualised Homeopathic Treatment. *Homeopathy*, 108(02), 088-101. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677481>
- Mathie, R. T., Frye, J., & Fisher, P. (2015). Homeopathic Oscillocochin<sup>®</sup> for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001957.pub6>
- Mathie, R. T., Lloyd, S. M., Legg, L. A., Clausen, J., Moss, S., Davidson, J. R., & Ford, I. (2014). Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment : Systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 3(1), 142.  
<https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-142>
- Mathie, R. T., Ramparsad, N., Legg, L. A., Clausen, J., Moss, S., Davidson, J. R. T., Messow, C.-M., & McConnachie, A. (2017). Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment : Systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 6(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0445-3>
- Mathie, R., Ulbrich-Zürni, S., Viksveen, P., Roberts, E., Baitson, E., Legg, L., & Davidson, J. (2018). Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Individualised Homeopathic Treatment. *Homeopathy*, 107(04), 229-243. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667129>
- Peckham, E. J., Cooper, K., Roberts, E. R., Agrawal, A., Brabyn, S., & Tew, G. (2019). Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009710.pub3>
- Raak, C., Büssing, A., Gassmann, G., Boehm, K., & Ostermann, T. (2012). A systematic review and meta-analysis on the use of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) for pain

conditions in dental practice. *Homeopathy*, 101(4), 204-210.

<https://doi.org/10.1016/j.homp.2012.08.001>

Rotella, F., Cassioli, E., Falone, A., Ricca, V., & Mannucci, E. (2020). Homeopathic Remedies in Psychiatric Disorders : A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(3), 269-275.

<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001196>

Rutten, A. L. B., & Stolper, C. F. (2008). The 2005 meta-analysis of homeopathy : The importance of post-publication data. *Homeopathy*, 97(4), 169-177.

<https://doi.org/10.1016/j.homp.2008.09.008>

Shang, A., Huwiler-Müntener, K., Nartey, L., Jüni, P., Dörig, S., Sterne, J. A. C., Pewsner, D., & Egger, M. (2005). *Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects ? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy.* 366, 7.

Stub, T., Musial, F., Kristoffersen, A. A., Alræk, T., & Liu, J. (2016). Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 26, 146-163.

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.03.013>

Vickers, A., & Smith, C. (1999). Homoeopathic Oscilloccinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. In The Cochrane Collaboration (Éd.), *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD001957). John Wiley & Sons, Ltd.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001957>

## **Résumé**

Agathe COSTE et Aminata DIALLO

### INFLUENCE DES CONFLITS D'INTERET SUR LES RESULTATS DES META ANALYSES SUR L'HOMÉOPATHIE

De nos jours, l'homéopathie fait souvent l'objet de débats. C'est une thérapie controversée qui fait face au scepticisme d'une partie de la communauté scientifique. Ce travail vise à explorer la relation possible entre les conflits d'intérêts potentiels entre une méta-analyse et ses résultats.

#### **Méthode:**

Une recherche PubMed a été effectuée pour recenser toutes les études réalisées sur l'homéopathie. Des méta-analyses ont été sélectionnées et les informations ont été extraites par deux lecteurs indépendants.

Toutes les estimations (OR, RR, MD, SMD) ont été extraites des méta-analyses sélectionnées. MD et SMD ont été transformées pour approximer les OR par la méthode Chinn.

Des analyses en sous-groupes ont été effectuées pour évaluer l'influence de facteurs modérateurs tels que l'éventuel présence de conflit d'intérêts, la nature du promoteur (industriel ou universitaire) et la qualité des études incluses.

#### **Résultats :**

Nous avons identifié un total de 664 études grâce à nos recherches dans les bases de données électroniques. Après avoir supprimé les doublons, évalué les titres et étudié les textes intégrales, nous avons inclus 18 méta-analyses.

Les résultats sur l'efficacité de l'homéopathie ne sont pas statistiquement différents qu'il y ait un conflit d'intérêts (OR = 0,65) ou non (OR = 0,61) compte tenu du modèle d'effets aléatoires.

#### **Conclusion :**

Cette méta-analyse ne démontre pas l'efficacité de l'homéopathie ni l'influence des conflits d'intérêts sur les résultats des méta-analyses de l'homéopathie. Des recherches supplémentaires devraient être menées pour conclure.

**MOTS CLÉS :** Homéopathie, Méta-analyse, Efficacité, Conflits d'intérêt

**FILIÈRE :** Pharmacie