

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **26 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Arthur GOUGEON**

Titre de la thèse : Impact du biais de publication dans l'évaluation de la sécurité des médicaments et en santé publique

### Résumé



Contrairement à l'évaluation de l'efficacité des médicaments, fondée sur une démarche hypothéico-déductive et sur les essais cliniques randomisés, l'étude de leur sécurité repose majoritairement sur des études observationnelles, exploratoires par nature. Celles-ci, en raison de leurs limites méthodologiques (biais de confusion, p-hacking, multiplicité des comparaisons), présentent un risque élevé de faux positifs, c'est-à-dire de conclure à tort à un lien entre un médicament et un événement indésirable. Compte tenu, des pratiques éditoriales, académique et industrielle qui favorise la publication de résultats « positifs » pouvant introduire un biais de publication important dans ce champ. L'objectif de cette thèse est d'examiner dans quelle mesure ce biais peut influencer l'évaluation de la sécurité des médicaments et d'en évaluer les implications potentielles en santé publique. Dans une étude méta-épidémiologique dédiée aux bisphosphonates, un biais de publication a été détecté pour 20 % des événements indésirables évalués. Ce biais s'est révélé avoir un impact à la fois quantitatif et qualitatif sur les estimations de l'association entre le médicament et l'évènement indésirable, notamment pour l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM), fréquemment associés aux bisphosphonates et ayant eu un impact sur le volume de prescription. En parallèle, notre étude cas-témoin sur le SNDS retrouve une association entre bisphosphonates et l'ONM, illustrant les complexités dans l'ajustement sur le biais de publication. Les estimations ajustées sur le biais de publication doivent être considérés comme des analyses de sensibilité, et non comme des corrections définitives de l'effet. Cela ne remet pas en cause la présence du biais de publication et sur 882 cas d'ONM, seul 5,6 % étaient exposés à un bisphosphonates. Une autre de nos études s'est intéressée à l'évolution temporelle du biais de publication. Ce biais était détectable par le test d'Egger dès 2008 et persiste jusqu'en 2025, soit sur une période de 17 ans. Ces résultats montrent que ni le temps, ni l'accumulation d'études, même nombreuses, ne garantissent la disparition de ce biais. La perception du risque peut donc rester biaisée durablement. Un second travail méta-épidémiologique, portant sur le variant SLCO1B1 c.521T>C et le risque de

symptômes musculaires sous statines, met en évidence un biais de publication. Il est d'une ampleur suffisante pour expliquer l'association observée entre le génotype SLCO1B1 c.521T>C et le risque de myopathie. Si les recommandations, biaisées par ce biais de publication, étaient appliquées en pratique clinique, environ 1 patient sur 6 sous statines verrait sa prescription modifiée sans preuve claire d'un bénéfice en termes de réduction des symptômes musculaires, et au prix potentiel d'une perte de bénéfice cardiovasculaire. Cette thèse met ainsi en lumière comment certains signaux, initialement fragiles, peuvent être amplifiés puis sacralisés, jusqu'à s'imposer dans les recommandations. Cette dynamique induit une forme de rigidification de la preuve, où la répétition prime parfois sur la robustesse méthodologique. Le biais de publication n'est pas un simple artefact. Ignoré, il peut conduire à des décisions néfastes pour les patients. Repenser l'usage du niveau de preuve, notamment dans le cadre du système GRADE, pourrait également contribuer à limiter la sacralisation de signaux fragiles.

**Mots-clés :**

Santé publique, Pharmacologie, Méta-analyse, Bisphosphonates, Statines, Biais de publication,