L'intégrité scientifique et la Covid-19

Jean-Paul Sculier
Professeur à l'ULB
Chef honoraire du service de médecine interne de l'Institut Jules Bordet
www.pneumocancero.com
www.oncorea.com

Déclaration

- Absence de conflit d'intérêt en rapport avec cette présentation

Fiabilité des données

Fondamentale en

- Recherche scientifique et médicale
- Pratique médicale (médecine factuelle)

Les erreurs

- Erreurs aléatoires
- Erreurs systématiques (biais)
- Erreurs honnêtes : l'auteur (le chercheur) se trompe de bonne foi (liées au manque d'avancement de la science et à des concepts faux ou à un problème de compétence)
- Erreurs intentionnelles = fraudes (fautes), commises par manque d'intégrité scientifique

L'intégrité scientifique

- Ethique de la recherche : **principes éthiques** applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. (Déclaration d'Helsinki – 1964)
- Intégrité scientifique : ensemble des **valeurs et des règles déontologiques** qui garantissent l'honnêteté et la rigueur de la recherche scientifique (déclaration de Singapore – 2010)

1. ***Intégrité:*** Les chercheurs sont responsables de la fiabilité de leur recherche

Fraudes à l'intégrité scientifique

- Fraudes aux données:
  - Invention (fabrication)
  - Falsification
  - Vol (sorte de plagiat)
  - Embellissement (manipulation)
  - Rétention de données
- Plagiat et autoplagiat (duplication)
- Fraudes aux auteurs
- Conflits d'intérêt (manipulations)

La zone grise : les pratiques questionnables de recherche

- embellissement de données
- omission ou sélection de résultats
- émiettement des publications
- utilisation incorrecte des tests statistiques
- sélection biaisée de citations
- non-conservation de données
- utilisation sélective de données

Les mauvaises conduites en matière de recherche et de publication scientifique et médicale

Bad behaviors regarding research and scientific and medical publication

J.-P. Sculier
Service des Soins Intensifs et Urgences Oncologiques, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'ULB

RESUME

Le nombre de cas de fraudes rapportés dans la littérature scientifique et médicale et de rétractions d'articles dans les journaux a augmenté de façon exponentielle ces dernières années. Ces manquements à l'intégrité résultent de fraudes aux données (fabrication, falsification, vol, embellissement, rétention de données), de plagiarisme, de fraudes aux auteurs, de conflits d'intérêt occultés. De multiples explications sont avancées pour expliquer ce phénomène comme la nécessité de publier pour assurer sa carrière ou l'avenir de son service ou laboratoire, la recherche d'une notoriété, le besoin de s'enrichir, l'absence de motivation pour la recherche de la vérité. Le contrôle de cette crise passera par des mesures à différents niveaux : société, universités, institutions scientifiques, promoteurs de travaux, journaux médicaux. Un cadre législatif au niveau de l'Union Européenne permettrait une meilleure homogénéisation entre pays.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 491-9

ABSTRACT

Since a few years, the number of cases of fraud reported in the scientific and medical literature and retraction of articles has increased exponentially. Such fraud is due to fabrication, falsification, theft, embellishment or retention of data, plagiarism, incorrect list of authors or undisclosed conflicts of interest. This tendency has been explained by the need to publish for career advancement or the future of the department, the search for notoriety, the desire to grow rich and the lack of motivation to seek the truth. This crisis can be controlled by measures at different levels : society, universities, scientific institutions, study promoters, scientific and medical journals. A legal framework at EU level would allow to combat such fraud more efficiently.

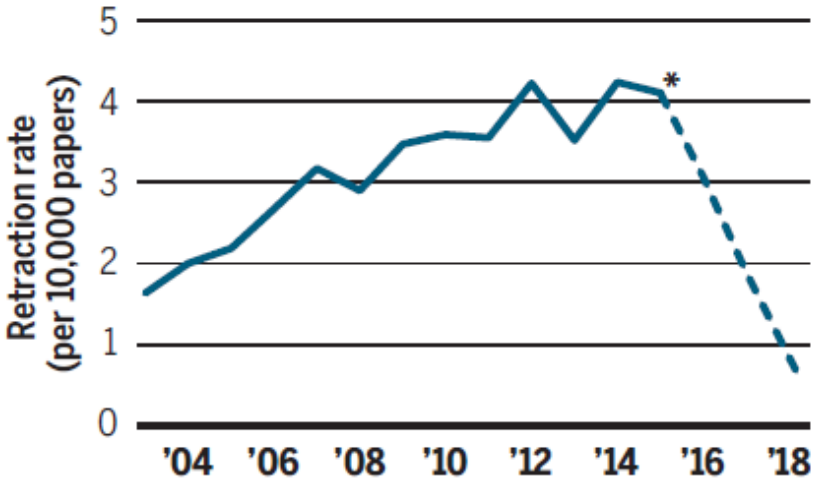
Rev Med Brux 2013 ; 34 : 491-9

Key words : scientific and medical literature, fraud

L'amplitude de la fraude : rétractation d'articles

Retraction rate levels off

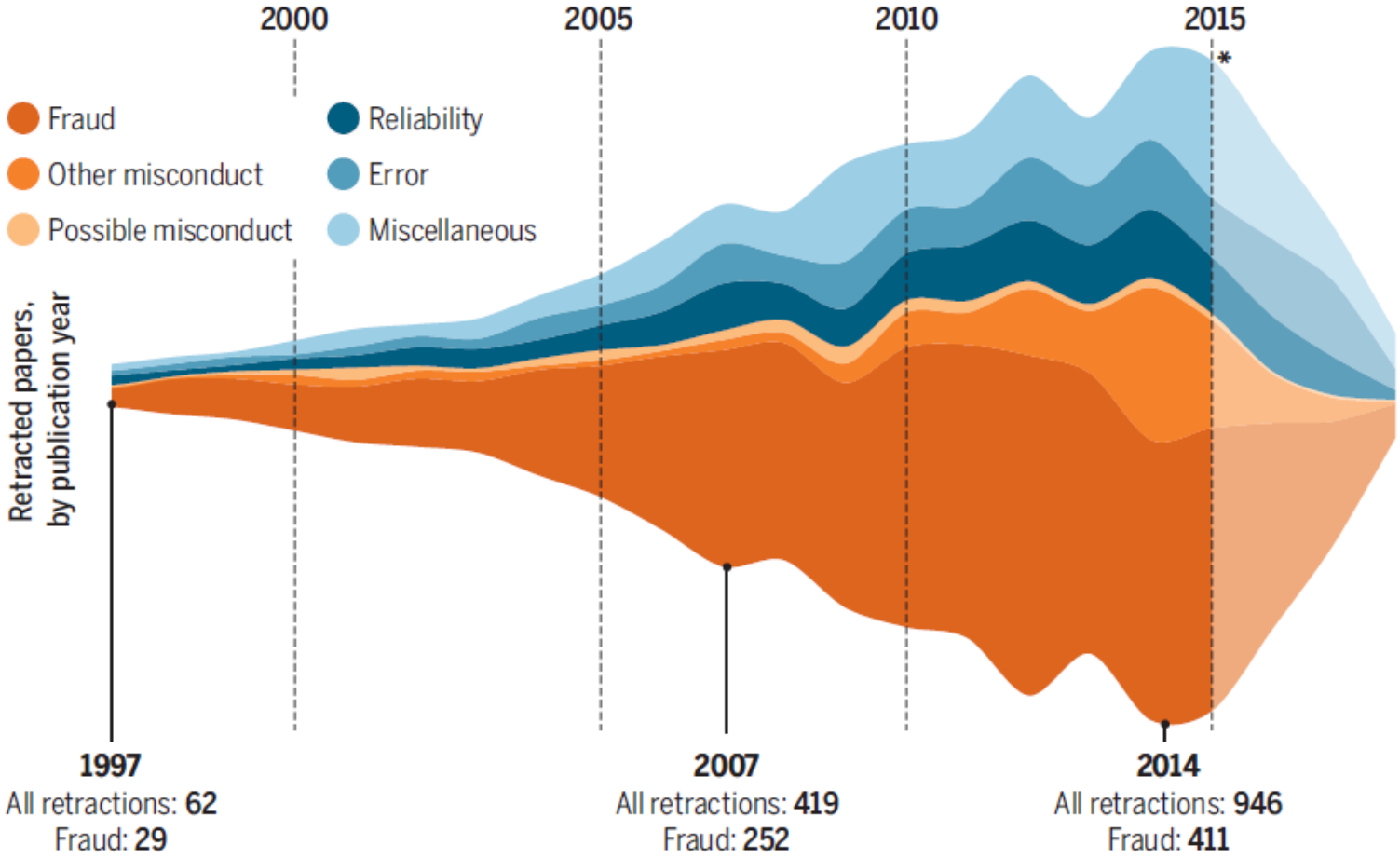
Although the number of retractions ballooned after 1997, the percentage of all papers retracted rose more slowly and leveled off after 2012.



*The rate appears to decline after 2015, but numbers are almost certainly incomplete because of delays in publication of retractions.

The burden of misconduct

The majority of retractions have involved scientific fraud (fabrication, falsification, and plagiarism) or other kinds of misconduct (such as fake peer review).



la Covid19, source de troubles de l'intégrité scientifique

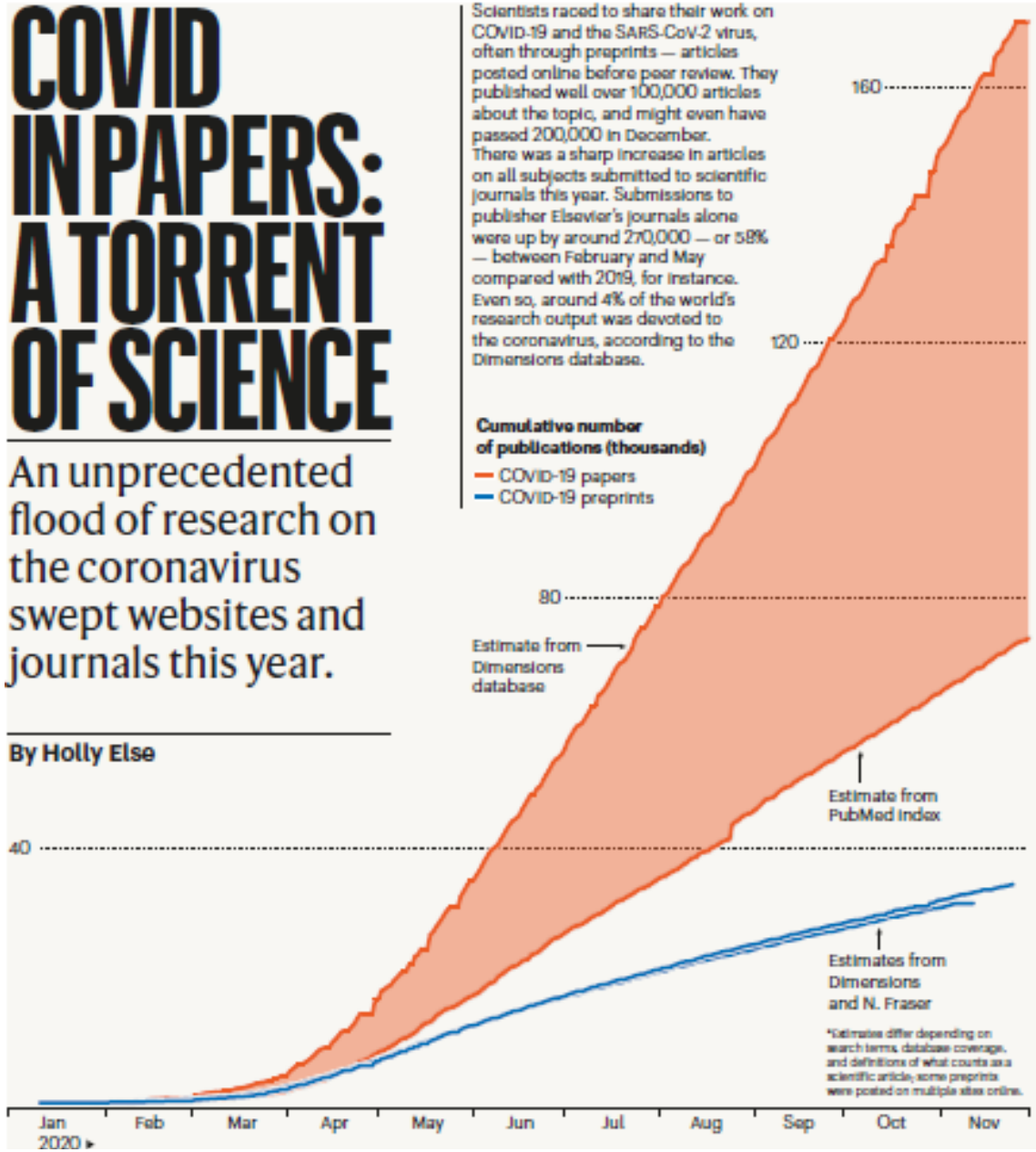
Que nous apprend la « première vague » ?

COVID IN PAPERS: A TORRENT OF SCIENCE

An unprecedented flood of research on the coronavirus swept websites and journals this year.

By Holly Else

Scientists raced to share their work on COVID-19 and the SARS-CoV-2 virus, often through preprints — articles posted online before peer review. They published well over 100,000 articles about the topic, and might even have passed 200,000 in December. There was a sharp increase in articles on all subjects submitted to scientific journals this year. Submissions to publisher Elsevier's journals alone were up by around 270,000 — or 58% — between February and May compared with 2019, for instance. Even so, around 4% of the world's research output was devoted to the coronavirus, according to the Dimensions database.



La littérature médicale connaît aussi une épidémie Covid19 !

Raynaud *et al. BMC Medical Research Methodology* (2021) 21:1
https://doi.org/10.1186/s12874-020-01190-w

BMC Medical Research Methodology

RESEARCH ARTICLE Open Access

COVID-19-related medical research: a meta-research and critical appraisal

Marc Raynaud[1†], Huanxi Zhang[2†], Kevin Louis[1†], Valentin Goutaudier[1,3†], Jiali Wang[2], Quentin Dubourg[4], Yongcheng Wei[2], Zeynep Demir[1,5], Charlotte Debiais[1], Olivier Aubert[1], Yassine Bouatou[1], Carmen Lefaucheur[6], Patricia Jabre[7], Longshan Liu[2], Changxi Wang[2], Xavier Jouven[1], Peter Reese[1,8], Jean-Philippe Empana[1] and Alexandre Loupy[1*]

Entre le 01/ 11/2019 et le 01/05/2020

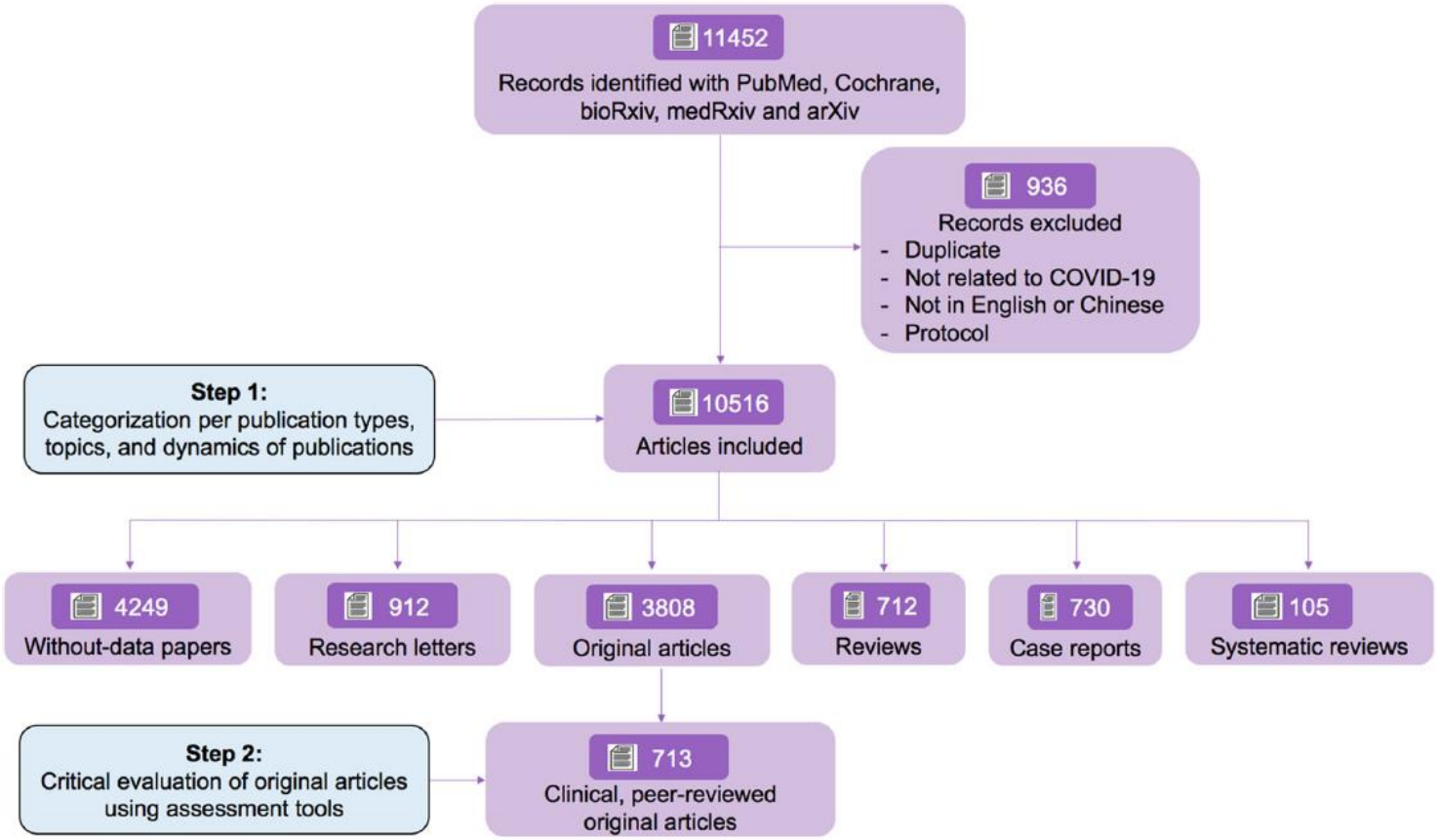
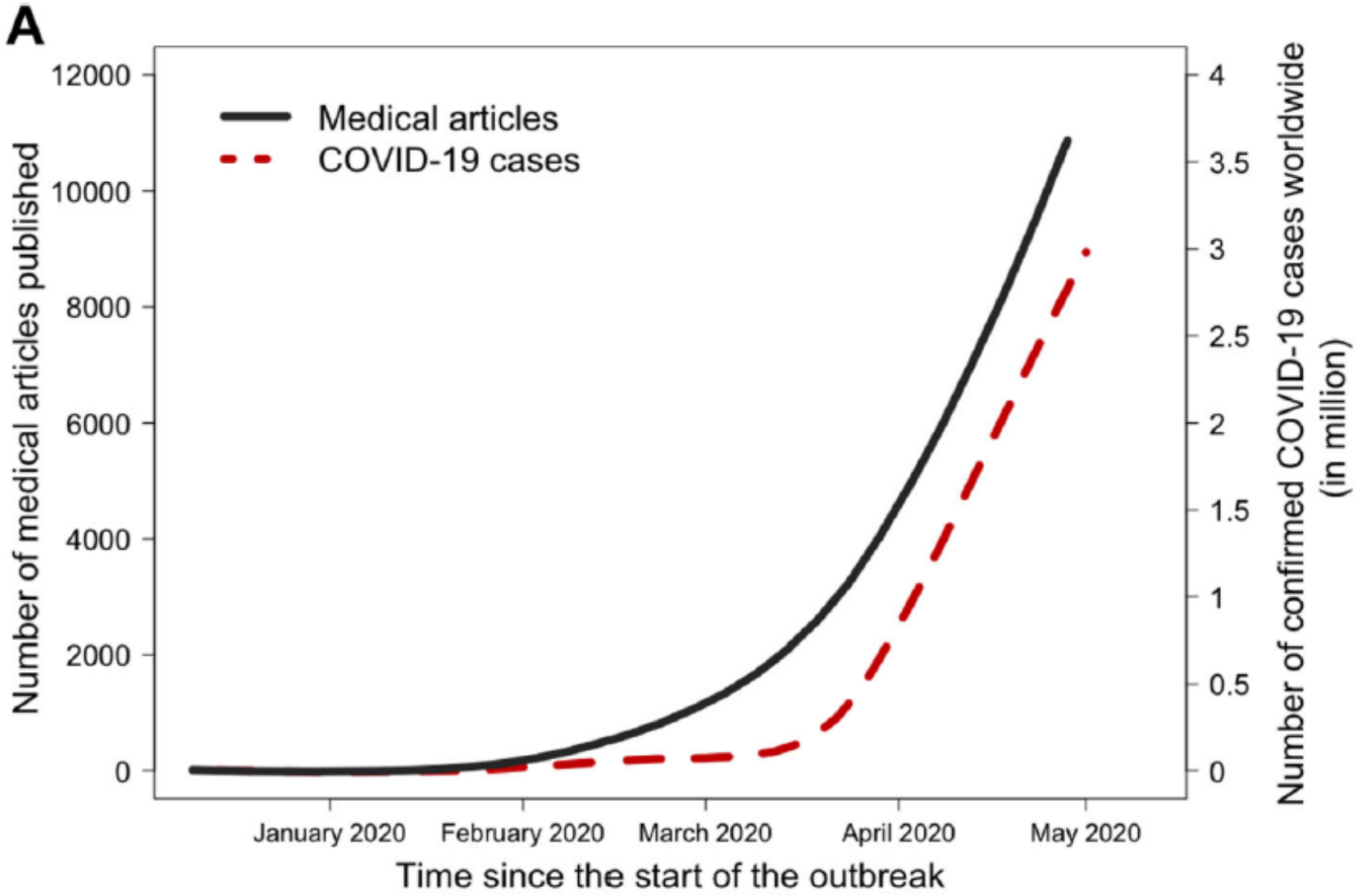
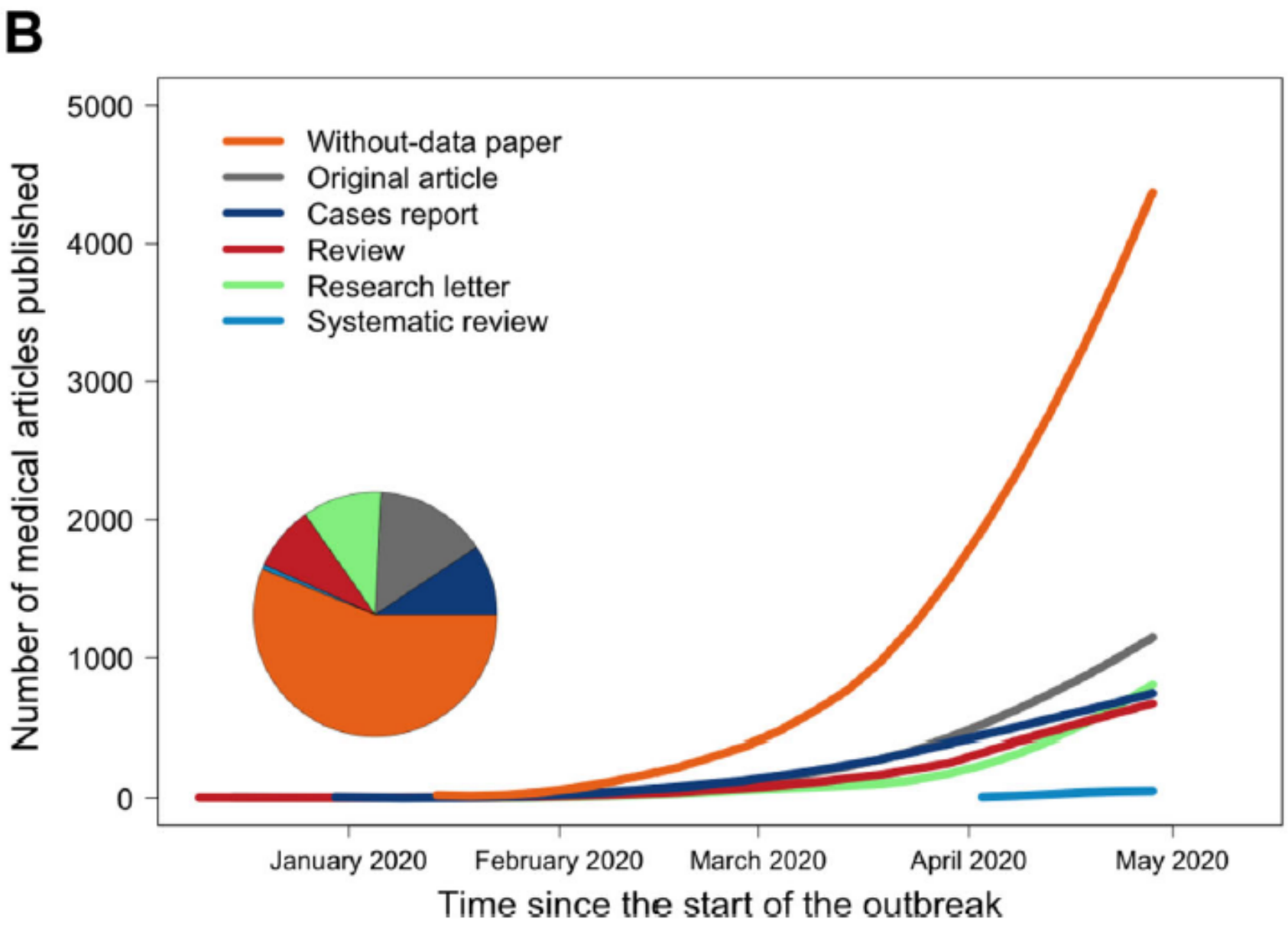
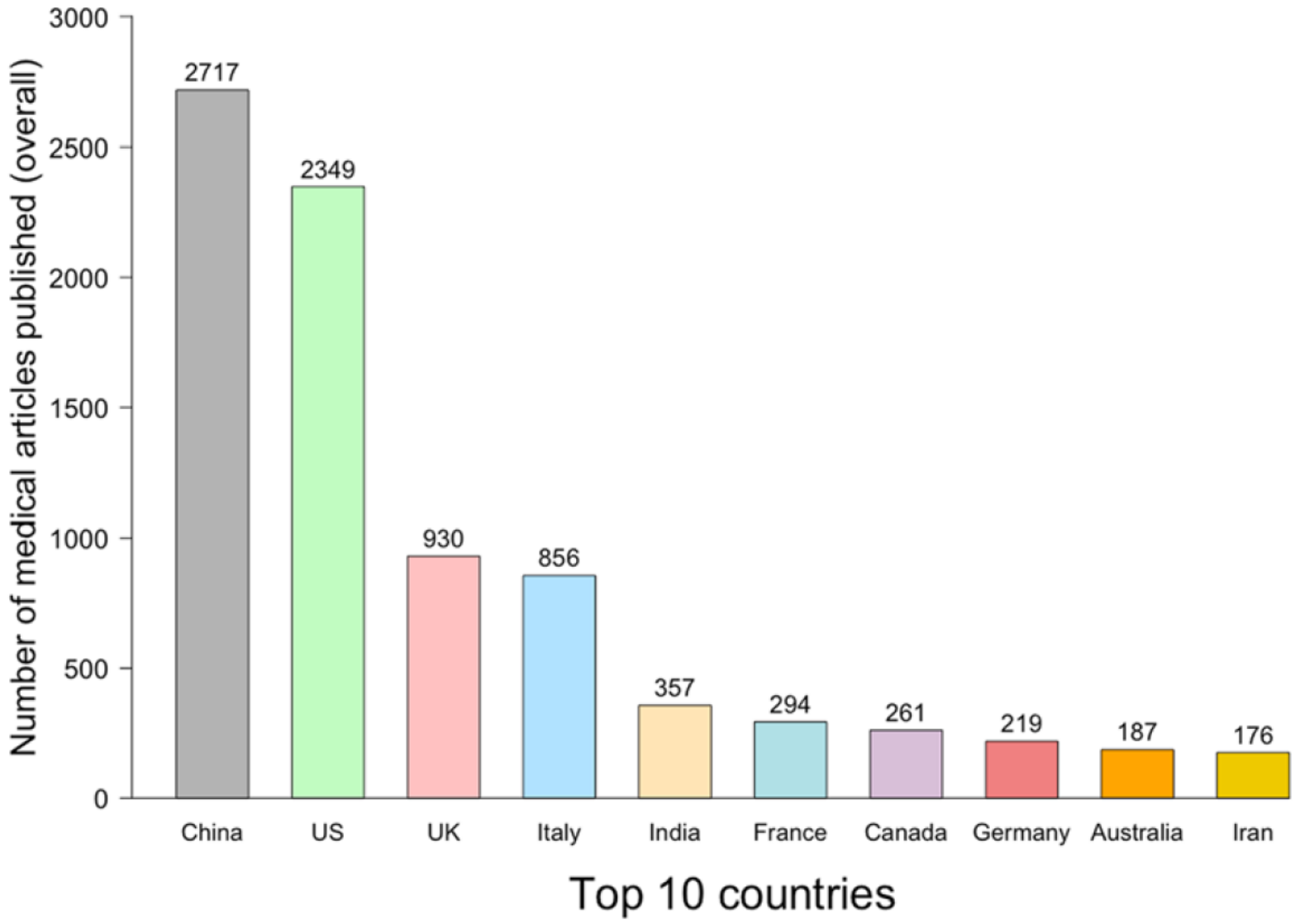


Fig. 1 Study flowchart. Flowchart based on preferred reporting for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) guidelines (supplementary method 1), depicting the review process and the inclusion/exclusion criteria. Pubmed and Cochrane COVID-19 register study were used for identifying peer-reviewed articles, and bioRxiv, medRxiv and arXiv were used for identifying preprints


A
Medical articles
COVID-19 cases
Number of medical articles published
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Number of confirmed COVID-19 cases worldwide (in million)
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
January 2020
February 2020
March 2020
April 2020
May 2020
Time since the start of the outbreak


B
Number of medical articles published
5000
4000
3000
2000
1000
0
Without-data paper
Original article
Cases report
Review
Research letter
Systematic review
January 2020
February 2020
March 2020
April 2020
May 2020
Time since the start of the outbreak


Number of medical articles published (overall)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
2717
2349
930
856
357
294
261
219
187
176
China
US
UK
Italy
India
France
Canada
Germany
Australia
Iran
Top 10 countries

Beaucoup de mauvaise qualité !

Table 1 Basic characteristics of COVID-19-related, peer-reviewed original articles

Type of original article studies involving patients	Number of studies (%)	Number of patients Median (IQR)	Number of studies at risk of bias (%)			Patient consent			
			Low	Intermediate	High	Written informed consent N (%)	Oral consent N (%)	Open data N (%)	No consent N (%)
Case-control	68 (9.5)	108 (62–211)	11 (16.2)	25 (36.7)	32 (47.1)	22 (32.4)	2 (2.9)	2 (2.9)	42 (61.8)
Cohort	50 (7.0)	110 (54–327)	7 (14.0)	20 (40.0)	23 (46.0)	15 (30.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	30 (60.0)
Cross-sectional	306 (42.9)	217 (80–730)	10 (3.3)	43 (14.0)	253 (82.7)	89 (29.1)	18 (5.9)	75 (24.5)	112 (40.5)
Case series	129 (18.1)	18 (9–53)	9 (6.9)	26 (20.2)	94 (72.9)	24 (18.6)	15 (11.6)	3 (2.3)	87 (67.4)
Diagnostic	37 (5.2)	84 (49–215)	0 (0)	0 (0)	37 (100.0)	3 (8.1)	0 (0)	0 (0)	34 (91.9)
Prognostic	8 (1.1)	143 (66–217)	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100.0)
Simulation	185 (25.9)	1428 (14–40,696)	16 (8.6)	47 (25.4)	122 (66.0)	3 (1.6)	1 (0.5)	131 (70.8)	50 (27.0)
Non-randomized trial	8 (1.1)	35 (29–58)	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (75.0)	4 (50.0)	0 (0)	0 (0)	4 (50.0)
Randomized controlled trial	4 (0.6)	56 (29–111)	0 (0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0)	0 (0)	2 (50.0)

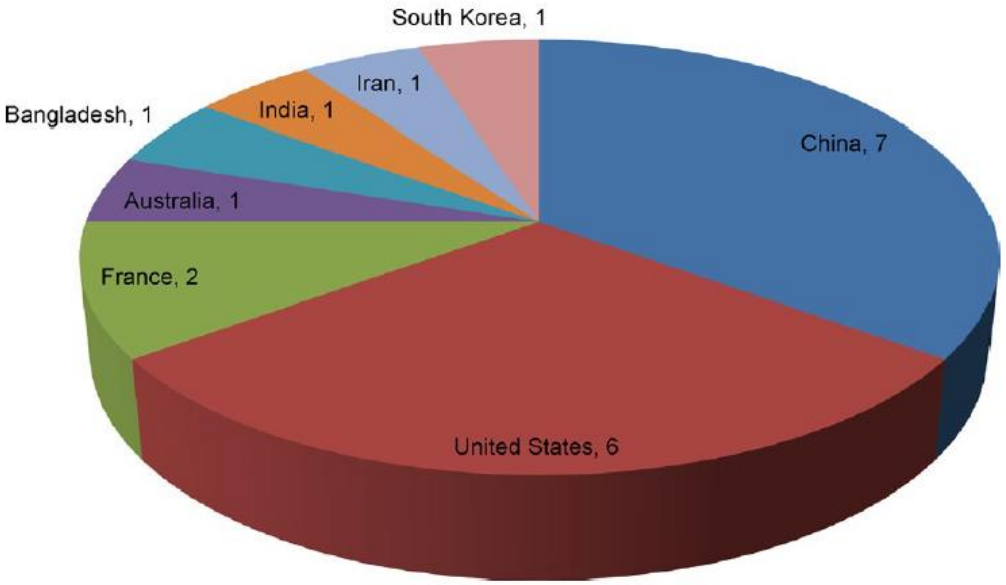
This table displays the basic characteristics of the 713 clinical, peer-reviewed, COVID-19-related, original articles we critically appraised based on several risk of bias tools, according to the type of studies. Eighty-two studies were assessed using two tools, to better reflect their design. Shown are the number of studies, the median number of patients, the overall risk of bias after quality assessment, and how patient consent was addressed by authors

Conclusion

Depuis le début de la pandémie COVID-19, la plupart des recherches sont composées de publications sans données originales. Les articles originaux avec des données évalués par des pairs ont montré un risque élevé de biais et inclus un nombre limité de patients. Ensemble, ces résultats soulignent le besoin urgent de trouver un équilibre entre la vitesse et la qualité de la recherche, et d'examiner avec prudence les informations médicales et l'applicabilité clinique dans un contexte pandémique pressant.

La porte ouverte au manque d'intégrité scientifique (recherche au 18 juin 2020)

Fig. 1 Number of retracted/withdrawn COVID-19 articles from different countries



26 articles, 19 analysés

The database of retraction watch was searched on June 18, 2020, using "COVID-19", "coronavirus disease 2019", "coronavirus 2019", "SARS-COV-2", and "2019-nCov" as keywords. Additionally, the special webpage in retraction watch was analyzed for retracted or withdrawn articles (Marcus 2020). The search retrieved a total of 26 articles from the retraction watch database. Of these articles, two were temporarily retracted (Cai et al. 2020; Yin 2020), two received an expression of concern (Gautret et al. 2020; Wang et al. 2020a, b), and two have been currently corrected (Sriwijitalai and Wiwanitkit 2020; Tang et al. 2020). One was a withdrawn preprint as it was submitted to the preprint server without the full consent of all the authors. This preprint is now published in the Cell Host and Microbes journal (Chen et al. 2020). Moreover, a reliable access was not obtained to one

Table 1 Reasons for retraction/withdrawal of COVID-19 articles

Reason for retraction or withdrawal	Number of cases
Concerns, issues, or errors in results and/or conclusions	8
Concerns, issues, or errors in data	7
Duplication due to error of the journal/publisher	2
Duplication due to report of the case by another team	1
Error in analysis	1
Copyright claims	1
Ethical violation by the author	1
Lack of approval from a third party	1
Concerns/issues about third party involvement	1
Investigation by a third party	1
Concerns/issues about authorship (dishonest presentation)	1
Not mentioned	2

Nombre d’articles rétractés par les auteurs

106 d’après Retraction Watch :

https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/

Fraudes aux données

ARTICLE IN PRESS
JID: ANTAGE [m5G;June 30, 2020;0:48]
International Journal of Antimicrobial Agents xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial ☆

Philippe Gautret[a,b,$], Jean-Christophe Lagier[a,c,$], Philippe Parola[a,b], Van Thuan Hoang[a,b,d], Line Meddeb[a], Morgane Mailhe[a], Barbara Doudier[a], Johan Courjon[e,f,g], Valérie Giordanengo[h], Vera Esteves Vieira[a], Hervé Tissot Dupont[a,c], Stéphane Honoré[i,j], Philippe Colson[a,c], Eric Chabrière[a,c], Bernard La Scola[a,c], Jean-Marc Rolain[a,c], Philippe Brouqui[a,c], Didier Raoult[a,c,*]

[a] IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France
[b] Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, Marseille, France
[c] Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, Marseille, France
[d] Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, Thai Binh, Viet Nam
[e] Infectiologie, Hôpital de l'Archet, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France
[f] Université Côte d'Azur, Nice, France
[g] U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, C3M, Virulence Microbienne et Signalisation Inflammatoire, INSERM, Nice, France
[h] Department of Virology, Biological and Pathological Center, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 06200 Nice, France
[i] Service Pharmacie, Hôpital Timone, AP-HM, Marseille, France
[j] Laboratoire de Pharmacie Clinique, Aix Marseille Université, Marseille, France

Étude interventionnelle à bras unique conduite début mars 2020

- Les cas ont reçu 600 mg d'hydroxychloroquine par jour.
- Leur charge virale dans des écouvillons nasopharyngés a été testée quotidiennement en milieu hospitalier.
- En fonction de leur présentation clinique, l'azithromycine a été ajoutée au traitement.
- Les patients non traités d'un autre centre et les cas refusant le protocole ont été inclus comme témoins négatifs.
- La présence et l'absence de virus au jour 6 après l'inclusion ont été considérées comme le critère de jugement principal.

Table 1
Characteristics of the study population.

	Age (years)			Male gender		Clinical status				Time between onset of symptoms and inclusion (days)		
	Mean ± SD	t	p-value	n (%)	p-value	Asymptomatic	URTI	LRTI	p-value	Mean ± SD	t	p-value
Hydroxychloroquine treated patients (N=20)	51.2 ± 18.7	-1.95	0.06	9 (45.0)	0.65	2 (10.0)	12 (60.0)	6 (30.0)	0.30	4.1 ± 2.6	-0.15	0.88
Control patients (N=16)	37.3 ± 24.0			6 (37.5)		4 (25.0)	10 (62.5)	2 (12.5)		3.9 ± 2.8		
All patients (36)	45.1 ± 22.0			15 (41.7)		6 (16.7)	22 (61.1)	8 (22.2)		4.0 ± 2.6		

URTI: upper tract respiratory infection, LRTI: lower tract respiratory infection

Table 2
Proportion of patients with virological cure (negative nasopharyngeal PCR) by day, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and in COVID-19 control patients.

	Day3 post inclusion			Day4 post inclusion			Day5 post inclusion			Day6 post inclusion		
	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value
Hydroxychloroquine treated patients (N=20)	10/20	50.0	0.005	12/20	60.0	0.04	13/20	65.0	0.006	14/20	70.0	0.001
Control patients (N=16)	1/16	6.3		4/16	25.0		3/16	18.8		2/16	12.5	

[a]control patients from centers other than Marseille did not undergo daily sampling, but were sampled every other day in most cases, they were considered positive for PCR when actually positive the day(s) before and the day(s) after the day(s) with missing data.

Proportion of patients with virological cure (negative nasopharyngeal PCR) by day, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.

	Day3 post inclusion			Day4 post inclusion			Day5 post inclusion			Day6 post inclusion		
	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value
Control patients	1/16	6.3	0.002	4/16	25.0	0.05	3/16	18.8	0.002	2/16	12.5	<0.001
Hydroxychloroquine treatment only	5/14	35.7		7/14	50.0		7/14	50.0		8/14	57.1	
Hydroxychloroquine and azithromycin combined treatment	5/6	83.3		5/6	83.3		6/6	100		6/6	100	

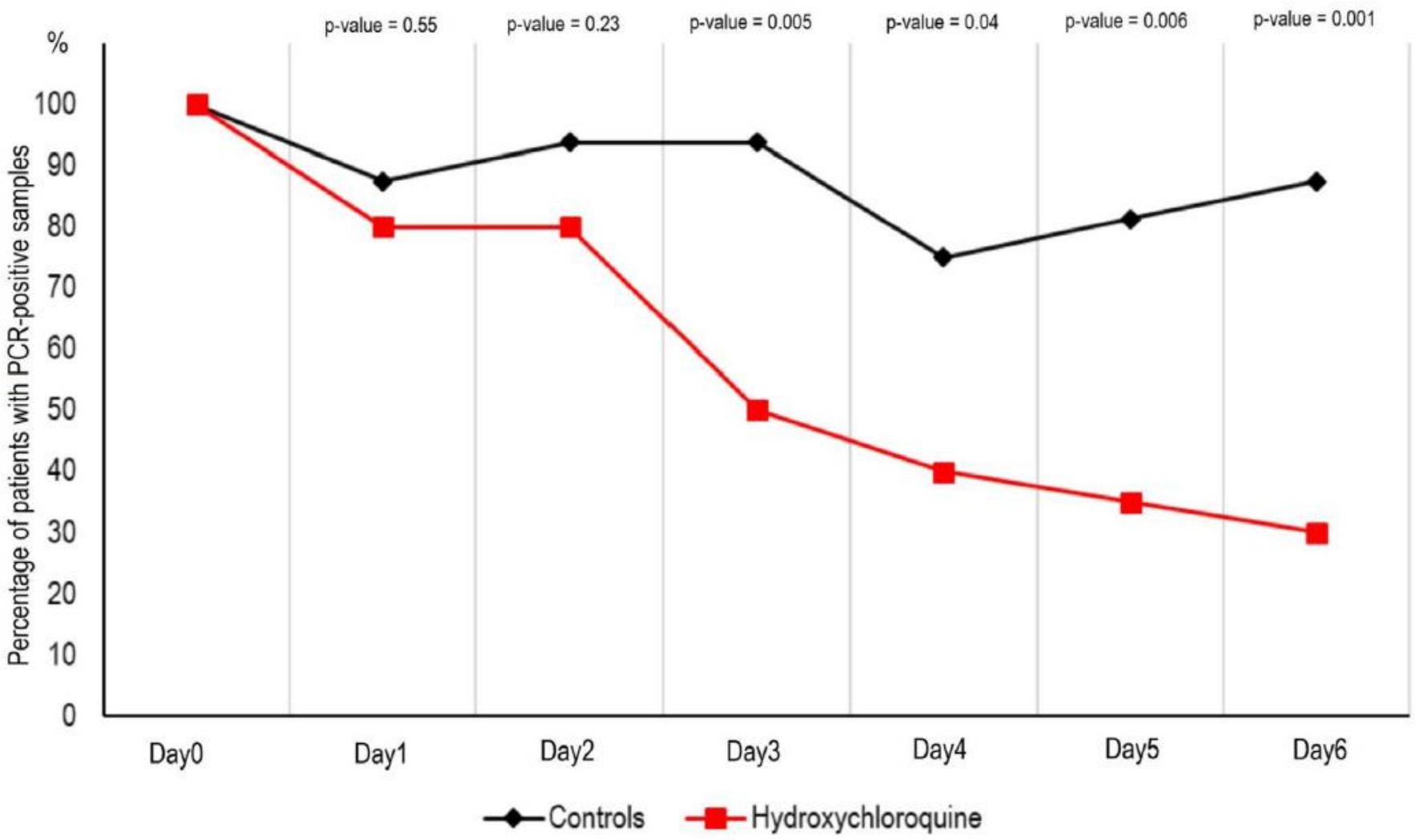


Fig. 1. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and in COVID-19 control patients.

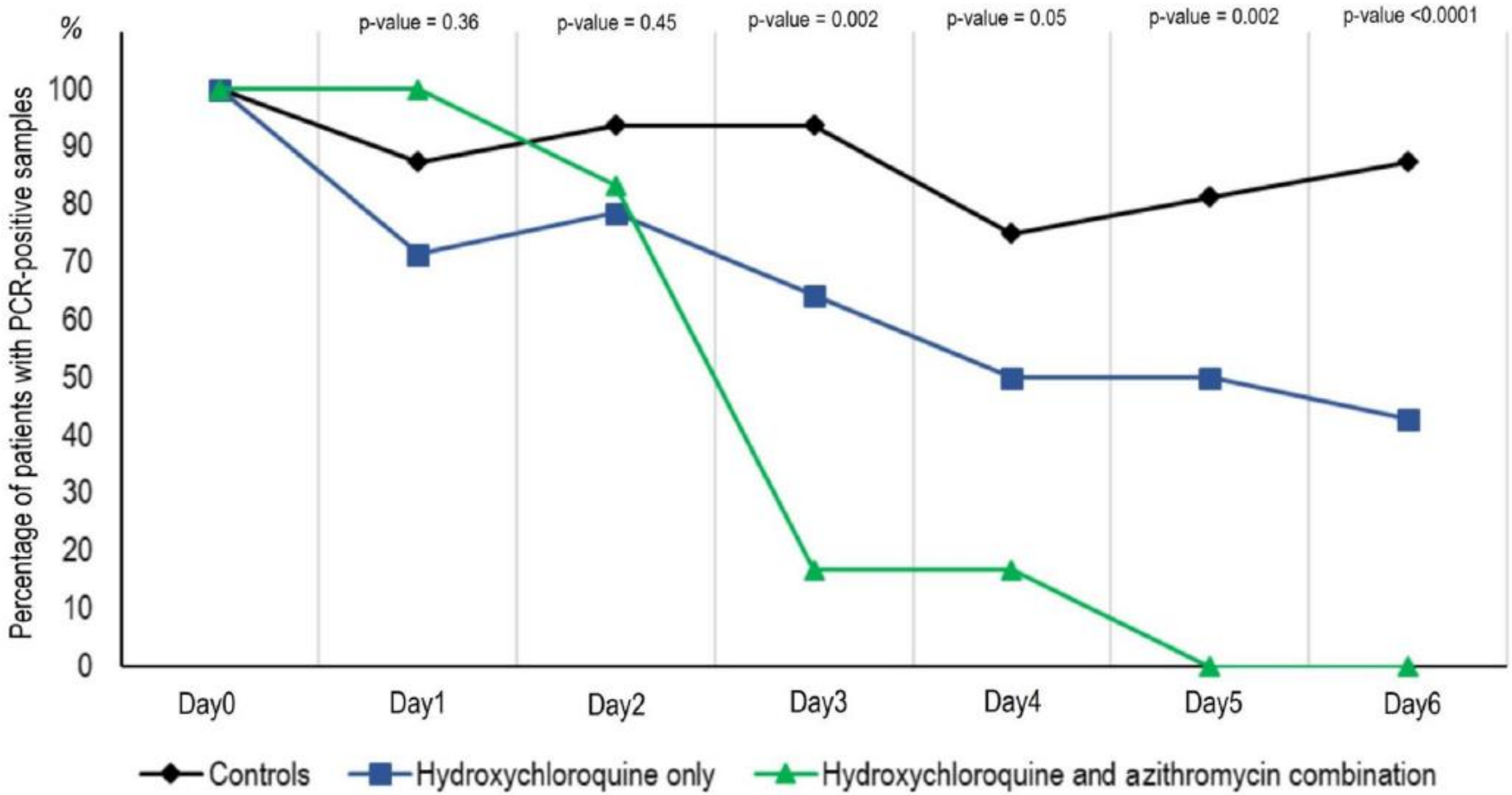


Fig. 2. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.

Conclusion: Despite its small sample size, our survey shows that hydroxychloroquine treatment is significantly associated with viral load reduction/disappearance in COVID-19 patients and its effect is reinforced by azithromycin.

© 2020 Published by Elsevier B.V.

Cette étude, par une campagne médiatique bien menée, a entraîné l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans de nombreux pays hors AMM (autorisation de mise sur le marché), médicament disponible en pharmacie pour le traitement de maladies auto-immunes.

ARTICLE IN PRESS
JID: ANTAGE [m5G;July 18, 2020;12:48]
International Journal of Antimicrobial Agents xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Review of: "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial Gautret et al 2010, DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Frits R. Rosendaal

Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

ARTICLE INFO

Article history:
Available online xxx

1) le groupe traité et le groupe témoin proviennent de différents centres ; les informations fournies sur les caractéristiques des deux groupes sont minimales, et malgré cela, des différences importantes sont évidentes pour les trois variables présentées (âge, sexe, présence de symptômes) ; les auteurs ont effectué des tests statistiques sur ces caractéristiques de base, ce qui est inapproprié ; dans le texte, ils soulignent l'absence de différences statistiquement significatives entre les groupes, concluant que l'absence de signification statistique prouve leur égalité, ce qui montre un manque de compréhension des statistiques de base

2) il est rapporté que 42 patients répondaient aux critères d'éligibilité, dont 16 dans le groupe témoin et 26 dans le groupe traité ; sur ces 26, six ont été exclus (et incorrectement étiquetés comme perdus de vue) : trois ont été transférés à l'USI, un est décédé et deux ont arrêté le traitement ou sont sortis ; donc 4/26 patients traités se sont détériorés contre 0/16 patients témoins, ce qui souligne que les groupes étaient différents ; exclure des analyses les patients qui se sont détériorés introduit un biais de sélection sévère, car il exclut sélectivement les mauvais cas

3) l'évolution clinique et les effets secondaires font partie de l'objectif de l'étude mais les auteurs indiquent qu'ils ne les présenteront que dans une publication ultérieure, alors que c'était tout-à-fait publiable dans le même article, empêchant de tirer toute recommandation pratique, celle-ci imposant pour une aussi petite étude trois conditions non remplies ici : le pronostic de la maladie sans traitement doit être bien établi et très médiocre, un effet sur les résultats cliniques doit être démontré sans équivoque et les effets indésirables du traitement doivent également être présentés

4) le choix de la charge virale dans les écouvillons nasopharyngés, ainsi que l'exactitude de sa mesure, n'est pas un critère d'évaluation clinique pertinent pour un objectif principal

5) un argument a contrario qui pourrait être avancé est que le groupe témoin était plus jeune et donc en meilleure santé que le groupe cas, et que même si les groupes sont différents, il est remarquable que le groupe plus âgé, traité, fasse mieux, ce qui n'est pas correct car les jeunes qui doivent être hospitalisés peuvent avoir un profil de risque particulier qui les différencie des personnes âgées, que ce soit par la présence virale nasopharyngée ou les symptômes cliniques

;

6) dans le protocole enregistré dans le registre des essais cliniques de l'UE, le critère d'évaluation principal est décrit comme les résultats de la détection du virus SRAS-COV2 aux jours 1, 4, 7 et 14 ; dans le manuscrit, les résultats sont présentés pour les jours 3, 4, 5 et 6 : c'est incohérent et au jour 4, seul jour qui est cohérent avec le protocole, l'absence de virus est signalée chez 12/20 patients traités (12/24 si on ajoute les quatre patients qui se sont détériorés) contre 4/16 du groupe témoin, ce qui n'est pas statistiquement significatif même si la réalisation d'un tel test dans une telle étude est très discutable ; les auteurs semblent avoir choisi un moment opportun pour présenter les données, en violation du protocole

7) aucune tentative n'a été faite pour effectuer des ajustements, réaliser des analyses de sensibilité ou tenir compte des données manquantes, de sorte que le niveau de sophistication ne dépasse pas les pourcentages bruts, un test exact de Fisher et un test t de Student

8) dans le matériel supplémentaire sur le site web de la revue, il est indiqué que plusieurs patients étaient asymptomatiques, quatre dans le groupe témoin et deux dans le groupe traité ; le manuscrit décrit l'étude comme conduite chez des patients hospitalisés ; les auteurs auraient-ils admis des patients asymptomatiques ?

9) pour l'azithromycine, il semble que tous les patients l'ayant reçu l'aient commencée à l'admission ; il est plus probable que, au moins chez certains patients, ce traitement ait été ajouté quelque part lors de leur évolution clinique

10) dans le matériel supplémentaire, de nombreuses données manquent, dont la date d'apparition de la maladie, mais surtout la présence de virus dans les écouvillons nasopharyngés qui est le principal critère de jugement : pour les 16 contrôles, il devait y avoir 96 écouvillons sur 6 jours, mais le test n'a pas été réalisé dans 43 d'entre eux et, au jour 6, sur lequel se concentre le rapport, des prélèvements n'ont pas été effectués chez cinq des 16 témoins et un des patients traités, le test ayant été considéré comme positif s'il l'était le jour précédent ; il y a donc des problèmes de données manquantes à différents niveaux (pour deux patients témoins, le test n'a pas été effectué à l'admission, donc ces deux cas n'auraient pas dû être inclus).

on a affaire à un manuscrit non informatif présentant de graves lacunes méthodologiques

- critiques 1 et 7 : utilisation incorrecte des tests statistiques
- critique 2 : omission ou sélection de résultats
- critiques 2, 8 et 9 : embellissement de données
- critique 3: émiettement des publications
- critiques 6 et 10 : violation du protocole initial sans justification et d'utilisation sélective de données.
- de plus, le protocole, s'il a été enregistré dans le registre européen Eudract, ne semble pas avoir obtenu l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche ad hoc

médecine/sciences 2020 ; 36 : 521-3

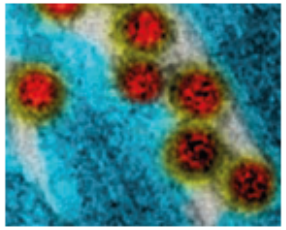
Covid-19 : protocoles de soins ou protocoles de recherche ?

Philippe Amiel[1,2], Hervé Chneiweiss[3,4], Christine Dosquet[1]

Une étude sur 80 sujets, visant à prouver l'efficacité de l'association hydroxychloroquine-azithromycine dans le traitement du Covid-19, a été publiée par une équipe de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infections [1].

Cette recherche a été approuvée, dit l'article, par un comité d'éthique de l'IHU Méditerranée Infections, dont on ne trouve nulle trace sur le site Internet de l'établissement. En tout état de cause, la question qui se pose est de savoir si le recours à un tel comité est approprié ou non pour conduire une telle étude : le protocole présenté par les auteurs est-il un protocole de soins – auquel cas l'avis d'un comité d'éthique local, qui n'est d'ailleurs pas obligatoire, est suffisant – ou un protocole de recherche, auquel cas il aurait dû, comme le prévoit l'article L 1121-4 du code de la santé publique (CSP), être soumis pour autorisation à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), d'une part, et à un comité de protection des personnes (CPP) institué par la loi, d'autre part, pour que celui-ci examine le projet et rende un avis sans lequel l'ANSM ne peut autoriser la recherche [2] ?

La loi prévoit en effet un encadrement différent selon qu'un même geste médical est réalisé exclusivement



indispensable, au regard des données acquises de la science », le recours à cette prescription. Il est certain que le caractère évolutif des « données acquises de la science » (ou des « connaissances médicales avérées » de l'article L 1110-5 du CSP) ouvre la voie à des discussions, voire à des contestations, selon la date prise pour

[1]CEEI (Comité d'évaluation éthique de l'Inserm/IRB), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, France.
[2]UMR 1123 ECEVE Inserm, Université de Paris, 10, avenue de Verdun 75010 Paris, France.
[3]Comité d'éthique de l'Inserm (CEI), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, France.
[4]Neuroscience Paris Seine – IBPS, Équipe Plasticité gliale et tumeurs cérébrales, UMR8246 CNRS, U1130 Inserm, Sorbonne Université, Campus Pierre et Marie Curie, 7, quai Saint Bernard, 75005 Paris, France.
philippe.amiel@inserm.fr
herve.chneiweiss@inserm.fr
christine.dosquet@inserm.fr

Une démarche problématique sur les plans juridique et éthique

Comme on l'a dit plus haut, les médecins qui prescrivent l'association hydroxychloroquine-azithromycine dans le traitement du Covid-19 ne sont pas critiquables de ce fait. C'est le cadre de la prescription – un cadre de recherche – qui pose problème. D'un point de vue juridique, l'essai de l'équipe de l'IHU Méditerranée Infections n'a pas été autorisé comme il aurait dû l'être par les autorités compétentes. D'un point de vue éthique – ou, plus justement, déontologique – la difficulté est indubitable quand on considère la déclaration d'Helsinki dont se réclament les auteurs de l'étude. La Déclaration indique sans ambiguïté dans son article 10 que « Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux ».
Un consensus fort à l'échelle mondiale s'est établi depuis des décennies sur le principe que la recherche médicale ne saurait se faire sans considération pour les « normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits », pour reprendre, là encore, les mots de la déclaration d'Helsinki (art. 7).

Déclaration de Singapour

2. Respect des règles: les chercheurs doivent se tenir informés des textes législatifs et réglementaires et les respecter

3. Méthodologie: Les chercheurs doivent utiliser des méthodes appropriées, baser leurs conclusions sur une analyse critique de leurs résultats et les communiquer objectivement et manière complète.

L'affaire n'est pas finie …

International Journal of Antimicrobial Agents 57 (2021) 106242

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Letter to the Editor

Clinical efficacy and safety profile of hydroxychloroquine and azithromycin against COVID-19

We agree with colleagues that clinical outcomes are also key elements to consider when assessing the effect of hydroxychloroquine-azythromycin (HCQ-AZ) combination [1]. To this end, we reanalyzed our data on all patients enrolled in our study (n=42) and, in addition to viral clearance over time, we analyzed clinical outcomes, including the need for oxygen therapy, transfer to intensive care unit (ICU), death and length of stay at hospital. Requirement for oxygen therapy, transfer to ICU and death did not significantly differ between groups. Length of stay at hospital and viral persistence were significantly shorter in the treated patients group, compared to the control group. Length of stay was calculated in 38 of 42 patients because two patients died, one was discharged against medical advice and information was missing for one patient (Table 1).

We agree that the HCQ-AZ combination may potentially lead to drug-drug interactions. We paid a rigorous attention to avoiding this combination in patients with cardiac diseases, abnormal EKG, dyskalemia or the routine use of other interacting medications. The systematic pre-therapy workup included serum electrolyte analysis, and an electrocardiogram with corrected QT measurement (Bazett's formula). Close serum electrolyte analysis monitoring was performed in patients with low serum potassium levels at baseline. An electrocardiogram was routinely performed 48 hours after the start of treatment. Treatment with HCQ was discontinued when the corrected QT interval (QTc, Bazett's formula) was>500ms, and the risk-benefit ratio of HCQ+AZ treatment was estimated by the infectious disease specialist and agreed with the cardiologist to be between 460 and 500ms. No cases of torsade de pointe or sudden death were observed. Since this paper was published, we have treated a total of 3,119 patients with HCQ-AZ for at least three days. QTc prolongation (>60 ms) was observed in 25 patients (0.67%), resulting in discontinuation of treatment in 12 cases, including three cases with QTc> 500 ms. No cases of torsade de pointe or sudden death were observed, including in the 9.5% patients over 65 years of age [2]. Finally, we totally agree with colleagues to pay attention to magnesium levels, with supplementation, if needed, to prevent life-threatening arrhythmias.

Declaration of competing interest

The authors declare no competing interests.

Funding

No funding sources.

Ethical approval

Not applicable.

References

[1] Wambier CG . Focus on clinical outcomes of "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trail". Int J Antimicrob Agents 2020;57(1):106175.

[2] Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;36:101791.

Philippe Gautret
IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France
Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, Marseille, France

Jean-Christophe Lagier
IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France
Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, Marseille, France

Stéphane Honoré
Service Pharmacie, Hôpital Timone, AP-HM, Marseille, France
Laboratoire de Pharmacie Clinique, Aix Marseille Université, Marseille, France

Van Thuan Hoang
IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France
Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, Marseille, France
Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, Thai Binh, Vietnam

Didier Raoult*
IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France
Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, Marseille, France

*Corresponding author:
E-mail address: Didier.raoult@gmail.com (D. Raoult)

Table 1
Characteristics of studied populations.

	Total (N = 42)		Control patients (standard care) (N = 18)		Hydroxychloroquine treatment only (N = 16)		Hydroxychloroquine and azithromycin combined treatment (N = 8)		p-value*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Clinical outcomes									
Oxygen therapy	8	19,0	2	11,1	2	12,5	4	50,0	0,07
Transfer to intensive care unit	5	11,9	1	5,6	2	12,5	2	25,0	0,31
Death	2	4,8	0	0	1	6,2	1	12,5	0,32
Length of stay in hospital (N = 38)									
Mean ± SD	9,8 ± 7,3		12,1 ± 9,6		8,6 ± 5,2		7,1 ± 3,2		0,04**
Min - max	2 - 47		6 - 47		2 - 24		4 - 14		
Negativity of virus by RT-PCR									
Day3 (n = 41)	12	29,3	2	11,1	5	31,2	5	71,4	0,01
Day4 (n = 40)	17	42,5	5	27,8	7	43,8	5	83,3	0,07
Day5 (n = 40)	17	42,5	4	22,2	7	43,8	6	100	0,003
Day6 (n = 40)	17	42,5	3	16,7	8	50,0	6	100	0,001
Day7 (n = 36)	17	47,2	4	28,6	7	46,7	6	85,7	0,051
Non contagion at Day7	15	35,7	3	16,7	7	43,8	5	62,5	0,07

* one-sided Fisher's exact test
** Kruskal-Wallis test

les revues prédatrices s'en mêlent ….

Arch Microbiol Immunology 2021; 5 (1): 154-175 *10.26502/ami.93650055*

Original Article

Revisiting a Meta-analysis Shows that Hydroxychloroquine with Azithromycin may be Efficient in Covid-19 patients

Valère Lounnas[1], Alexis Lacout[2*], Xavier Azalbert[3], Christian Perronne[4]

[1]EMBL Heidelberg alumni, Meyerhofstraße 1, 69117, Heidelberg, Germany

[2]Centre de diagnostic ELSAN, Centre médico –chirurgical, Aurillac, France

[3]Toulouse School of Economics, 1988 Econometrics, France

[4]Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, University of Versailles Saint Quentin – Paris Saclay, University Hospital Raymond Poincaré, Garches, France

Results: Meta-analyses performed on the 11 studies we deem critically unbiased show a mortality reduction of 55% for HCQ and 66% for HCQ plus AZI.

For both treatments, our meta-analysis indicates a significant efficacy in reducing mortality in hospitalized Covid-19 patients.

Déclaration de Singapour

8. Evaluation par les pairs: Les chercheurs doivent évaluer les travaux et projets qui leur sont soumis, dans des délais limités, de façon équitable et rigoureuse et respecter la confidentialité.

Plagiat et autoplagiat (duplication)

- Le plagiat consiste à s'attribuer tout ou partie d'un article d'autres auteurs sans le mentionner que ce soit au niveau des données, du texte ou des idées.
- C'est une pratique très courante, favorisée par le « copier-coller » pour parler un langage contemporain.
- L'autoplagiat (ou duplication) consiste à publier le même travail dans différents journaux (sans le mentionner)

Suspicion de plagiat

Diabetes Technology and Therapeutics
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/dia.2020.0184

Title

RETRACTED: No deleterious effect of lockdown due to COVID-19 pandemic on glycaemic control, measured by glucose monitoring, in adults with type 1 diabetes

Running title: Impact of lockdown on glycaemic control in type 1 diabetes

Author

Pilar Isabel Beato-Víbora

Endocrinology and Nutrition Department. Badajoz University Hospital. Badajoz. Spain

Corresponding author

Beato-Víbora Pilar I.

email address: pilar.beato@salud-juntaex.es

The Editor of Diabetes Technology & Therapeutics is officially retracting the article entitled, “No Deleterious Effect of Lockdown Due to COVID-19 Pandemic on Glycaemic Control, Measured by Glucose Monitoring, in Adults with Type 1 Diabetes,” by Beato-Vibora PI. Diabetes Technol Ther 2020; epub DOI: 10.1089/dia.2020.0184.

After the Instant Online publication of the article, the journal editor received correspondence indicating that some portions of the paper may have been plagiarized. An internal investigation was launched into the accusation, and though the charge of plagiarism was not found to be compelling, it was discovered that the author's Institutional Review Board approval statements for the paper were secured after submission and publication of the article, and only after the publisher requested said documentation. The author explained that IRB approval was not secured due to her institution's closure because of the COVID-19 pandemic. Despite these unusual circumstances, it is a clear violation of proper and standard protocols for studies containing human subjects, and therefore the Journal officially retracts the paper.

Diabetes Technology & Therapeutics, its editors, and its publisher are committed to upholding the strictest standards of the scientific record and the community it serves and will not tolerate any improprieties or violations of proper scientific publishing conventions.

Plagiat

Korean Journal of Anesthesiology

Letter to the Editor

Korean J Anesthesiol 2020;73(4):359-360
https://doi.org/10.4097/kja.20227
pISSN 2005-6419 • eISSN 2005-7563

Noninvasive versus invasive ventilation: one modality cannot fit all during COVID-19 outbreak

Abhishek Singh

Department of Anesthesiology Pain Medicine and Critical Care, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Noninvasive ventilation (NIV) is considered as the first-line treatment for conditions, namely, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), acute cardiogenic pulmonary edema, acute respiratory failure in the immunocompromised and in weaning COPD patients off-invasive ventilation; however, its role as respiratory support in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS)

KJA
Korean Journal of Anesthesiology

Retraction: Noninvasive versus invasive ventilation: one modality cannot fit all during COVID-19 outbreak

Abhishek Singh

Department of Anesthesiology Pain Medicine and Critical Care, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Notice of Retraction

Korean J Anesthesiol 2020;73(5):468
https://doi.org/10.4097/kja.20227.r1
pISSN 2005-6419 • eISSN 2005-7563

Notice of Retraction: Abhishek Singh. Noninvasive versus invasive ventilation: one modality cannot fit all during COVID-19 outbreak. Korean J Anesthesiol. 2020;73(4):359-361

The following article from the *Korean Journal of Anesthesiology* (KJA), "Noninvasive versus invasive ventilation: one modality cannot fit all during COVID-19 outbreak" [1] published on August 2020 has been retracted from publication.

The authors violated the publication ethics by plagiarizing a paper (Online ahead of print; Non-invasive versus invasive ventilation in COVID-19: one size does not fit all!) published in *Anesthesia and Analgesia* [2]. The arrangement of titles and subtitles match, and there are clearly few changes or additions to the contents, or their expression in papers published in both the journals.

To the Editor

The application of noninvasive ventilation (NIV) in the management of acute respiratory distress syndrome (ARDS) continues to be controversial. As evidence increases in favor of NIV usage in this setting, the subpopulation of patients who might benefit NIV remains still elusive. As clinicians who daily encounter this dilemma, we would like to briefly critique the current approach in coronavirus disease 2019 (COVID-19) that appears to undermine the role of NIV by recommending a low threshold for intubation.[1]

Clinical Benefits of NIV

The Large observational study to UNderstand the Global impact of Severe Acute respiratory FailurE (LUNG SAFE) study, a large multicenter study,

---

R. Rahmanzade and R. Rahmanzadeh contributed equally and share first authorship.

Duplicat (autoplagiat)

Annals of Diagnostic Pathology 46 (2020) 151529

Contents lists available at ScienceDirect

Annals of Diagnostic Pathology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/anndiagpath

WITHDRAWN: A mechanistic analysis placental intravascular thrombus formation in COVID-19 patients

J. Justin Mulvey[a], Cynthia M. Magro[b], Lucy X. Ma[b], Gerard J. Nuovo[c,d], Rebecca N. Baergen[b]

[a] Department of Laboratory Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, United States of America
[b] Department of Pathology and Laboratory Medicine, Weill Cornell Medicine, United States of America
[c] The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, United States of America
[d] Discovery Life Sciences, Powell, OH, United States of America

The Publisher regrets that this article is an accidental duplication of an article that has already been published in Annals of Diagnostic Pathology, 46 (2020) 151530, http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151530. The duplicate article has therefore been withdrawn.

The full Elsevier Policy on Article Withdrawal can be found at https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/article-withdrawal

Annals of Diagnostic Pathology 46 (2020) 151530

Contents lists available at ScienceDirect

Annals of Diagnostic Pathology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/anndiagpath

Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients

J. Justin Mulvey[a], Cynthia M. Magro[b], Lucy X. Ma[b], Gerard J. Nuovo[c,d], Rebecca N. Baergen[b,*]

[a] Department of Laboratory Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, United States of America
[b] Department of Pathology and Laboratory Medicine, Weill Cornell Medicine, United States of America
[c] The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, United States of America
[d] Discovery Life Sciences, Powell, OH, United States of America

ABSTRACT

COVID-19, the disease caused by the novel Coronavirus, SARS-CoV-2, is increasingly being recognized as a systemic thrombotic and microvascular injury syndrome that may have its roots in complement activation. We had the opportunity to study the placental pathology of five full-term births to COVID-19 patients. All five exhibited histology indicative of fetal vascular malperfusion characterized by focal avascular villi and thrombi in larger fetal vessels. Vascular complement deposition in the placentas was not abnormal, and staining for viral RNA and viral spike protein was negative. While all cases resulted in healthy, term deliveries, these findings indicate the systemic nature of COVID-19 infection. The finding of vascular thrombosis without complement deposition may reflect the systemic nature of COVID-19's procoagulant effects unrelated to systemic complement activation.

Les fraudes aux auteurs

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel

Published Online
May 22, 2020
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6
See Online/Comment
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0

Summary

Background Hydroxychloroquine or chloroquine, often in combination with a second-generation macrolide, are being widely used for treatment of COVID-19, despite no conclusive evidence of their benefit. Although generally safe when used for approved indications such as autoimmune disease or malaria, the safety and benefit of these treatment regimens are poorly evaluated in COVID-19.

Methods We did a multinational registry analysis of the use of hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19. The registry comprised data from 671 hospitals in six continents. We included

Big data
Mégadonnées

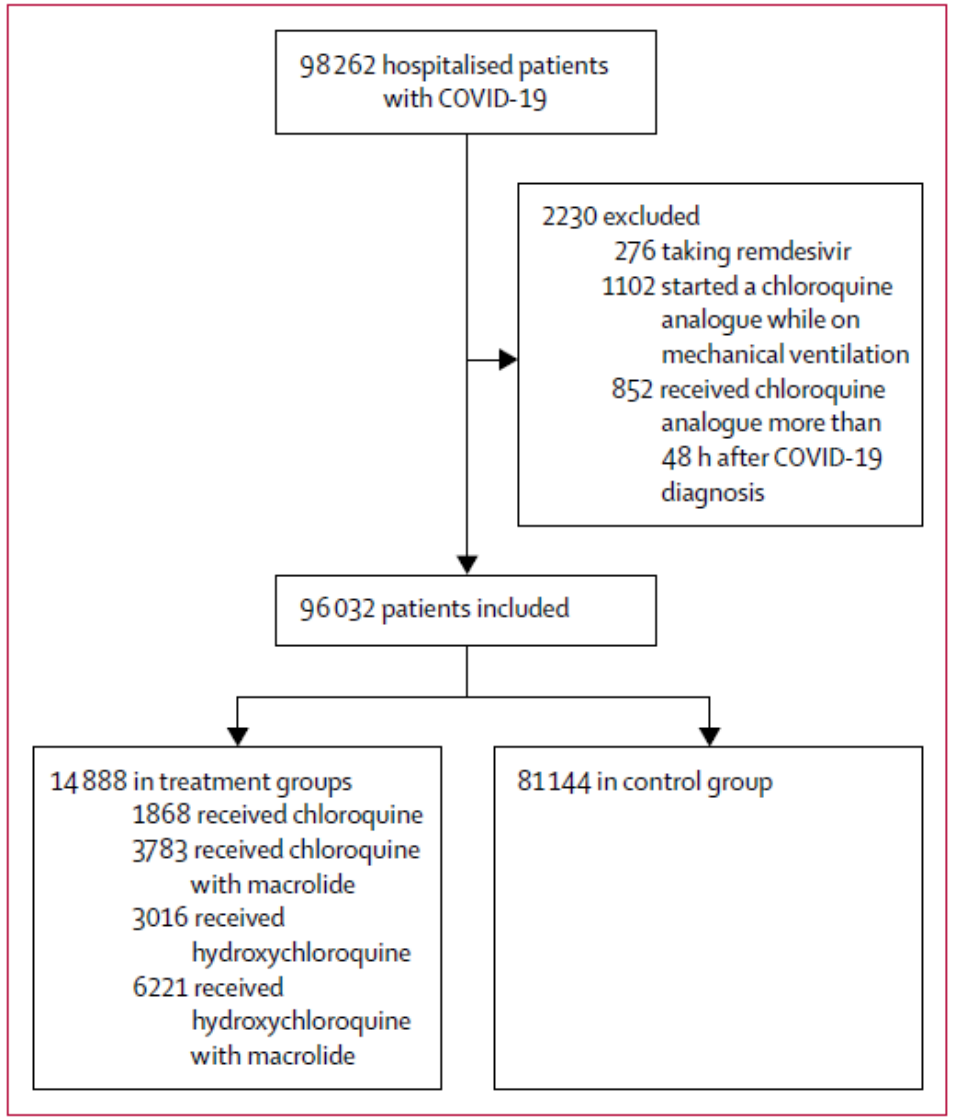


Figure 1: **Study profile**

	Control group (n=81144)	Chloroquine (n=1868)	Chloroquine with macrolide* (n=3783)	Hydroxychloroquine (n=3016)	Hydroxychloroquine with macrolide* (n=6221)
Age, years	53·6 (17·6)	55·1 (18·0)	54·9 (17·7)	55·1 (17·9)	55·2 (17·7)
BMI, kg/m²	27·4 (5·4)	27·8 (6·1)	28·2 (5·8)	28·4 (5·9)	28·5 (5·9)
Sex					
Female	37716 (46·5%)	845 (45·2%)	1718 (45·4%)	1388 (46·0%)	2759 (44·3%)
Male	43428 (53·5%)	1023 (54·8%)	2065 (54·6%)	1628 (54·0%)	3462 (55·7%)
Race or ethnicity					
White	54403 (67·1%)	1201 (64·3%)	2418 (63·9%)	2074 (68·8%)	4124 (66·3%)
Black	7519 (9·3%)	203 (10·9%)	369 (9·8%)	287 (9·5%)	676 (10·9%)
Hispanic	4943 (6·1%)	108 (5·8%)	273 (7·2%)	194 (6·4%)	460 (7·4%)
Asian	11504 (14·2%)	301 (16·1%)	603 (15·9%)	366 (12·1%)	745 (12·0%)
Native American	922 (1·1%)	19 (1·0%)	37 (1·0%)	33 (1·1%)	68 (1·1%)
Other	1853 (2·3%)	36 (1·9%)	83 (2·2%)	62 (2·1%)	148 (2·4%)

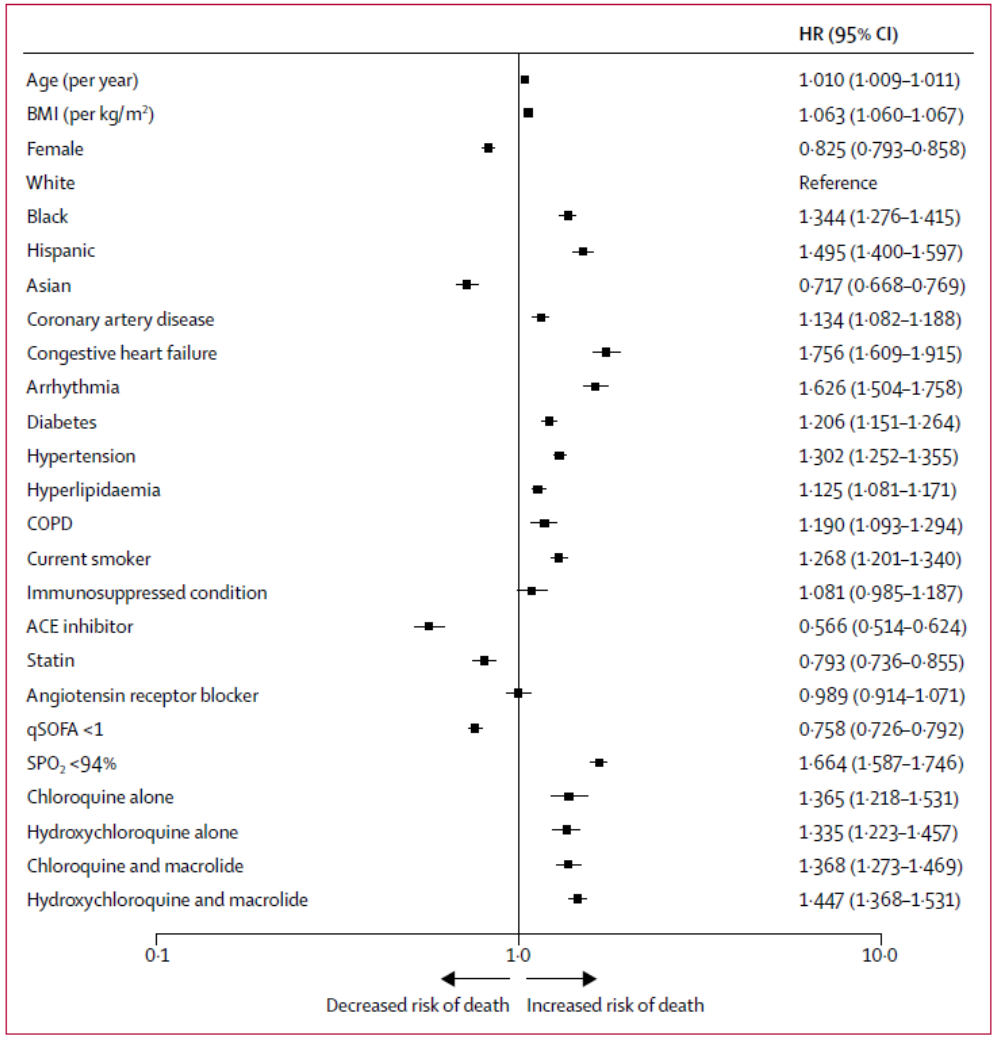


Figure 2: **Independent predictors of in-hospital mortality**

Interpretation We were unable to confirm a benefit of hydroxychloroquine or chloroquine, when used alone or with a macrolide, on in-hospital outcomes for COVID-19. Each of these drug regimens was associated with decreased in-hospital survival and an increased frequency of ventricular arrhythmias when used for treatment of COVID-19.

Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of **"Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis". Lancet. 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. PMID: 32450107**

and to Richard Horton (editor of The Lancet).

Concerns regarding the statistical analysis and data integrity

The retrospective, observational study of 96,032 hospitalized COVID-19 patients from six continents reported substantially increased mortality (~30% excess deaths) and occurrence of cardiac arrhythmias associated with the use of the 4-aminoquinoline drugs hydroxychloroquine and chloroquine. These results have had a considerable impact on public health practice and research.

The WHO has paused recruitment to the hydroxychloroquine arm in their SOLIDARITY trial. The UK regulatory body, MHRA, requested the temporary pausing of recruitment into all hydroxychloroquine trials in the UK (treatment and prevention), and France has changed its national recommendation for the use of hydroxychloroquine in COVID-19 treatment and also halted trials.

The subsequent media headlines have caused considerable concern to participants and patients enrolled in randomized controlled trials (RCTs) seeking to characterize the potential benefits and risks of these drugs in the treatment and prevention of COVID-19 infections. There is uniform agreement that well conducted RCTs are needed to inform policies and practices.

Dr James Watson (Statistician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)[1]
Professor Sir Nicholas White (Clinician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
Dr Sophie Yacoub (Clinician, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)

- ajustement inadéquat pour les facteurs confondants connus et mesurés (gravité de la maladie, effets temporels, effets sur le site, dose utilisée)
- absence de partage de données / code et de déclaration de leur disponibilité dans le document
- pas de revue par un Comité d'Ethique
- aucune mention des pays ou hôpitaux qui ont contribué à la source de données et aucune reconnaissance de leurs contributions
- données d'Australie incompatibles avec les rapports gouvernementaux (trop de cas pour seulement cinq hôpitaux, plus de décès à l'hôpital que dans l'ensemble du pays au cours de la période d'étude)
- données peu vraisemblables en provenance d'Afrique indiquant que près de 25 % de tous les cas de COVID-19 et 40 % de tous les décès sur le continent se sont produits dans des hôpitaux associés à Surgisphere et disposant d'un enregistrement électronique sophistiqué des données des patients et d'un suivi des patients capable de détecter et d'enregistrer de la « tachycardie ventriculaire non soutenue [au moins 6 s] ou soutenue ou fibrillation ventriculaire »
- variances inhabituellement petites des variables de base, des interventions et des résultats entre les continents
- doses quotidiennes moyennes d'hydroxychloroquine de 100 mg supérieures aux recommandations de la FDA, alors que 66 % des données proviennent d'hôpitaux nord-américains
- ratios peu plausibles entre l'utilisation de chloroquine et d'hydroxychloroquine dans certains continents
- intervalles de confiance à 95 % étroits pour les rapports de risque peu probables (par exemple, pour les données australiennes, il faudrait environ le double du nombre de décès enregistrés comme indiqué dans le document).

Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Published Online
June 2, 2020
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31290-3

Important scientific questions have been raised about data reported in the paper by Mandeep Mehra et al—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis[1]—published in *The Lancet* on May 22, 2020. Although an independent audit of the provenance and validity of the data has been commissioned by the authors not affiliated with Surgisphere and is ongoing, with results expected very shortly, we are issuing an Expression of Concern to alert readers to the fact that serious scientific questions have been brought to our attention. We will update this notice as soon as we have further information.

The Lancet Editors

The Lancet, London EC2Y 5AS, UK

1. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; published online May 22. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6

Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Published Online
June 4, 2020
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6

After publication of our *Lancet* Article,[1] several concerns were raised with respect to the veracity of the data and analyses conducted by Surgisphere Corporation and its founder and our co-author, Sapan Desai, in our publication. We launched an independent third-party peer review of Surgisphere with the consent of Sapan Desai to evaluate the origination of the database elements, to confirm the completeness of the database, and to replicate the analyses presented in the paper.

Our independent peer reviewers informed us that Surgisphere would not transfer the full dataset, client contracts, and the full ISO audit report to their servers for analysis as such transfer would violate client agreements and confidentiality requirements. As such, our reviewers were not able to conduct an independent and private peer review and therefore notified us of their withdrawal from the peer-review process.

We always aspire to perform our research in accordance with the highest ethical and professional guidelines. We can never forget the responsibility we have as researchers to scrupulously ensure that we rely on data sources that adhere to our high standards. Based on this development, we can no longer vouch for the veracity of the primary data sources. Due to this unfortunate development, the authors request that the paper be retracted.

We all entered this collaboration to contribute in good faith and at a time of great need during the COVID-19 pandemic. We deeply apologise to you, the editors, and the journal readership for any embarrassment or inconvenience that this may have caused.

MRM reports personal fees from Abbott, Medtronic, Janssen, Roivant, Triple Gene, Mesoblast, Baim Institute for Clinical Research, Portola, Bayer, NupulseCV, FineHeart, and Leviticus. FR has been paid for time spent as a committee member for clinical trials, advisory boards, other forms of consulting, and lectures or presentations; these payments were made directly to the University of Zurich and no personal payments were received in relation to these trials or other activities since 2018. Before 2018 FR reports grants and personal fees from SJM/Abbott, grants and personal fees from Servier, personal fees from Zoll, personal fees from Astra Zeneca, personal fees from Sanofi, grants and personal fees from Novartis, personal fees from Amgen, personal fees from BMS, personal fees from Pfizer, personal fees from Fresenius, personal fees from Vifor, personal fees from Roche, grants and personal fees from Bayer, personal fees from Cardiorentis, personal fees from Boehringer Ingelheim, other from Heartware, and grants from Mars. ANP declares no competing interests.

**Mandeep R Mehra, Frank Ruschitzka, Amit N Patel*
mmehra@bwh.harvard.edu

Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA (MRM); University Heart Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland (FR); Department of Biomedical Engineering, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA (ANP); and HCA Research Institute, Nashville, TN, USA (ANP)

1 Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; published online May 22. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6.

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel

RETRACTED

Summary

Background Hydroxychloroquine or chloroquine, often in combination with a second-generation m[illegible]ide, are be[illegible] widely used for treatment of COVID-19, despite no conclusive evidence of their benefit. Although [illegible]erall[illegible]e whe[illegible] used for approved indications such as autoimmune disease or malaria, the safety and beni[illegible] of th[illegible] treatment regimens are poorly evaluated in COVID-19.

Methods We did a multinational registry analysis of the use of hydroxychloroquine [illegible]oquine with[illegible]thout a macrolide for treatment of COVID-19. The registry comprised data from 671 hosp[illegible]s in s[illegible]ntinents. We included patients hospitalised between Dec 20, 2019, and April 14, 2020, with a positive laboratory [illegible]g for SARS-CoV-2. Patients who received one of the treatments of interest within 48 h of diagn[illegible] included in [illegible]f four treatment groups (chloroquine alone, chloroquine with a macrolide, hydroxychlor[illegible]ne alone, or hydroxychloroquine with a macrolide), and patients who received none of these treatments formed [illegible] control gr[illegible]. Patients for whom one of the treatments of interest was initiated more than 48 h after diagnosis o[illegible]le they w[illegible]on mechanical ventilation, as well as patients who received remdesivir, were excluded. The main outc[illegible] of int[illegible]t were in-hospital mortality and the occurrence of de-novo ventricular arrhythmias ([illegible]tained o[illegible]ed ventricular tachycardia or ventricular fibrillation).

Findings 96 032 patients (mean age 53·8 years, 46·3% women) [illegible]OVID-19 were hospitalised during the study period and met the inclusion criteria. Of the[illegible] patie[illegible] were in the treatment groups (1868 received chloroquine, 3783 received chloroquine wit[illegible]macro[illegible]e, 3016 [illegible]eived hydroxychloroquine, and 6221 received hydroxychloroquine with a macrolide) and [illegible] pati[illegible] in [illegible]e control group. 10 698 (11·1%) patients died in hospital. After controlling for multiple c[illegible]fou[illegible]ctors [illegible] sex, race or ethnicity, body-mass index, underlying cardiovascular disease and its risk fac[illegible] diabetes[illegible]derlying lung disease, smoking, immunosuppressed condition, and baseline disease severity), w[illegible]mpared w[illegible]ortality in the control group (9·3%), hydroxychloroquine (18·0%; hazard ratio 1·335, 95% [illegible]·2[illegible]457), hydro[illegible]chloroquine with a macrolide (23·8%; 1·447, 1·368–1·531), chloroquine (16·4%; 1·365, [illegible]18–1·531), [illegible]chloroquine with a macrolide (22·2%; 1·368, 1·273–1·469) were each independently associated [illegible] an increased [illegible] in-hospital mortality. Compared with the control group (0·3%), hydroxychloroquine (6[illegible]; 2·36[illegible]·935–2·906), hydroxychloroquine with a macrolide (8·1%; 5·106, 4·106–5·983), chloroquine (4·3%; [illegible]1, 2[illegible]–4·596), and chloroquine with a macrolide (6·5%; 4·011, 3·344–4·812) were independently associat[illegible] an inc[illegible]ed risk of de-novo ventricular arrhythmia during hospitalisation.

Interpretati[illegible] We [illegible] unabl[illegible]nfirm a benefit of hydroxychloroquine or chloroquine, when used alone or with a macro[illegible] on in[illegible]spital outc[illegible]mes for COVID-19. Each of these drug regimens was associated with decreased in-hospit[illegible] [illegible]eased frequency of ventricular arrhythmias when used for treatment of COVID-19.

Funding Willia[illegible]vey Distinguished Chair in Advanced Cardiovascular Medicine at Brigham and Women's Hospital.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

[illegible]d Online
[illegible]22, 2020
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com on May 29, 2020

See Online/Comment
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0

Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA (Prof M R Mehra MD); Surgisphere Corporation, Chicago, IL, USA (S S Desai MD); University Heart Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland (Prof F Ruschitzka MD); Department of Biomedical Engineering, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA (A N Patel MD); and HCA Research Institute, Nashville, TN, USA (A N Patel)

Correspondence to: Prof Mandeep R Mehra, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA
mmehra@bwh.harvard.edu

Introduction

The absence of an effective treatment against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection has led clinicians to redirect drugs that are known to be effective for other medical conditions to the treatment of COVID-19. Key among these repurposed therapeutic agents are the antimalarial drug chloroquine and its analogue hydroxychloroquine, which is used for the treatment of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.[1,2] These drugs have been shown in laboratory conditions to have antiviral properties as well as immunomodulatory effects.[3,4] However, the use of this class of drugs for COVID-19 is based on a small number of anecdotal experiences that have shown variable responses in uncontrolled observational analyses, and small, open-label, randomised trials that have largely been inconclusive.[5,6] The combination of hydroxychloroquine with a second-generation macrolide, such as azithromycin (or clarithromycin), has also been advocated,

Règles ICMJE pour être auteur (2019)

1. Contributions substantielles à la conception ou aux méthodes de la recherche ou à l'acquisition, l'analyse ou l'interprétation des données ; ET

2. Rédaction préliminaire de l'article ou sa révision critique impliquant une contribution importante au contenu intellectuel ; ET

3. Approbation finale de la version à publier ; ET

4. Engagement à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la recherche en veillant à ce que les questions liées à l'exactitude ou l'intégrité de toute partie de l'œuvre soient examinées de manière appropriée et résolues.

Déclaration de Singapour

6. Publication: Les auteurs doivent assumer la responsabilité de leur contribution à l'écriture d'articles scientifiques, à la rédaction de demandes de contrat, de rapports de recherche ou de toutes autres formes de publication concernant leurs travaux de recherche. La liste des auteurs doit inclure ceux et seulement ceux qui remplissent les critères de la qualité d'auteur.

7. Les remerciements: Les auteurs doivent faire figurer dans leurs publications le nom et le rôle des personnes qui ont contribué à la recherche mais qui ne remplissent pas les conditions pour être auteur: aide à la rédaction, sponsors, organisme financeurs.

Déclaration de Singapour

4. Conservation des données: Les chercheurs doivent conserver les données brutes de manière transparente et précise de façon à permettre la vérification et la réplication de leurs travaux.

5. Communication des travaux: Les chercheurs doivent, dès qu'ils en ont la possibilité, communiquer rapidement et ouvertement leurs résultats pour en établir la propriété intellectuelle et l'antériorité.

Les publications médicales : vrais ou faux auteurs ?

Medical publications : real or false authors ?

J.-P. Sculier
Service des Soins Intensifs et Oncologie Thoracique, Institut Jules Bordet

RESUME

La littérature médicale a vu apparaître au cours des dix dernières années une série de publications sur le rôle réel des auteurs dans les travaux publiés. Le nombre d'auteurs honorifiques qui prêtent leur nom à la publication sans y avoir joué un rôle suffisant est loin d'être minime, même dans des revues prestigieuses. De plus, le recours à des «nègres», auteurs non mentionnés pour réaliser les analyses ou écrire le manuscrit, s'avère une pratique fréquente, particulièrement dans les essais promus par l'industrie pharmaceutique.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 115-7

ABSTRACT

There has been in the medical literature during the last decade a series of publications about the actual role of the authors in the published articles. The number of honorary authors, giving their name to a publication without a significant contribution to the study, is not negligible, even in prestigious journals. Moreover, the use of ghosts, which are non mentioned authors involved in the analysis or in the manuscript writing, appears to be frequent, particularly in trials sponsored by the pharmaceutical industry.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 115-7

Key words : medical publications, false authors

Conflits d'intérêt

Un conflit d'intérêt est un ensemble de conditions qui conduisent un jugement professionnel concernant un intérêt primaire (comme le bien-être du patient ou la validité d'une recherche) à être indûment influencé par un intérêt secondaire (tel un gain financier). Dennis Thompson (Harvard), 1991

- Nombreuses variations sur la définition qui n'est pas consensuelle
- A la base des déclarations de conflits d'intérêt
  - Seul le CIRC a une politique stricte concernant ses experts

Exemple : les liens avec l'industrie du tabac

RETRACTION

CrossMark

Retraction notice for: "Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory-confirmed COVID-19 cases." Theodoros V. Giannouchos, Roberto A. Sussman, José M. Mier, Konstantinos Poulas and Konstantinos Farsalinos. *Eur Respir J* 2020; in press.

Le preprint

Title. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory–confirmed COVID-19 cases

Authors. Theodoros V. Giannouchos, PhD, MS[1], Roberto A Sussman[2], José Manuel Mier Odriozola, MD, PhD[3,4], Konstantinos Poulas, PhD[5], Konstantinos Farsalinos, MD, MPH[5,6]

[1] Pharmacotherapy Outcomes Research Center, University of Utah, College of Pharmacy.

[2] Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, AP 70-543, Ciudad de México, CP 04510

Corresponding author:

Konstantinos Farsalinos, MD, MPH

Email: kfarsalinos@gmail.com

Funding. No funding was provided for this study.

Conflict of Interest statement. None

Results: Overall, 236,439 patients were included, with 89,756 (38.0%) being diagnosed with COVID-19. COVID-19 patients were disproportionately older, males and with increased prevalence of one or more comorbidities, particularly diabetes, obesity, and hypertension. Age, male gender, diabetes, obesity and having one or more comorbidities were independently associated with laboratory-confirmed COVID-19. Current smokers were 23% less likely to be diagnosed with COVID-19 compared to non-smokers. Of all COVID-19 patients, 34.8% were hospitalized and 13.0% experienced an adverse outcome. Male gender, older age, having one or more comorbidities, and chronic renal disease, diabetes, obesity, COPD, immunosuppression and hypertension were associated with hospitalization and adverse outcome. Current smoking was not associated with adverse outcome.

ERJ

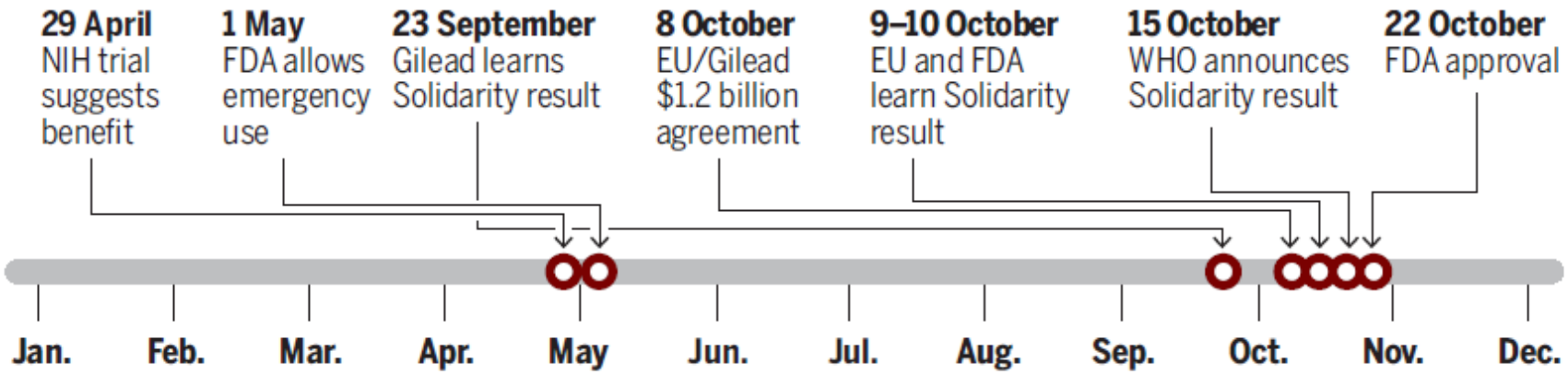
Deux des auteurs n'avaient pas divulgué d'éventuels conflits d'intérêts au moment de la soumission du manuscrit : l'un (José M. Mier) à l'époque jouait un rôle en fournissant des conseils à l'industrie du tabac sur réduction des méfaits du tabac ; et un autre (Konstantinos Poulas) à l'époque était chercheur principal pour l'ONG grecque NOSMOKE, qui a sa base à Patras Science Park, un centre de science et d'innovation qui a reçu un financement de la Fondation pour un monde sans fumée (une organisation financée par l'industrie du tabac)

Autre exemple : remdésivir

President Donald Trump and FDA Commissioner Stephen Hahn (right) met with Gilead CEO Daniel O'Day (left) after remdesivir received an emergency use authorization.

Remdesivir's route to approval

The antiviral drug won U.S. approval for treating COVID-19 and a potentially lucrative deal with the European Union even as initial studies suggesting modest efficacy were followed by disappointing Solidarity trial data.



DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane, for the ACTT-1 Study Group Members*

OUTCOMES

The primary outcome was the time to recovery, defined as the first day, during the 28 days after enrollment, on which a patient met the criteria for category 1, 2, or 3 on the eight-category ordinal scale. The categories are as follows: 1, not hospitalized and no limitations of activities; 2, not hospitalized, with limitation of activities, home oxygen requirement, or both; 3, hospitalized, not requiring supplemental oxygen and no longer requiring ongoing medical care (used if hospitalization was extended for infection-control or other nonmedical reasons); 4, hospitalized, not requiring supplemental oxygen but requiring ongoing medical care (related to Covid-19 or to other medical conditions); 5, hospitalized, requiring any supplemental oxygen; 6, hospitalized, requiring noninvasive ventilation or use of high-flow oxygen devices; 7, hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); and 8, death.

The overall objective of the study is to evaluate the clinical efficacy and safety of different investigational therapeutics relative to the control arm among hospitalized adult patients who have COVID-19.

OBJECTIVES	ENDPOINTS (OUTCOME MEASURES)
Primary	
1. The overall objective of the study is to evaluate the clinical efficacy of different investigational therapeutics relative to the control arm in adult patients hospitalized with COVID-19. • The primary objective will be determined by a pilot study of the first 100 subjects. • Subject clinical status (7-point ordinal scale) at Day 15 is the default primary endpoint.	1. Death; 2. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO; 3. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices; 4. Hospitalized, requiring supplemental oxygen; 5. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen; 6. Not hospitalized, limitation on activities; 7. Not hospitalized, no limitations on activities

OBJECTIVES	ENDPOINTS (OUTCOME MEASURES)
Primary	
To evaluate the clinical efficacy, as assessed by time to recovery, of different investigational therapeutics as compared to the control arm.	Day of recovery is defined as the first day on which the subject satisfies one of the following three categories from the ordinal scale: • Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care; • Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen; • Not hospitalized, no limitations on activities. Recovery is evaluated up until Day 29.
Key Secondary	
To evaluate the clinical efficacy of different investigational therapeutics relative to the control arm in adults hospitalized with COVID-19 according to clinical status (8-point ordinal scale) at Day 15	• Death; • Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO; • Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices; • Hospitalized, requiring supplemental oxygen; • Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise); • Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care; • Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen; • Not hospitalized, no limitations on activities

3. STUDY OBJECTIVES AND ENDPOINTS

3.1. Study Objectives

Primary Objective

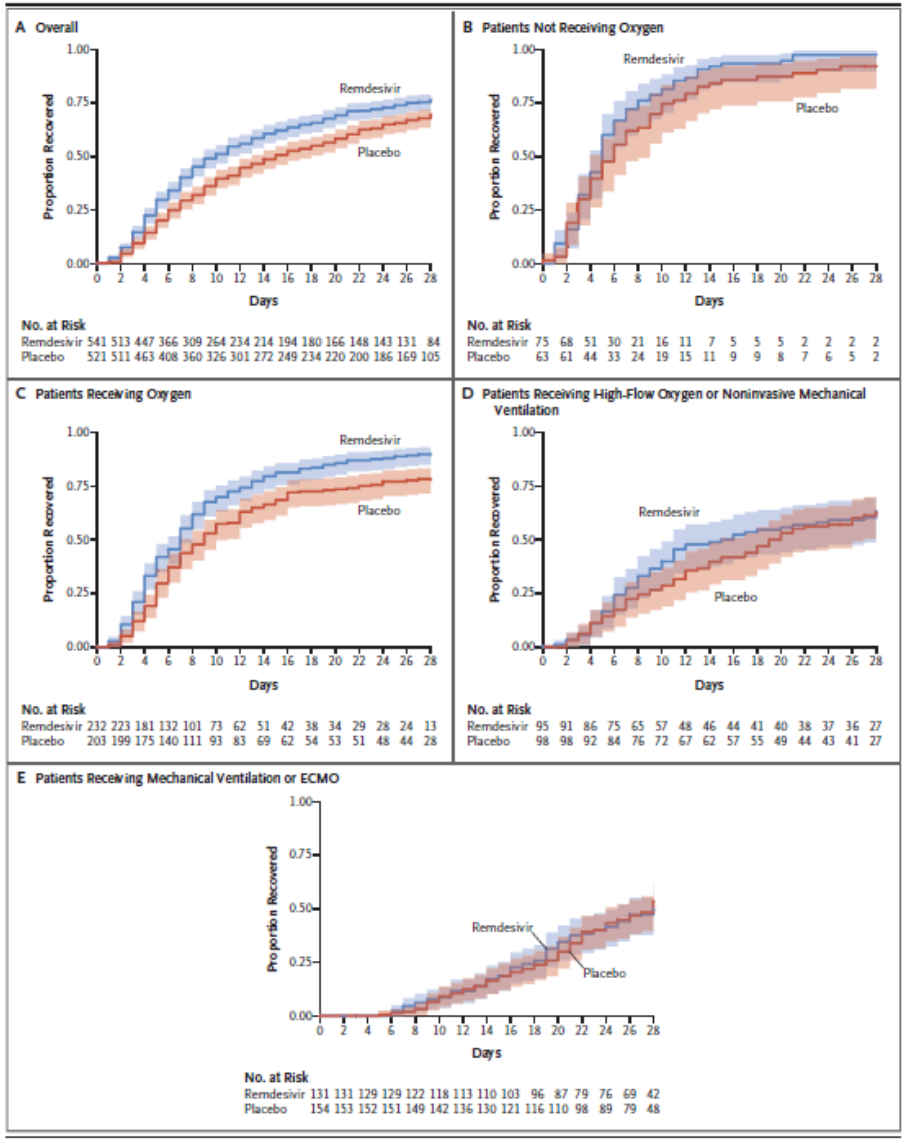
The overall objective of the study is to evaluate the clinical efficacy of different investigational therapeutics relative to the control arm in patients hospitalized with COVID-19 as assessed by the time to recovery up to Day 29.

Secondary Objectives

The key secondary objective is to evaluate the clinical efficacy of different investigational therapeutics relative to the control arm in patients hospitalized with COVID-19 as assessed by the 8-point ordinal clinical status scale at Day 15.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	All (N=1062)	Remdesivir (N=541)	Placebo (N=521)
Age — yr	58.9±15.0	58.6±14.6	59.2±15.4
Male sex — no. (%)	684 (64.4)	352 (65.1)	332 (63.7)
Race or ethnic group — no. (%)†			
American Indian or Alaska Native	7 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.6)
Asian	135 (12.7)	79 (14.6)	56 (10.7)
Black or African American	226 (21.3)	109 (20.1)	117 (22.5)
White	566 (53.3)	279 (51.6)	287 (55.1)
Hispanic or Latino — no. (%)	250 (23.5)	134 (24.8)	116 (22.3)
Median time (IQR) from symptom onset to randomization — days‡	9 (6–12)	9 (6–12)	9 (7–13)
No. of coexisting conditions — no. /total no. (%)‡			
None	194/1048 (18.5)	97/531 (18.3)	97/517 (18.8)
One	275/1048 (26.2)	138/531 (26.0)	137/517 (26.5)
Two or more	579/1048 (55.2)	296/531 (55.7)	283/517 (54.7)
Coexisting conditions — no./total no. (%)			
Type 2 diabetes	322/1051 (30.6)	164/532 (30.8)	158/519 (30.4)
Hypertension	533/1051 (50.7)	269/532 (50.6)	264/519 (50.9)
Obesity	476/1049 (45.4)	242/531 (45.6)	234/518 (45.2)
Score on ordinal scale — no. (%)			
4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen, requiring ongoing medical care (Covid-19–related or otherwise)	138 (13.0)	75 (13.9)	63 (12.1)
5. Hospitalized, requiring supplemental oxygen	435 (41.0)	232 (42.9)	203 (39.0)
6. Hospitalized, receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen devices	193 (18.2)	95 (17.6)	98 (18.8)
7. Hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation or ECMO	285 (26.8)	131 (24.2)	154 (29.6)
Baseline score missing	11 (1.0)	8 (1.5)	3 (0.6)


A Overall
Proportion Recovered
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Remdesivir
Placebo
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
Days
No. at Risk
Remdesivir 541 513 447 366 309 264 234 214 194 180 166 148 143 131 84
Placebo 521 511 463 408 360 326 301 272 249 234 220 200 186 169 105
B Patients Not Receiving Oxygen
Proportion Recovered
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Remdesivir
Placebo
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
Days
No. at Risk
Remdesivir 75 68 51 30 21 16 11 7 5 5 5 2 2 2 2
Placebo 63 61 44 33 24 19 15 11 9 9 8 7 6 5 2
C Patients Receiving Oxygen
Proportion Recovered
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Remdesivir
Placebo
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
Days
No. at Risk
Remdesivir 232 223 181 132 101 73 62 51 42 38 34 29 28 24 13
Placebo 203 199 175 140 111 93 83 69 62 54 53 51 48 44 28
D Patients Receiving High-Flow Oxygen or Noninvasive Mechanical Ventilation
Proportion Recovered
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Remdesivir
Placebo
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
Days
No. at Risk
Remdesivir 95 91 86 75 65 57 48 46 44 41 40 38 37 36 27
Placebo 98 98 92 84 76 72 67 62 57 55 49 44 43 41 27
E Patients Receiving Mechanical Ventilation or ECMO
Proportion Recovered
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Remdesivir
Placebo
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
Days
No. at Risk
Remdesivir 131 131 129 129 122 118 113 110 103 96 87 79 76 69 42
Placebo 154 153 152 151 149 142 136 130 121 116 110 98 89 79 48

CONCLUSIONS

Our data show that remdesivir was superior to placebo in shortening the time to recovery in adults who were hospitalized with Covid-19 and had evidence of lower respiratory tract infection. (Funded by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and others; ACTT-1 ClinicalTrials.gov number, NCT04280705.)

U.S. Government. Gilead Sciences provided remdesivir for use in this trial but did not provide any financial support. Employees of Gilead Sciences participated in discussions about protocol development and in weekly protocol team calls. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ultimately made all decisions regarding trial design and implementation.

The trial was sponsored and primarily funded by the NIAID, National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD. This trial has been funded in part with federal funds from the NIAID and the National Cancer Institute, NIH, under contract HHSN261200800001E 75N910D00024, task order number 75N91019F00130/75N91020F00010, and by the Department of Defense, Defense Health Program. This trial has been supported in part by the NIAID of the NIH under award numbers UM1AI148684, UM1AI148576, UM1AI148573, UM1AI148575, UM1AI148452, UM1AI148685, UM1AI148450, and UM1AI148689. The trial has also been funded in part by the governments of Denmark, Japan, Mexico, and Singapore. The trial site in South Korea received funding from the Seoul National University Hospital. Support for the London International Coordinating Centre was also provided by the United Kingdom Medical Research Council (MRC _UU_12023/23).

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Dr. Benfield reports grants from Pfizer, grants from Novo Nordisk Foundation, grants from Simonsen Foundation, grants and personal fees from GSK, grants and personal fees from Pfizer, personal fees from Boehringer Ingelheim, grants and personal fees from Gilead, personal fees from MSD, grants from Lundbeck Foundation, outside the submitted work; .

Dr. Fätkenheuer reports grants, personal fees and non-financial support from Gilead Sciences, grants, personal fees and non-financial support from Janssen, grants and personal fees from Merck Sharp and Dohme, grants and personal fees from ViiV Healthcare, outside the submitted work; .

Dr. Luetkemeyer reports grants from DMID, during the conduct of the study; grants from Gilead, outside the submitted work: .

Dr. Osinusi reports personal fees from Gilead Sciences Inc, outside the submitted work; .

Dr. Paredes reports grants and personal fees from Gilead Sciences, grants and personal fees from MSD, grants and personal fees from ViiV Heakthcare, outside the submitted work.

Dr. Pett reports grants from Gilead Sciences, grants from ViiV Healthcare, outside the submitted work; .

Dr. Touloumi reports grants from University of Minnesota , during the conduct of the study; grants from University of Minnesota , grants from UCL, grants from Bristol University , grants from Gilead Sciences Europe, grants from ECDC, grants from EU Social funds, grants from National resources, outside the submitted work; .

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane, for the ACTT-1 Study Group Members*

OMS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results

WHO Solidarity Trial Consortium*

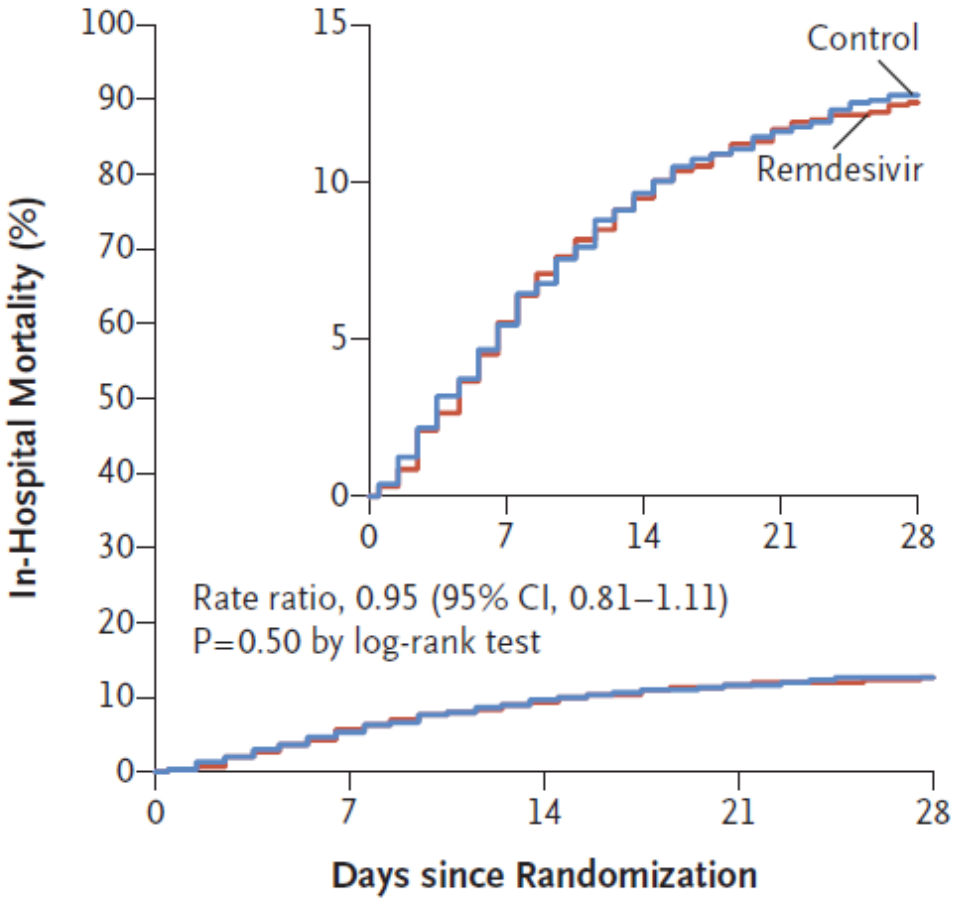
ABSTRACT

BACKGROUND

World Health Organization expert groups recommended mortality trials of four repurposed antiviral drugs — remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon beta-1a — in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (Covid-19).

The members of the writing and steering committees (H. Pan, R. Peto, A.-M. Henao-Restrepo, M.-P. Preziosi, V. Sathiyamoorthy, Q. Abdool Karim, M.M. Ale-

A **Remdesivir vs. Its Control**



Denominator					
Remdesivir	2743	2159	2029	1918	1838
Control	2708	2138	2004	1908	1833
No. Who Died					
Remdesivir	129	90	48	18	16
Control	126	93	43	27	14

Méta-analyse

Subgroup	Remdesivir	Control	Observed–Expected No. of Deaths in Remdesivir Group: Value	Variance	Rate Ratio for Death (99% CI; 95% CI for totals)
	no. of deaths reported/no. of patients (%)				
Solidarity (stratified according to oxygen use and ventilation)					
No supplemental oxygen	11/661 (2.0)	13/664 (2.1)	−0.6	6.0	0.90 (0.31–2.58)
Low-flow or high-flow oxygen	192/1828 (12.2)	219/1811 (13.8)	−16.9	101.8	0.85 (0.66–1.09)
Ventilation	98/254 (43.0)	71/233 (37.8)	7.6	40.8	1.20 (0.80–1.80)
Stratified total: Solidarity	301/2743 (12.5)	303/2708 (12.7)	−10.0	148.6	0.94 (0.80–1.10)
ACTT-1 (stratified according to 4 ordinal score levels)					
No supplemental oxygen	3/75 (4.1)	3/63 (4.8)	−0.3	1.5	0.82 (0.10–6.61)
Low-flow oxygen	9/232 (4.0)	25/203 (12.7)	−8.0	6.7	0.30 (0.11–0.81)
High-flow oxygen or noninvasive ventilation	19/95 (21.2)	20/98 (20.4)	0.2	9.6	1.02 (0.44–2.34)
Invasive ventilation	28/131 (21.9)	29/154 (19.3)	1.8	14.3	1.13 (0.57–2.23)
Stratified total: ACTT-1	59/533 (11.1)	77/518 (14.9)	−6.4	32.1	0.82 (0.58–1.16)
Trials with few deaths (and randomization ratio of 2:1)					
Wuhan: low-flow oxygen	11/129 (8.5)	(7/68)×2 (10.3)	−0.8	3.7	0.81 (0.21–3.07)
Wuhan: high-flow oxygen or ventilation	11/29 (37.9)	(3/10)×2 (30.0)	0.6	1.8	1.40 (0.20–9.52)
International: no supplemental oxygen	5/384 (1.3)	(4/200)×2 (2.0)	−0.9	2.0	0.64 (0.10–3.94)
Stratified total: 2:1 trials	27/542 (5.0)	(14/278)×2 (5.0)	−1.1	7.5	0.86 (0.42–1.77)
Risk groups (calculated by summation of relevant strata)					
Lower risk: strata with no ventilation	231/3309 (7.0)	282/3277 (8.6)	−27.6	121.6	0.80 (0.63–1.01)
Higher risk	156/509 (30.6)	126/505 (25.0)	10.1	66.5	1.16 (0.85–1.60)
Stratified total	**387/3818 (10.1)**	**408/3782 (10.8)**	**−17.5**	**188.1**	**0.91 (0.79–1.05)**
Heterogeneity between trials (Solidarity vs. ACTT-1 vs. 2:1 trials): $\chi^2_2=0.5$					P=0.20

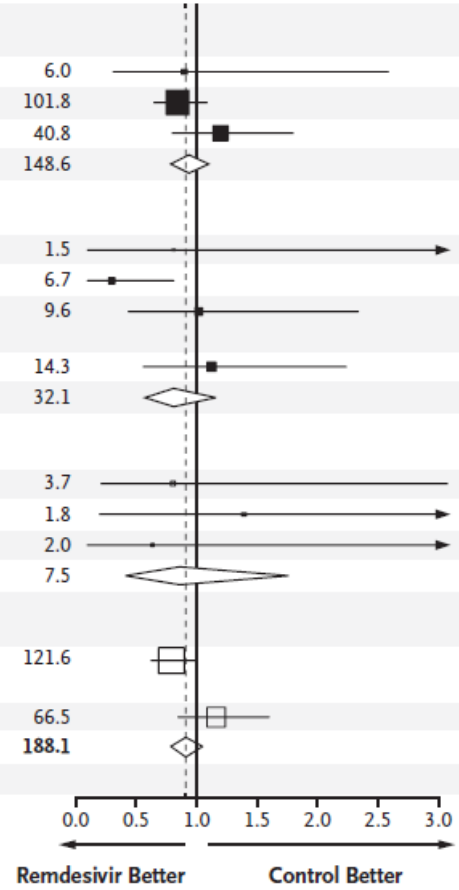


Figure 4. Meta-Analysis of Mortality in Trials of Random Assignment of Remdesivir or Its Control to Hospitalized Patients with Covid-19.

L'OMS ne recommande pas l'administration de remdesivir aux patients COVID-19

20 novembre 2020

L'OMS a publié une recommandation conditionnelle contre l'administration de remdesivir aux patients hospitalisés, quelle que soit la gravité de leurs symptômes, dans la mesure où rien ne prouve à ce jour que le remdesivir améliore pour ces patients les chances de survie et les autres résultats sanitaires.

Cette recommandation, rendue publique le 20 novembre, est inscrite dans les lignes directrices évolutives sur la prise en charge clinique des patients COVID-19. Elle a été rédigée par un groupe international chargé

Focus

Lignes directrices - en anglais

Communiqué de presse du BMJ

Liens

Déclaration de Singapour

9. Conflits d'intérêts: Les chercheurs doivent déclarer les conflits d'intérêts financiers ou autres qui peuvent entacher la confiance dans leurs projets de recherche, leurs publications et communications scientifiques ainsi dans leurs évaluations et expertises.

14. Recherche et Société: Les institutions de recherche et les chercheurs doivent reconnaitre qu'ils ont une obligation éthique de prendre en compte le rapport bénéfices/risques liés à leurs travaux.

Conflits d'intérêt : une notion souvent (volontairement) ignorée des médecins

Conflicts of interest : a concept often (voluntary) ignored by physicians

J.-P. Sculier
Service des Soins Intensifs et d'Oncologie Thoracique, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université libre de Bruxelles

RESUME

Un conflit d'intérêt est une situation délicate dans laquelle une personne ayant un poste de confiance, comme un médecin, a des intérêts professionnels ou personnels en concurrence avec la mission qui lui est confiée, le mettant en difficulté pour accomplir sa tâche avec impartialité. Les conflits d'intérêt commerciaux ou financiers d'un médecin peuvent être personnels et directs (cadeaux, voyages, honoraires, consultance, etc.) ou indirects (en rapport avec ceux de sa famille ou de son institution). Il existe également des conflits d'intérêt non financiers comme, par exemple, l'expertise anonyme de travaux d'un concurrent ou d'un ami. Une abondante littérature traite surtout des liens avec l'industrie pharmaceutique qui peuvent s'accompagner de restriction à la publication et à l'accès aux données générées par la recherche. Les médecins ont des difficultés à accepter de déclarer leurs conflits d'intérêt. Dans cet article, la littérature publiée sur le sujet est revue ainsi que les principaux biais que les conflits d'intérêt peuvent induire et les fautes que les médecins commettent en ne les déclarant pas. Les mesures qui peuvent être prises pour en réduire l'impact comme la déclaration des conflits d'intérêt sont envisagées.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 199-205

ABSTRACT

A conflict of interest is a delicate situation where a person with a confidence role like a physician has professional or personal interests competing with the mission he/she has received, making him difficult to perform his/her duty with impartiality. Commercial or financial conflicts of interest of a physician can be personal and direct (gifts, travels, honoraries, consultant fees, etc.) or indirect (in relationship with those of the family or of the institution). There are also non financial conflicts of interest such as the anonymous peer review of the work performed by a friend or a competitor. An abundant literature mainly deals with the links to the pharmaceutical industry. Those links may lead to restrictions for publication and access to the data obtained by the research. The physicians have difficulties for accepting disclosing their conflict of interest. In this article, the literature published on the topic is reviewed as well as the main biases they can induce and the mistakes made by the physicians who do not declare their conflicts. Measures that can be taken to reduce their impact such as the declaration of conflicts of interest are discussed.

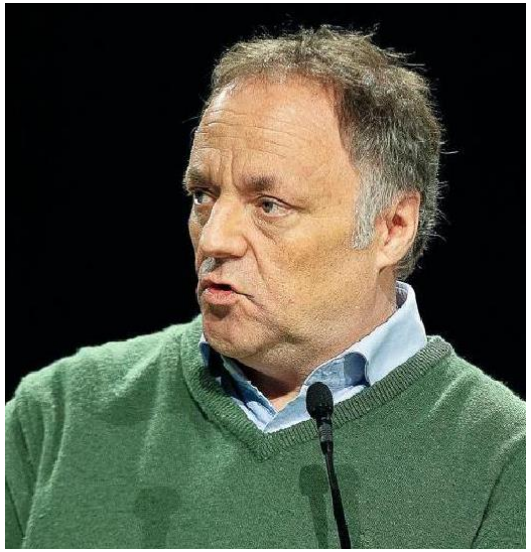
Rev Med Brux 2010 ; 31 : 199-205

Key words : conflict of interest

Interventions et communications publiques

À la base d'une infodémie potentiellement très toxique

Les « experts »



Cliniques

Saint-Luc désavoue le Pr Jean-Luc Gala

Les cliniques universitaires Saint-Luc ont pris mercredi leurs distances à l'égard du professeur Jean-Luc Gala dont les prises de position alimentent la polémique depuis quelques semaines. *"(Les cliniques Saint-Luc) tiennent à se distancier sans équivoque des interventions contre-productives du Pr Jean-Luc Gala dont les propos sont contraires aux valeurs et au positionnement scientifique de l'institution"*, ont-elle déclaré sur Twitter. Le Pr Gala a souvent adopté un ton très différent des infectiologues et épidémiologistes sur la crise du coronavirus. Il s'est notamment montré critique à propos des mesures décidées vendredi dernier, jugeant qu'elles ne reposaient sur aucune donnée scientifique. Il se montre sceptique sur leur effet sur les jeunes et plaide à cet égard pour une *"immunité sub-collective"*. (Belga)

Définition

- L'expert est une personne qui, en plus de posséder une connaissance théorique d'un domaine délimité de savoir, a acquis une connaissance pratique, avancée et reconnue par ses pairs du domaine. Par son expérience, l'expert est censé avoir acquis des habiletés particulières lui permettant de réaliser notamment des avis d'expertise (Wikipédia)
- Personne dont la profession consiste à évaluer la valeur de quelque chose, le montant de dégâts, etc., ou à attester l'authenticité des objets d'art : Selon les experts, ce tableau est un faux. Personne apte à juger de quelque chose, connaisseur : C'est un expert en la matière (Larousse)
- Personne choisie pour ses connaissances éprouvées et chargée de faire des examens, constatations ou appréciations de fait. Professionnel(le) qui vérifie l'authenticité et apprécie, estime la valeur des objets d'art (Robert)

Rôle des médias

- Avec comme objectif de créer de l'information en créant des experts
- Problème semblable à celui des KOL avec l'industrie pharmaceutique

Déclaration de Singapour

10. Communication vers le public:

Les chercheurs doivent limiter leurs commentaires à leur domaine de compétence lorsqu'ils sont impliqués dans des débats publics sur les applications ou l'importance d'un travail de recherche et distinguer clairement ce qui relève de leur expérience professionnelle et ce qui relève de leurs opinions personnelles.

Les dérives

La dérive messianique

- Notoriété
- Ambition du chercheur
- Volonté de convaincre
- Perturbations psychopathologiques

La maladie des Prix Nobel

Linus Pauling, Luc Montagnier, James Watson …

- Pauling : prix Nobel de chimie en 1954 pour la nature de la liaison chimique
  - Dérive : vitamine C « notes des élèves s'amélioraient après avoir bu du jus d'orange pendant plusieurs mois »
- Watson : prix Nobel de médecine en 1962 pour la découverte de la structure de l'ADN
  - Dérive : racisme « les noirs sont intrinsèquement moins intelligents que les blancs »
- Montagnier : prix Nobel de médecine en 2008, pour la découverte du VIH
  - Dérive: efficacité des antibiotiques dans la prise en charge de l'autisme ; a qualifié de "dictature vaccinale" l'extension de l'obligation vaccinale pédiatrique ; a affirmé que le Sars-CoV-2 était issu d'une tentative de fabrication d'un vaccin contre le virus du sida

La dérive carriériste et affairiste

- Compétition scientifique
- Carriérisme
- Enrichissement

JEAN DELEUZE
Rédacteur en chef

L'ÉDITORIAL

Covid : médecins bavards, médecins experts…

« le cas de personnalités omniprésentes médiatiquement nous laisse perplexe ».

Que faire ?

Tenter de comprendre les déviances

- Compétition scientifique
- Carriérisme
- Enrichissement
- Notoriété
- Ambition du chercheur
- Volonté de convaincre
- Immoralité
- Perturbations psychopathologiques
- Tolérance « du milieu »

Edicter des règles

- déclarations
- codes

Déclaration de Singapour sur l'Intégrité en recherche

Préambule

La valeur et les bénéfices de la recherche pour la société sont totalement dépendants de l'intégrité en recherche. Quelle que soit la manière dont la recherche est menée et organisée selon les disciplines et les pays, il existe des principes communs et des obligations professionnelles similaires qui constituent le fondement de l'intégrité en recherche où qu'elle soit menée.

Principes

Honnêteté dans tous les aspects de la recherche
Conduite responsable de la recherche
Courtoisie et loyauté dans les relations de travail
Bonne gestion de la recherche pour le compte d'un tiers

Code de conduite européen pour l'intégrité en recherche

ÉDITION RÉVISÉE

Code de conduite européen pour l'intégrité en recherche
Édition révisée

Publié à Berlin par
ALLEA - All European Academies

c/o Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities
Jaegerstr. 22/23
10117 Berlin Germany

secretariat@allea.org
www.allea.org

Mise en page: Susana Irles
Photo de couverture: iStock

©ALLEA - All European Academies, Berlin 2018

CODE D'ÉTHIQUE

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE EN BELGIQUE

Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux Arts de Belgique

Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten

Académie Royale de Médecine de Belgique

Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België

Préambule
Le Conseil des Ministres de l'Union Européenne, réuni le 01/12/2015 à Luxembourg, recommande que les Etats créent des structures chargées de promouvoir l'intégrité scientifique et de traiter les cas individuels d'atteinte à l'intégrité scientifique (document 14.853/15). Il est souhaitable, qu'une Commission Belge Francophone pour l'intégrité scientifique soit instaurée dans la Fédération Wallonie-Bruxelles. De telles structures sont mises en place dans de nombreux pays Européens et en Communauté Flamande de Belgique. Le présent document en décrit le règlement

Conseil Supérieur d'Intégrité Scientifique

Règlement

- CSIS : le Conseil Supérieur de l'intégrité Scientifique.
- CIS : un comité d'intégrité scientifique, à savoir un organe d'une institution universitaire ou d'un organe de recherche, compétent pour enquêter sur des cas de violation alléguée de l'intégrité scientifique.

Signaler les manquements

11. Signalement des manquements à l'Intégrité: Les chercheurs doivent informer l'autorité responsable de tout soupçon de manquement à l'intégrité incluant la fabrication de données, la fraude, le plagiat ou tout autre conduite "irresponsable" susceptible d'ébranler la confiance en la recherche comme la négligence, le manquement aux règles de signature d'article, l'omission de résultats contradictoires, ou l'interprétation abusive.

Procédures en cas de signalement

12. Responsabilité de la conduite responsable de la recherche: Les Institutions comme les journaux, les organisations professionnelles et les agences impliquées dans le domaine de la recherche, doivent disposer de procédures pour répondre aux plaintes de fraude ou de tout autre manquement à l'intégrité et pour protéger ceux qui rapportent de bonne foi ces actes. Lorsque ces manquements sont confirmés, des actions appropriées doivent être mises en œuvre et les publications doivent pouvoir être corrigées.

A l'ULB

UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES, UNIVERSITE D'EUROPE
CHANCELLERIE – SERVICE DU GREFFE

ULB

CODE DE DÉONTOLOGIE ET D'INTÉGRITÉ EN MATIÈRE DE RECHERCHE, DE VALORISATION ET DE CRÉATION DE SPIN-OFFS

(approuvé par le Conseil d'administration en sa séance du 22 novembre 2010, modifié par lui en sa séance du 18 mars 2013)

- **Manquements en matière d'obtention de connaissances scientifiques** : l'invention de résultats de recherche, la falsification de données de base, la présentation et le traitement intentionnellement trompeurs de résultats de recherche, l'exclusion ou la suppression de données de base, la dissimulation de données, le refus d'accorder le droit de consulter les données de base à un tiers dûment autorisé à la faire.

- **Manquements relatifs à la collaboration et la publication** : la copie de données de bases sans l'accord du responsable concerné (piratage), le sabotage du travail d'autres chercheurs, le plagiat, l'obtention abusive du statut de co-auteur, l'omission délibérée de noms de collaborateurs ou de contributions essentielles d'autres auteurs, les citations intentionnellement erronées et les indications incorrectes sur le stade d'avancement de ses propres travaux.

- **Manquements liés au financement de la recherche** : la dissimulation de conflits d'intérêts ou d'arrangements qui pourraient influencer l'évaluation de résultats scientifiques, l'acceptation d'accords de collaboration mettant en péril l'indépendance de jugement du chercheur ou sa liberté de publier, l'acceptation de sources de financement éthiquement incompatibles avec le rôle du chercheur au sein de l'ULB.

- **Manquements liés à des missions d'expertise scientifique réalisées pour le compte de tiers :** la violation du devoir de discrétion et de réserve; la critique erronée de projets, programmes ou manuscrits; le jugement sans fondement dans le but d'obtenir des avantages.

UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES ULB

COMMISSION DE DEONTOLOGIE ET INTEGRITE EN RECHERCHE
CONSEIL A L'INTEGRITE

Composition pour les années 2018 et 2019[1]

Ces instances sont décrites dans le Code de déontologie et d'intégrité en matière de recherche, de valorisation et de création de spin-offs, adopté par le Conseil d'administration du 22 novembre 2010 et amendé en séance du 18 mars 2013 concernant la composition du Conseil à l'intégrité.

UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES ULB

La Commission de déontologie et intégrité en recherche désigne en son sein un <u>Conseil à l'intégrité</u> constitué de trois membres du corps académique :

	Membres effectifs	***Membres suppléants***	
Corps académique	Jean-Paul Sculier	*Elie Cogan* *Miriam Cnop*	
	François Dubuisson	*Anne Weyembergh* *Emmanuelle Bribosia*	
	Yves Geerts	*Nadine Mattielli* *Sophie Van Eck*	

*

Encadrer et former

13. Environnement de la recherche: Les institutions doivent susciter un contexte qui encourage l'intégrité à travers la formation, l'élaboration de règles claires et de critères rationnels pour l'avancement de carrière, en promouvant un environnement de travail qui prenne en compte l'intégrité scientifique.

Comment ?

Par l'information et la formation

- A la rigueur (honnêteté) scientifique
  - Beaucoup ne se rendent pas compte de leur manque d'intégrité
- A la lecture critique
- A la méthodologie scientifique

La prise en charge de l'épidémie au coronavirus SARS-CoV-2 : une leçon plaidant pour une pratique plus étendue de la médecine factuelle

SCULIER J.-P.

Service de Médecine interne, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine factuelle, Université libre de Bruxelles (ULB)