



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Idées et débats

Littérature médicale et COVID-19 : comment trois articles ont influencé les médias et la décision publique en France



COVID-19 and medical publications: How three articles have influenced the media and public decisions in France

F. Péretz^{a,*}, J. Bonini-Vuillod^a, M. Grivaux^b, M. Duracinsky^{c,d,e}, O. Chassany^{d,e}

^a Abelia Science, 1, allée des Sablons, 89000 Saint-Georges-sur-Baulche, France

^b Centre de recherche clinique, hôpital de Meaux, 77100 Meaux, France

^c Département de médecine interne et d'immunologie clinique, hôpital Bicêtre, Assistance Publique–hôpitaux de Paris (AP–HP), Paris, France

^d Unité de recherche clinique en économie de la santé, URC-ECO, hôpital Hôtel-Dieu, AP–HP, Paris, France

^e Patient-centered outcomes research, UMR 1123, université Paris-Inserm, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 23 mars 2021

Mots clés :

COVID-19

Évaluation par les pairs

Paternité

Prépublication

Revue

RÉSUMÉ

Cet article détaille le processus et les aléas de publication de trois articles se rapportant au SARS-CoV-2 et à la maladie qu'il provoque (COVID-19). Ces trois articles ont été publiés à un mois d'intervalle, entre mars et mai 2020. Leur médiatisation a conduit les autorités de santé françaises à intervenir. Notre article ne s'intéresse pas et n'évalue pas la qualité scientifique des articles présentés, mais a pour unique objectif d'ouvrir la réflexion sur la publication médicale. En décrivant ces trois cas particuliers, il soulève des questions sur la rétractation des articles, l'évaluation par les pairs, la prépublication, la paternité des articles, et la diffusion des informations scientifiques médicales y compris via les médias de masse. Il discute des nouveaux modes d'édition qui se profilent et de la diffusion des informations publiées en recherche clinique.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The present article details the publication process and the vicissitudes of three articles about SARS-CoV-2 and its related disease (COVID-19). The three articles were published one month apart between March and May 2020. Their mediatization led French health authorities to intervene. Our article does not focus on and does not assess the scientific quality of the articles presented, but only aims to open the reflection on medical publication. Beyond the description of these three specific cases, this article raises issues about article retraction, peer-reviewing, preprints, authorship and the dissemination of scientific medical information, including through the mass media. It discusses new publishing modes and the dissemination of published information in clinical research.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Authorship

COVID-19

Journal

Peer-review

Preprint

1. Introduction

Depuis la déclaration d'un groupe de cas de pneumonie le 31 décembre 2019 par les autorités chinoises et l'identification du coronavirus SARS-CoV-2 le 11 janvier 2020 [1], des centaines d'articles (*articles*), d'articles au stade d'épreuve (*proofs*) voire de pré-épreuve (*preproofs*), ou de manuscrits non évalués par des pairs

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : fperetz@abelia-science.fr (F. Péretz).

(preprints) ont été publiés sur le sujet [2]. Le 6 janvier 2021, la saisie du mot « COVID-19 » (pour *coronavirus disease 2019*) dans la barre de recherche de PubMed identifiait 89 470 articles traitant de l'infection par le SARS-CoV-2, soit plus que le nombre annuel de publications scientifiques toutes disciplines médicales confondues pour la France [3].

Confrontées à cet afflux d'articles et à la concurrence entre revues, et face au besoin de connaissances des scientifiques et à leur appétence pour les articles portant sur le sujet, de nombreuses revues scientifiques ont choisi :

- de mettre en place des espaces dédiés aux articles traitant de ce virus ou de cette maladie ;
- de faciliter l'accès au contenu de ces articles par un libre accès ;
- de procéder à une évaluation accélérée des articles sur le sujet ;
- de mettre en ligne les manuscrits évalués par des pairs mais au stade d'épreuve ou de pré-épreuve.

Pour des motifs similaires à ceux des revues (appétence et concurrence) et parce que publier est essentiel [4], de nombreux scientifiques ont découvert et fait le choix de déposer rapidement leur(s) manuscrit(s) sur des serveurs communautaires tels que bioRxiv ou medRxiv spécialisés en biologie et en santé, et développés suite au succès d'arXiv [5]. D'autres ont soumis leur(s) article(s) à des revues en ligne que nous pourrions qualifier de « disruptives » car dépourvues de contrôle éditorial comme F1000Research ou Qeios. Finalement, les manuscrits sur la COVID-19 ont été déposés :

- auprès de revues classiques avec évaluation par des pairs (*reviews*) ;
- sur des serveurs communautaires ;
- auprès de revues dites disruptives (Fig. 1).

Cet article est une étude de cas. Il rapporte l'histoire et les conséquences de trois articles sur la COVID-19 publiés au moment du premier pic épidémique en France. Ces conséquences dépassent probablement les attentes des auteurs. Cet article ne s'intéresse aucunement à la valeur scientifique des articles présentés, mais a pour unique objectif d'ouvrir la réflexion sur la rédaction et la publication d'articles scientifiques et, au-delà, sur l'avenir de la publication.

2. Les articles

Les trois articles sélectionnés ont été publiés entre mars et mai 2020 à environ un mois d'intervalle [6–8]. Ils ont été publiés par des revues très différentes en termes de mode d'édition, de facteur d'impact, ou d'évaluation par les pairs. Ces trois articles ont été largement repris dans les médias grand public. Cette médiatisation a conduit les autorités de santé françaises à intervenir. Ces articles ont impacté les connaissances et les croyances de la population générale et des soignants, et ont créé des espoirs et parfois des comportements à risque comme un mésusage ou une surconsommation médicamenteuse. Ils ont également créé des polémiques qui heureusement ne semblent pas avoir discrédité la Science dans la population générale française [9], mais qui perdurent comme en témoigne l'article du 21 juillet 2020 sur le blog Rédaction Médicale et Scientifique de H. Maisonneuve [10].

Chronologiquement, le premier article a été publié le 20 mars 2020 dans *International Journal of Antimicrobial Agents*, une revue sous l'égide de l'*International Society of Antimicrobial Chemotherapy*, ayant pour rédacteur en chef un professeur de pharmacologie d'un institut de recherche hospitalo-universitaire. Cet article présentait les résultats de travaux réalisés en France ; le premier et le dernier auteur sont chercheurs dans ce même institut [6]. Le facteur

d'impact de la revue est de 4,6 [11]. Son index h de 118 classe cette revue à la 52^e place parmi les 300 revues traitant de maladies infectieuses [12]. Sur son site internet, la revue annonce un délai moyen pour une première décision sur un manuscrit de 3,1 semaines [11].

Le manuscrit a été soumis à la revue le 16 mars 2020 et mis en ligne sur medRxiv le jour même (Fig. 2). Il a été accepté pour publication par la revue le 17 mars 2020 et mis en ligne sous forme de pré-épreuve le 20 mars 2020 [13].

Cet article rapporte les résultats d'une étude observationnelle, comparative, non-randomisée conduite en ouvert afin de mesurer l'effet de l'hydroxychloroquine (600 mg par jour) chez 42 patients infectés par le SARS-CoV-2 et malades (dits patients COVID-19). Sur ces 42 patients COVID-19, 26 étaient pris en charge par l'institut hospitalo-universitaire et traités par l'hydroxychloroquine. Les 16 autres patients, pris en charge en dehors de l'institut, n'étaient pas traités par l'hydroxychloroquine, et servaient de témoins. Le critère principal d'évaluation était la présence du virus déterminée par une réaction en chaîne à la polymérase (PCR) positive six jours après le début du traitement. Les commentaires déposés sur medRxiv et PubPeer (un site internet permettant d'émettre des commentaires sur des articles scientifiques en post-publication) pointaient de nombreuses faiblesses méthodologiques comme :

- le taux d'attrition ou pourcentage de patients perdus de vue supérieur à 20 % (à noter que six patients atteints de COVID-19 traités par l'hydroxychloroquine ayant prématurément quitté le traitement et l'étude, dont un pour décès et trois pour transfert dans une unité de soins intensifs, n'ont pas été inclus dans l'analyse) ;
- les prises en charge dans des hôpitaux différents des patients COVID-19 traités par l'hydroxychloroquine et des patients témoins ;
- les possibles tests faux négatifs.

Ces faiblesses méthodologiques ont été résumées dans le récent article de PE Alexander et al. [14], et l'ensemble des commentaires publiés sur l'article repris et réorganisés par E. Bik sur le blog *Science Integrity Digest* [13].

Les résultats encourageants de cet essai ont été largement diffusés dans la communauté scientifique et les médias grand public y compris les réseaux sociaux. Au-delà de la polémique créée sur le sujet, ces résultats ont provoqué un engouement inédit. Le *rush* vers les spécialités médicamenteuses à base de chloroquine ou d'hydroxychloroquine a provoqué une rupture de stock pour les patients nécessitant un traitement régulier par ces médicaments dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), et des comportements ayant parfois eu des conséquences délétères [15].

Confrontées à cette déferlante médiatique et aux risques de rupture de stock et de mésusage, les autorités françaises ont publié deux décrets au Journal Officiel [16,17]. Ces décrets datés du 25 et 26 mars 2020 autorisent la prescription de l'hydroxychloroquine pour les patients COVID-19 pris en charge dans un établissement de santé, sous la responsabilité du médecin prescripteur et dans le respect des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). En revanche, ils limitent l'usage de la spécialité pharmaceutique en médecine de ville, en interdisant sa dispensation en pharmacie d'officine en dehors des indications de son AMM.

Depuis, selon les données PubMed (interrogation du 9 janvier 2021), l'auteur de ce premier article a été auteur de 16 autres articles sur la COVID-19 et l'hydroxychloroquine, dont 9 publiés dans *International Journal of Antimicrobial Agents* et l'article a été cité 1461 et commenté 13 fois. Un de ces articles publié en juillet dans *International Journal of Antimicrobial Agents* [18], sollicité par les éditeurs du journal, pointait les lacunes méthodologiques et le caractère non informatif de l'article initial [6]. En janvier 2021, dans un article publié dans la même revue, les auteurs ré-analisaient

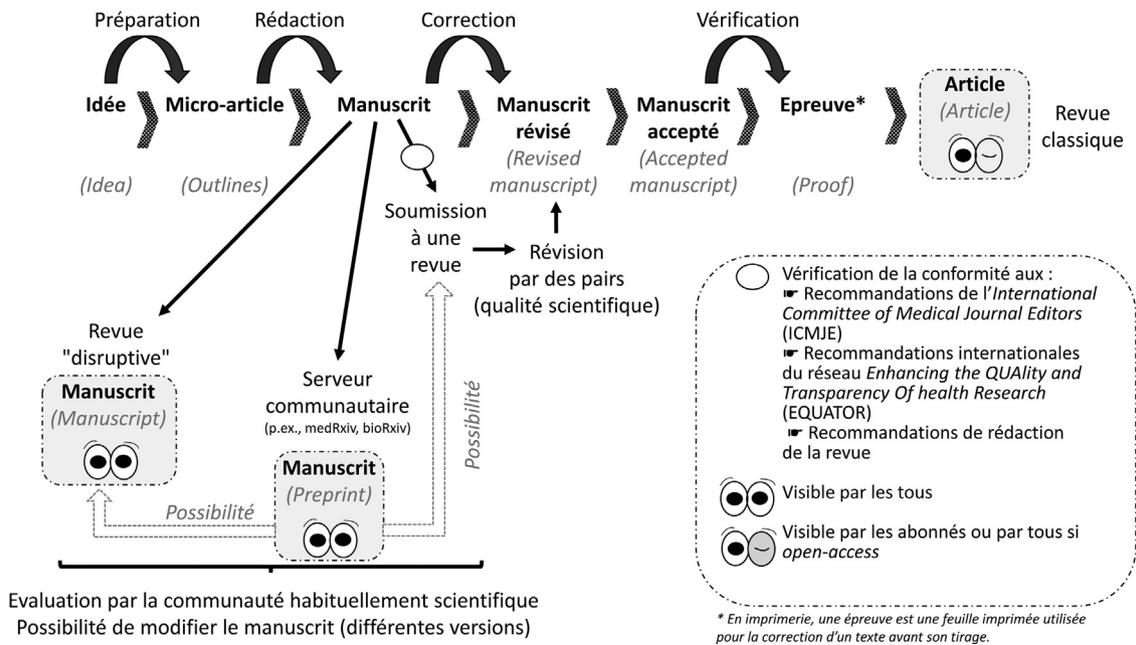


Fig. 1. Processus de publication d'un article.

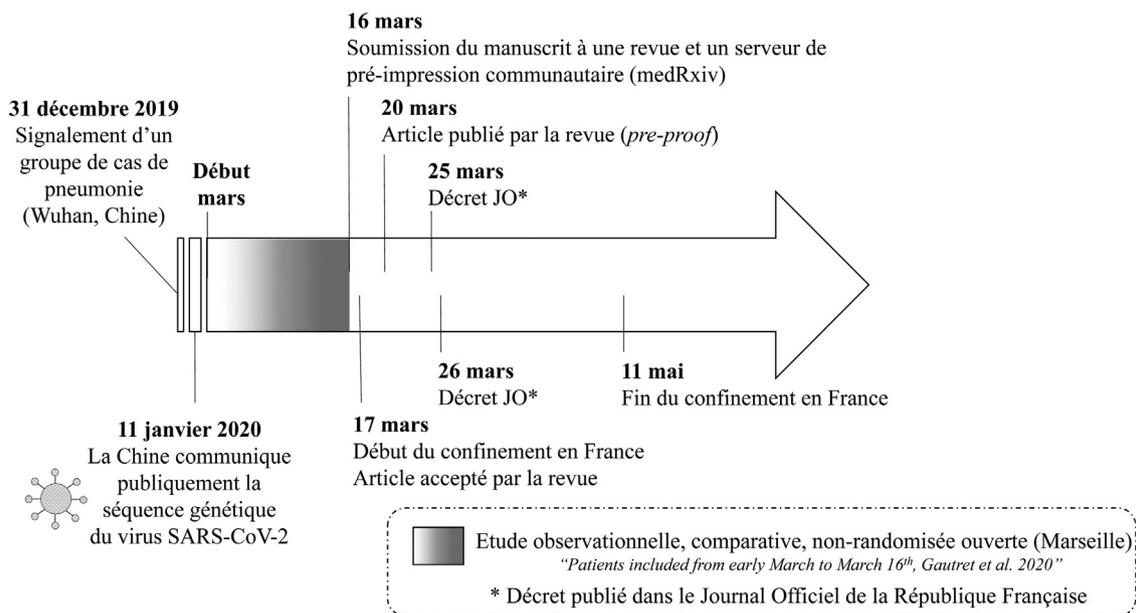


Fig. 2. Parcours du premier article [6].

leurs données et admettaient notamment que le retrait de six patients de l'étude pouvait avoir créé un biais [19].

Le deuxième article a été publié le 19 avril 2020 sur Qeios [7]. Qeios se revendique d'être un nouveau type de revue. Cette revue pratique l'évaluation par les pairs post-publication (ou PPPR pour *Post-Publication Peer Review*) comme F1000Research, mais, contrairement à cette dernière, n'est pas référencée dans PubMed et n'a pas de facteur d'impact calculé. Qeios ne répond pas aux critères actuels servant à définir les revues prédatrices, car cette revue ne demande pas aux auteurs de payer pour être publiés, mais compte sur ses abonnés pour se financer.

Le manuscrit déposé sur la plateforme rapporte les résultats d'une étude observationnelle transversale conduite entre le 23 mars et le 9 avril 2020 dans un centre hospitalier universitaire en France. Cette étude dont l'objectif était de mesurer la fréquence

de patients fumeurs actifs parmi les patients COVID-19 symptomatiques vus en ambulatoire ou hospitalisés (hors réanimation) montrait que cette fréquence était plus faible que dans la population générale française.

Compte tenu du processus éditorial de Qeios, le document mis en ligne (*preprint* version 1) était un manuscrit non évalué par des pairs. Le lendemain et le surlendemain de sa mise en ligne, la version 1 de ce manuscrit évoluait vers une version 2 puis 3, intégrant certains des commentaires des premiers lecteurs. Une version 4 était mise en ligne le 9 mai 2020. Les versions se distinguaient notamment sur le nombre d'auteurs : quatorze pour la version 4 versus trois pour la version 1.

Le 19 juin 2020, les données bibliométriques (*altmetrics*) de la revue, qui intègrent aux traditionnelles données bibliométriques des données issues des réseaux sociaux, indiquaient que :

- les versions 1, 2, 3, et 4 avaient respectivement été vues 753, 16 450, 126 708, et 5288 fois ;
- les quatre versions avaient été commentées huit fois au total ;
- l'article avait été twitté plus de 300 fois ;
- moins de 3 % des personnes l'ayant twitté étaient des scientifiques et 2 % étaient des journalistes.

Le parcours de cet article est résumé dans un schéma (Fig. 3).

Dès la mise en ligne de la version 1, les conclusions de l'étude étaient reprises par de nombreux médias grand public, français et internationaux [20–22], avec des titres accrocheurs (« des vertus inespérées », « plusieurs constatations de terrain assez troublantes » ...) associés à de possibles explications scientifiques (« la nicotine pourrait bien empêcher le virus de [...] pénétrer dans les cellules »). Compte tenu de la possible propagation dans l'opinion publique de l'idée d'une éventuelle action protectrice de la nicotine et afin de garantir l'approvisionnement continu et adapté des personnes en sevrage tabagique et de prévenir les risques sanitaires liés à une consommation excessive ou un mésusage de ces produits, un arrêté était rédigé le 23 avril 2020 [23]. De plus, le 9 mai 2020, le HCSP émettait un avis relatif au lien entre tabagisme et COVID-19 [24]. Dans cet avis et après une analyse de l'ensemble des données disponibles, le HCSP recommandait, sur la base des connaissances et ressources disponibles au moment de l'avis, de réfuter dans toute communication publique l'information sur le tabac présenté comme protecteur vis à vis de l'infection par SARS-CoV-2.

Depuis la publication de cet avis, la version 4 du manuscrit a été consultée 205 196 fois (au 10 janvier 2021), et de nombreux articles publiés dans des revues classiques, sur des serveurs communautaires, ou auprès de revues dites disruptives, ont confirmé la moindre prévalence de fumeurs parmi les patients hospitalisés pour COVID-19 et se sont interrogés sur les éventuels liens entre tabac ou nicotine et COVID-19 [25–27] et/ou sur la communication de résultats pouvant générer des comportements individuels à risque [28].

Le troisième article a été publié dans *The Lancet* [8]. *The Lancet* est considéré comme l'une des plus prestigieuses revues scientifiques médicales. Sur les 7462 journaux scientifiques médicaux identifiés et classés par Scimago, *The Lancet* se situe à la 11^e place [12]. Son facteur d'impact est de 60,4 [29] et son index h est de 747 [12].

L'article rapportait les résultats d'une analyse de registres multinationaux où l'efficacité et l'innocuité de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine, associées ou non à un macrolide, étaient évaluées. Selon l'article, les données de 96 032 patients COVID-19 dont 14 888 ayant pris l'une des quatre possibilités de traitement décrites ci-dessus avaient été obtenues auprès de 671 hôpitaux situés sur les six continents. Ces données avaient été anonymisées et agrégées par Surgisphere, une société américaine fondée en 2008 par le deuxième auteur de l'article.

L'article était publié sur le site de *The Lancet* le 22 mai 2020. Suite à de nombreuses réactions de lecteurs, et notamment parce que les données présentées pour l'Australie n'étaient pas compatibles avec celles des autorités de santé australiennes, l'article était corrigé le 30 mai 2020 [30]. Finalement, en juin 2020, suite aux doutes émis par de nombreux chercheurs sur la possibilité de récolter autant de données en aussi peu de temps et sur certains des résultats [31], un audit indépendant des données a été demandé par trois des quatre auteurs de l'étude. Un courrier a été mis en ligne sur le site de la revue par les membres du comité de rédaction le 3 juin 2020 afin d'informer et de mettre en garde les lecteurs [32]. Les commentaires de lecteurs n'ont pas été publiés par *The Lancet*, alors qu'à la même période, les commentaires sur un autre article évaluant l'efficacité de l'hydroxychloroquine chez des patients atteints de COVID-19 étaient mis en ligne par *The BMJ* [33]. Le 5 juin 2020, *The Lancet* publiait un courrier des auteurs, à l'exception de Desai SS, fondateur de Surgisphere, demandant le retrait de l'article. Les trois

coauteurs indiquaient ne pas avoir eu accès aux données brutes ; ils précisèrent que Surgisphere avait refusé l'évaluation des données par un pair indépendant au motif que la divulgation de ces données violerait les accords et les exigences de confidentialité qui la lient à ses clients. Finalement, cet article (Fig. 4) ainsi qu'un autre article publié par trois des mêmes auteurs dans le *New England Journal of Medicine* à partir de la même base de données étaient retirés [34,35].

Le 24 mai 2020, soit deux jours après la publication de l'article dans *The Lancet*, le HCSP arrêta le bras hydroxychloroquine de l'essai européen Discovery [36]. Le 25 mai 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonçait un arrêt temporaire du bras hydroxychloroquine de l'essai mondial Solidarity [37] et le 26 mai 2020, en France, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) engageait une procédure de suspension des inclusions des patients COVID-19 dans les essais cliniques menés en France évaluant l'hydroxychloroquine [38]. La dérogation de prescription, de dispensation et d'administration de l'hydroxychloroquine aux patients COVID-19 hospitalisés était annulée par décret [39].

Depuis la publication et la rétractation de cet article du *Lancet* et afin de réduire le risque de rétractation d'articles pour de tels motifs, le journal a modifié la déclaration d'engagement des auteurs. Ainsi, par exemple, les données devront être vues et vérifiées par au moins deux auteurs clairement identifiés dans la déclaration des contributeurs de l'article et, pour les larges études en vie réelle, au moins un des pairs évaluateurs de l'article devra connaître les détails de la base de données de façon à pouvoir en comprendre les forces et les limites [40].

3. Discussion

Cet article est une étude de trois cas. Il ne couvre pas l'ensemble des processus et aléas de publication. Néanmoins, les trois cas présentés montrent qu'il existe des dysfonctionnements dans le processus de publication et que ces dysfonctionnements concernent différentes revues ou plateformes d'édition d'articles ou de manuscrits scientifiques médicaux ayant des niveaux de qualité et de contrôle différents. Ils illustrent aussi les conséquences majeures en termes de décision de santé publique au niveau national et international que peuvent avoir ces dysfonctionnements, quelle que soit leur importance, confirmant la nécessité d'une réflexion sur les procédures de publication en recherche médicale, y compris et, peut-être surtout, en période de crise sanitaire mondiale [41].

3.1. Rétractation d'articles

Les articles sont rétractés lorsque leurs résultats sont considérés comme n'étant plus fiables du fait d'erreurs (méthodologiques ou non) ou de non-respect volontaire ou involontaire des règles de la recherche clinique ou de la publication (fraude, plagiat, violation des règles d'éthique...).

La rétractation d'articles n'est pas exceptionnelle. Selon un article publié en 2011 [42], le taux de rétractation des articles atteignait les 0,04 % pour les revues à haut facteur d'impact en 2011 et était en progression depuis plusieurs années. Pour beaucoup cependant, ce taux ne représente que la face émergée de l'iceberg, 2 % des scientifiques admettant avoir déjà commis des fautes sérieuses [43] et de nombreux articles rétractés n'étant pas signalés.

Compte tenu du nombre de publications sur la COVID-19, le nombre d'articles qui pourraient être rétractés devrait donc approcher la quarantaine sur PubMed et celui des articles qui « mériteraient » d'être rétractés le millier. Début janvier 2021, une vingtaine d'articles étaient identifiés comme rétractés sur PubMed, et la base de données *Retraction Watch* identifiait 62 items (21 aux

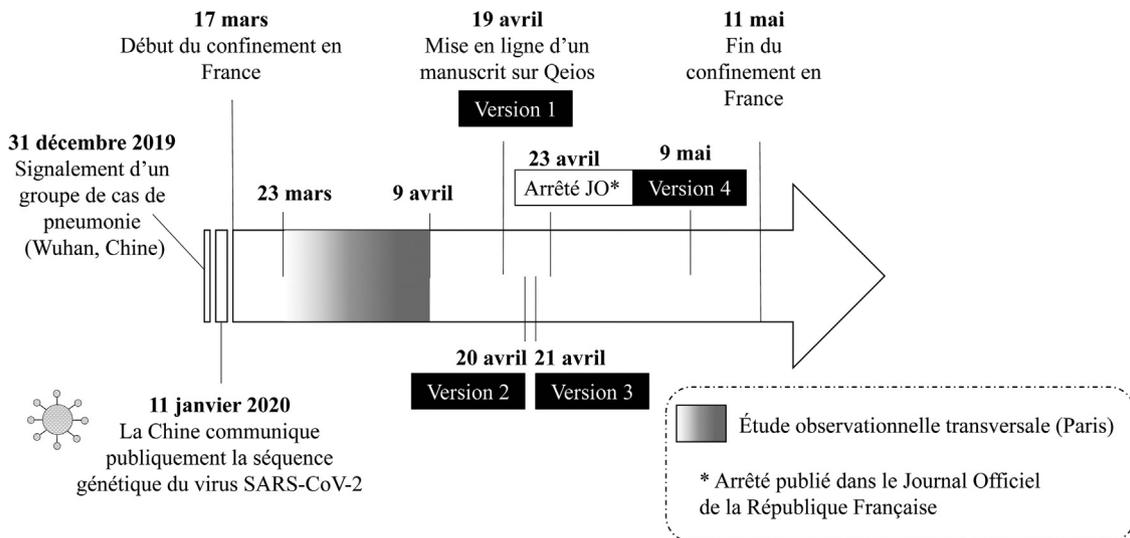


Fig. 3. Parcours du second article [7].

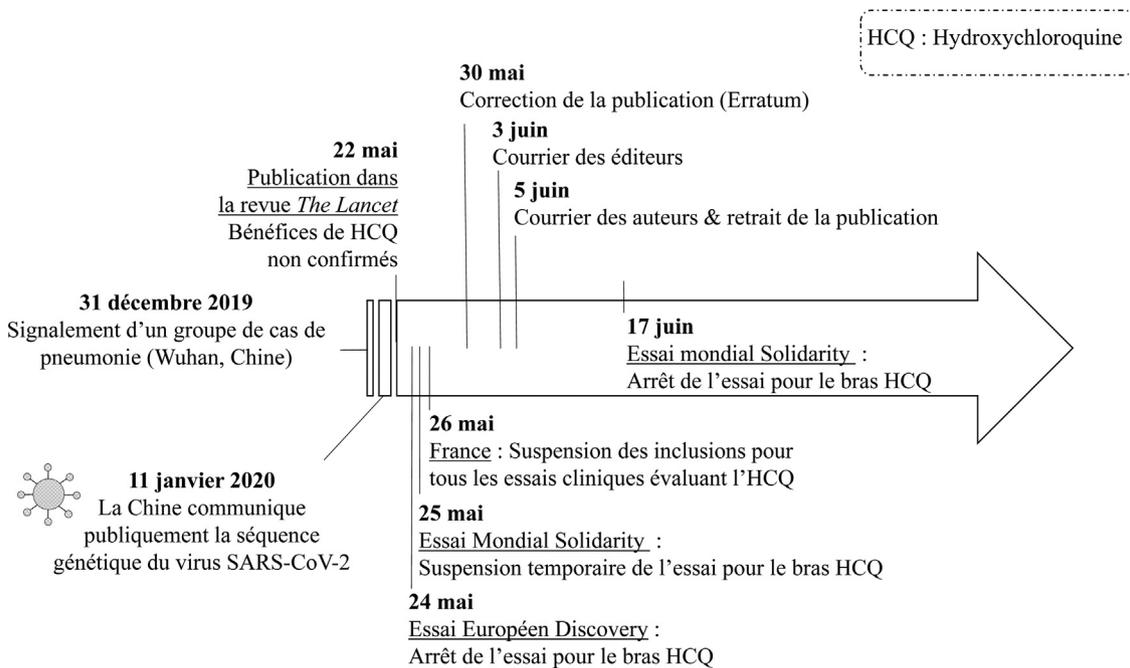


Fig. 4. Parcours du troisième article [8].

États-Unis, 17 en Chine, 5 en Inde, et 4 en France, notamment). Pour la France, parmi les articles identifiés sur *Retraction Watch* figure le premier article analysé ici [6].

Une fois l'erreur ou le non-respect identifié, rétracter un article est sain, ne pas le faire serait faire une erreur supplémentaire.

De façon contre-intuitive, les rétractations d'article sont plus fréquentes dans les revues à haut facteur d'impact. Il est fréquemment avancé que leur haut degré d'exigences et les avantages qu'elles procurent aux auteurs (notoriété, avancement professionnel, financement...) poussent ces derniers vers plus d'arrangements. Il est également possible que, du fait de leur notoriété, ces revues aient davantage que les autres revues la capacité à résister aux tempêtes médiatiques qui suivent ces rétractations à l'instar de celle qui a suivi la rétractation du troisième article analysé ici [31]. Enfin, les articles soumis dans ces revues à haut facteur d'impact touchent une plus large audience et sont donc lus et revus par un plus grand nombre de chercheurs, augmentant les

chances de mettre en évidence les erreurs ou non-respects [42]. C'est d'ailleurs ce qui s'est produit pour l'article publié dans *The Lancet*. La plupart du temps, les pairs n'ont pas accès aux données sources ; la faille n'était donc pas là. Par contre, les pairs auraient dû, à l'instar des lecteurs, percevoir les indices incitant à demander cet accès aux données sources. Il est possible que la notoriété des auteurs (455 articles à l'actif de Mehra MR selon PubMed) ou l'accélération du processus d'évaluation mis en place compte tenu de l'urgence sanitaire soient en partie responsables. Une évaluation du manuscrit avant publication à l'instar de ce qui se fait lors du dépôt sur un serveur communautaire ou auprès d'une revue avec PPPR aurait pu éviter la publication et rétractation de cet article.

3.2. Évaluation traditionnelle de la qualité des manuscrits

La capacité des revues à s'adapter à la crise sanitaire s'est révélée exceptionnelle bien que d'aucuns diront que la littérature actuelle

sur la prise en charge des patients atteints de COVID-19 regorge d'articles sur des succès thérapeutiques observés auprès d'un petit nombre de patients dans des études observationnelles ne tenant pas toujours compte des nombreux facteurs confondants [43]. L'une des adaptations les plus marquantes et la plus nécessaire est la réduction du temps d'évaluation par les pairs. Le processus d'évaluation par des pairs des articles en recherche clinique prend habituellement six à huit semaines, mais peut parfois durer plusieurs mois. Pour la COVID-19, ce délai a parfois été réduit à 48 heures. L'appétence de la communauté scientifique pour le sujet et éventuellement la rupture dans le temps social et individuel, notamment lors de confinement, peuvent avoir permis à certains pairs de disposer du temps et de l'envie nécessaires pour réaliser ces évaluations.

La recherche de pairs évaluateurs (*reviewers*) semble souvent être le goulot d'étranglement du processus de publication. Or, selon une méta-analyse [44], aucune des interventions destinées à raccourcir le délai de relecture par les pairs mises en œuvre à ce jour n'a atteint son objectif. Les études incluses dans cette méta-analyse étaient cependant rares et les solutions plutôt simplistes (email ou appel préalable à l'envoi du manuscrit).

Au-delà du temps nécessaire à l'évaluation, la qualité de cette évaluation est primordiale pour assurer la qualité des articles. Selon la même méta-analyse, la qualité de l'évaluation était améliorée par une évaluation par les pairs non anonyme et la présence parmi les pairs d'un statisticien. La présence parmi les pairs évaluateurs de rédacteurs médicaux, spécialistes de la publication, n'a à notre connaissance jamais été évaluée.

S'il est bien admis qu'un manuscrit dé-identifié et *a contrario* des pairs évaluateurs non anonymes pourraient favoriser une évaluation impartiale des articles, l'indépendance du comité de rédaction de la revue n'est pas souvent envisagée. Pourtant, les comités de rédaction interviennent à plusieurs étapes du processus de publication : sélection des manuscrits à évaluer, choix des pairs évaluateurs, décision finale de publication. Le premier article que nous citons en est une illustration. Il est d'ailleurs cité dans un manuscrit mis en ligne sur MetaArXiv traitant de la problématique des revues dites d'autopromotion (*self-promotion journals*), c'est-à-dire publiant une forte proportion d'articles rédigés par un même groupe de chercheurs, notamment des chercheurs ayant des liens privilégiés avec les membres du comité de rédaction de la revue, et alors même que ces articles présentent les résultats de travaux de recherche de faible qualité [45].

3.3. Partage des données, évaluation communautaire, et nouveaux modes de publication

Le troisième article analysé illustre l'intérêt d'une plus grande transparence vis-à-vis des données sources. Au-delà de la compétition et des conflits d'intérêt existants dans le monde de la recherche clinique, du droit de regard pour garantir la qualité du travail, le partage de données au moment de la publication peut également permettre de réaliser de nouvelles analyses, optimisant ainsi les données collectées sur la personne humaine. Ce partage des données (*data sharing*) doit se développer [46].

De même, le partage avant publication de manuscrits en permettant la collaboration entre individus issus de différents horizons peut aussi donner naissance au développement de nouvelles idées ou de nouveaux concepts en ouvrant davantage les discussions scientifiques. Enfin, la soumission sur un serveur communautaire ou auprès d'une revue avec PPPR qui permet de partager son manuscrit avec la communauté pourrait également être un moyen d'améliorer la qualité de l'article par un processus dit de « travail en cours » (*work in progress*). Elle aurait permis de mettre en évidence les lacunes méthodologiques avant publication du premier et du troisième article [6,8].

Jusqu'à la pandémie, en biologie et en santé, les serveurs communautaires étaient très peu utilisés. Possiblement parce que, depuis 1969, la plupart des revues scientifiques avaient adopté une politique les engageant à ne pas considérer ni publier des manuscrits dont les résultats avaient été présentés aux médias ou déjà publiés (hors congrès). Cette règle longtemps respectée était basée sur le principe que les revues, par leur processus d'évaluation par les pairs et de contrôle qualité (mise en forme...), assuraient la validité des données divulguées. La crise sanitaire a fait voler en éclat un principe qui s'ébranlait depuis l'épidémie de SIDA dans les années 90. Ainsi, d'après un manuscrit disponible sur bioRxiv [47], environ 15 000 preprints sur la COVID-19 ont été déposés en quatre mois sur 40 plateformes différentes, dont 4 000 sur medRxiv, et, selon une étude publiée en 2019 [48], environ deux tiers des manuscrits publiés sur bioRxiv après 2017 ont ensuite été soumis à une revue avec évaluation par des pairs et les articles publiés. Enfin, tout récemment, *eLife* a décidé de ne considérer pour publication que les articles déjà déposés sur un serveur communautaire ou à défaut de les soumettre à un serveur avant toute publication [49].

La diffusion à un grand nombre de lecteurs soulève de nombreuses questions. La première de ces questions concerne la paternité des articles, comme l'illustrent les différentes versions du second article passé de trois à 14 auteurs au fil du temps [7]. Or, selon les règles de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), être auteur nécessite de remplir quatre conditions :

- apporter des contributions substantielles à la conception et la méthode, l'acquisition de données, ou l'analyse et l'interprétation des données ;
- apporter une contribution substantielle à la rédaction de l'article ou sa révision critique impliquant une contribution importante au contenu intellectuel ;
- approuver la version finale du manuscrit ;
- assumer la responsabilité de tous les aspects du travail, et s'assurer que les questions relatives à l'intégrité et l'exactitude de toutes les parties du travail ont été correctement prises en compte et résolues.

Faut-il prévoir de redéfinir la notion de paternité de l'article (*authorship*) pour permettre aux contributeurs qui font évoluer significativement le manuscrit déposé sur le serveur communautaire ou la revue PPPR d'être coauteurs ?

Une autre question est la capacité des utilisateurs de ces sites à juger de la qualité scientifique des manuscrits : tous les lecteurs ne sont pas nécessairement des scientifiques, bien formés à la recherche clinique, connaissant les bonnes pratiques cliniques assurant une qualité éthique et scientifique, ou le raisonnement et la méthodologie des essais ; tous n'ont pas appris à développer leur esprit critique ; peu sont capables de vérifier la qualité de l'étude et ses biais méthodologiques, d'autant plus que cette vérification demande de multiples recoupements et prend du temps. D'ailleurs, la plupart des lecteurs du second article, comme ceux d'articles publiés dans d'autres revues, n'étaient pas des scientifiques [7].

Plus cruciale encore est la question de l'utilisation des résultats de ces manuscrits, par les lecteurs dans les réseaux sociaux et par les journalistes, y compris scientifiques, dans les médias de masse. La médiatisation de ces articles indépendamment de leur qualité et du niveau de preuve de leurs conclusions a eu un impact sur les comportements individuels et les décisions publiques.

Finalement, ces plateformes qui peuvent avoir un rôle de « chiens de garde », alertant sur les articles douteux, peuvent aussi permettre de diffuser des résultats douteux, y compris à large échelle, et peuvent influencer l'opinion et les pouvoirs publics. Quoi qu'il en soit, l'utilisation de ces serveurs communautaires voire des revues PPPR devrait se développer, car ces nouveaux modes

d'édition répondent aux attentes actuelles des auteurs et des lecteurs : partage, co-construction, lancement d'alerte, gratuité du dépôt et de la mise à disposition de nouvelles connaissances. Aux auteurs toutefois de faire attention au contenu des manuscrits qu'ils déposeront sur ces plateformes, car ces manuscrits et les commentaires y seront conservés et pourront être retrouvés des années plus tard, notamment grâce à Google Scholar, l'outil de recherche d'articles scientifiques développé par Google. La publication sur ces plateformes d'un manuscrit insuffisamment préparé pourrait s'avérer contre-productive.

4. Conclusion

Les trois cas rapportés mettent en lumière l'importance de la publication d'articles et le fonctionnement de cette étape du processus de la recherche clinique. Face à la pandémie de COVID-19, les comités de rédaction et les maisons d'édition ont prouvé qu'ils pouvaient se mobiliser rapidement. Les scientifiques ont découvert la publication des manuscrits (*preprint*) et ont pris goût à l'accès gratuit aux publications (*open access*), via notamment les serveurs communautaires. Les comités de rédaction et les maisons d'édition doivent évoluer rapidement pour répondre aux nouvelles attentes des auteurs et des lecteurs. Les médias et le public doivent comprendre le doute. Ils ne doivent pas accorder trop de crédit immédiat aux articles publiés, car chaque étude en recherche clinique n'a pas pour objectif d'atteindre une vérité mais d'accumuler des preuves pour aller vers un consensus. S'il n'existe pas de solution miracle pour une publication sans faille, nous pensons qu'une meilleure information des scientifiques aux nouveaux modes de publication, un renforcement des procédures éditoriales et d'évaluation, ainsi qu'un développement de la recherche sur la publication, pourraient contribuer à limiter ces failles [50].

Déclaration des liens d'intérêts

F. P. et J. V. sont respectivement cogérante et salariée d'une entreprise spécialisée en publication et rédaction médicale.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). COVID-19—Chronologie de l'action de l'OMS. <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covid-timeline>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [2] Callaway E, Cyranoski D, Mallapaty S, Stoye E, Tollefson J. The coronavirus pandemic in five powerful charts. *Nature* 2020;579:482–3.
- [3] Fontelo P, Liu F. A review of recent publication trends from top publishing countries. *Syst Rev* 2018;7:147.
- [4] Duracinsky M, Lalanne C, Rous L, Fofana Dara A, Baudoin L, Pellet C, et al. Barriers to publishing in biomedical journals perceived by a sample of French researchers: results of the DIAzePAM study. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:96.
- [5] Callaway E. Will the pandemic permanently alter scientific publishing? *Nature* 2020;582:167–8.
- [6] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
- [7] Miyara M, Tubach F, Pourcher V, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, et al. Low rate of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. <https://doi.org/10.32388/WPP19W.4>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [8] Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN, RETRACTED.: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020 [S0140-6736(20)31180-6].
- [9] Dubois M. La crise a-t-elle changé notre regard sur la science? *CNRS Le Journal*. <https://lejournal.cnrs.fr>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [10] Maisonneuve H. COVID-19: des français adorent les revues prédatrices pour publier leurs articles refusés sur AZI/HCO. c'est du lourd! <https://www.redactionmedicale.fr>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [11] International Journal of Antimicrobial Agents. *Journal Metrics*. <https://www.journals.elsevier.com/international-journal-of-antimicrobial-agents>. Accès au site le 6 janvier 2021.
- [12] Scimago Journal & Country Rank. <https://www.scimagojr.com>. Accès au site le 6 janvier 2021.
- [13] Bik E. Thoughts on the Gautret et al. paper about Hydroxychloroquine and Azithromycin treatment of COVID-19 infections. *Science Integrity Digest*. <https://scienceintegritydigest.com/2020/03/24/thoughts-on-the-gautret-et-al-paper-about-hydroxychloroquine-and-azithromycin-treatment-of-covid-19-infections/>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [14] Alexander PE, Debono VB, Mammen MJ, Iorio A, Aryal K, Deng D, et al. COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine. *J Clin Epidemiol* 2020;123:120–6.
- [15] Moore N. Chloroquine for COVID-19 infection. *Drug Safety* 2020;43:393–4.
- [16] JORF n°0074 du 26 mars 2020. Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041755775&categorieLien=id>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [17] JORF n°0075 du 27 mars 2020. Décret n° 2020-337 du 26 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041759437&categorieLien=id>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [18] Rosendaal FR. 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. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106063.
- [19] Gautret P, Hoang VT, Honoré S, Roussel Y, Million M, Lagier JC, et al. Response to the use of hydroxychloroquine in combination with azithromycin for patients with COVID-19 is not supported by recent literature. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57:106241.
- [20] Santi P. Coronavirus: la proportion de fumeurs parmi les personnes atteintes du Covid-19 est faible. https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/04/22/coronavirus-une-proportion-reduite-de-fumeurs-parmi-les-malades_6037365_3244.html. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [21] Taveira C, Quancard J. Coronavirus: les fumeurs moins touchés par le covid-19, la nicotine pourrait avoir des vertus préventives. <https://www.cnews.fr/france/2020-04-24/coronavirus-les-fumeurs-moins-touchees-par-le-covid-19-la-nicotine-pourrait-avoir>. Publié le 24 avril 2020. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [22] Julia V. La nicotine, une arme contre le Covid? <https://www.franceinter.fr/la-nicotine-une-arme-contre-le-covid>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [23] Arrêté du 23 avril 2020 complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041817219>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [24] Haut Conseil de la sante publique (HCSP). Avis relatif au lien entre le tabagisme et la Covid-19. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200509_avirelaulieentletabetlacov.pdf. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [25] González-Rubio J, Navarro-López C, López-Nájera E, López-Nájera A, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD, et al. A systematic review and meta-analysis of hospitalised current smokers and COVID-19. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:7394.
- [26] Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *C R Biol* 2020;343:33–9.
- [27] Zureik M, Baricault B, Vabre C, Semenzato L, Drouin J, Cuenot F, et al. Nicotine-replacement therapy, as a surrogate of smoking, and the risk of hospitalization with Covid-19 and all-cause mortality: A nationwide, observational cohort study in France. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.28.20160630v1>. Accès au site le 06 janvier 2021.
- [28] Alla F, Berlin I, Nguyen-Thanh V, Guignard R, Pasquereau A, Quelet S, et al. Tobacco and COVID-19: a crisis within a crisis? *Can J Public Health* 2020;111:995–9.
- [29] The Lancet. About the journal. <https://www.thelancet.com/lancet/about>. Accès au site le 06 janvier 2021.
- [30] Department of Error. *Lancet* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\).S0140-6736\(20\)31249-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20).S0140-6736(20)31249-6).
- [31] Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020;395:1820.
- [32] The Lancet Editors. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020;395:e102.
- [33] Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844.
- [34] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e102.
- [35] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2582.
- [36] Haut Conseil de la Santé Publique. Covid-19: utilisation de l'hydroxychloroquine. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=837>. Accès au site le 06 janvier 2021.

- [37] World health organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-25 May 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-25-may-2020>. Accès au site le 06 janvier 2021.
- [38] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). COVID-19: l'ANSM souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients - Point d'Information <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-l-ANSM-souhaite-suspendre-par-precaution-les-essais-cliniques-évaluant-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-Information>. Accès au site le 06 janvier 2021.
- [39] Sanofi. Point de situation Plaquenil®. <https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/actualites-produits/point-de-situation-plaquenil>. Accès au site le 06 janvier 2021.
- [40] The Editors of The Lancet Group. Learning from a retraction. *Lancet* 2020;396:1056.
- [41] Le Jeunne C, Chassany O. Réflexions autour du développement des médicaments en période d'épidémie. In: Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET) éd. Les traitements dans la Covid 19. La thérapeutique en mouvement: enjeux et réalités scientifiques. Paris: MedLine; 2020. p. 115–52.
- [42] Fang FC, Casadevall A. Retracted science and the retraction index. *Infect Immun* 2011;79:3855–60.
- [43] Lane HC, Fauci AS. Research in the Context of a Pandemic. *N Engl J Med* 2021;384:755–7.
- [44] Bruce R, Chauvin A, Trinquart L, Ravaut P, Boutron I. Impact of interventions to improve the quality of peer review of biomedical journals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:85.
- [45] Locher C, Moher D, Cristea IA, Naudet F. Publication by association: the Covid-19 pandemic reveals relationships between authors and editors. <https://osf.io/preprints/metaarxiv/64u3s/>Accès au site le 06 janvier 2021.
- [46] Bierer BE, Crosas M, Pierce HH. Data authorship as an incentive to data sharing. *N Engl J Med* 2017;376:1684–7.
- [47] Fraser N, Brierley L, Dey G, Polka JK, Palfy M, Coates JA. Pre-printing a pandemic: the role of preprints in the COVID-19. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.22.111294v1>. Accès au site le 06 janvier 2021.
- [48] Abdill RJ, Blekhman R. Tracking the popularity and outcomes of all bioRxiv preprints. *Elife* 2019;8:e45133.
- [49] Maisonneuve H. eLife précurseur avec le système 'Publish then review': la rédaction ne prend en compte que des pré-publications. <https://www.redactionmedicale.fr>. Accès au site le 05 janvier 2021.
- [50] Casadevall A, Fang FC. Making the scientific literature fail-safe. *J Clin Invest* 2018;128:4243–4.