Rapport d'instruction à propos des signalements concernant dix publications de deux chercheurs travaillant à l'Institut Pasteur 19 mars 2021

I- Déroulement et résultats de la procédure d'instruction

L'Institut Pasteur a été informé fin 2019 de problèmes potentiels portant sur dix publications impliquant Anne Dejean et/ou Oliver Bischof, par Clare Francis (pseudonyme utilisé par un ou plusieurs des auteurs de signalement de méconduites scientifiques) à la suite de signalements sur PubPeer.

Les publications impliquent principalement deux scientifiques travaillant à l'institut Pasteur, Anne Dejean (AD) et Oliver Bischof (OB), dont la situation administrative est la suivante :

- Anne Dejean est actuellement directeur de recherche de classe exceptionnelle à l'Inserm depuis 2009 et professeur de classe exceptionnelle à l'Institut Pasteur depuis 2019. Elle a été recrutée comme chercheur Inserm en 1985, alors qu'elle travaillait dans le laboratoire du Pr Pierre Tiollais à Pasteur (Biologie moléculaire des infections virales et cancérologie Inserm U163). Elle est depuis 2003 directeur de l'unité Pasteur "Organisation Nucléaire et Oncogénèse" et de l'unité Inserm U579, devenue Inserm U993 en 2010.
- Oliver Bischof est actuellement directeur de recherches au CNRS. Il a obtenu sa thèse en 1995 chez le Pr Wittman à Berlin, puis a séjourné de 1996 à 1999 dans le laboratoire de Judith Campisi en tant que post-doctorant à Berkeley puis, en 1999 et 2000, dans le laboratoire de Farzin Farzaneh à Londres. Il a rejoint l'équipe de Anne Dejean, en tant que post-doctorant, en 2000. Dans cette équipe, il a été recruté comme chargé de recherches CNRS en 2004 puis promu directeur de recherches en 2013, année où il est devenu responsable d'une équipe en propre.

Suite au signalement reçu par Clare Francis le 8/11/2019, le référent intégrité scientifique (RIS) de l'Institut Pasteur, François Rougeon, a procédé à une première analyse des faits et en a informé les RIS de l'INSERM (Ghislaine Filliatreau) et du CNRS (Rémy Mosseri) le 22/11/2019. Une co-instruction a été décidée, et le groupe de trois RIS a été rejoint par Caroline Strube, membre de la Mission à l'Intégrité Scientifique du CNRS. Le RIS du CNRS a informé de cette co-instruction Oliver Bischof le 22/12/2019, et lui a demandé de répondre au signalement (réponse reçue le 13/01/2020). Pour l'Inserm, Ghislaine Filliatreau a confirmé à Anne Dejean l'ouverture de l'instruction lors d'un échange écrit qui a eu lieu le 02/12/2020. Trois réunions se sont tenues à l'Institut Pasteur en janvier et février 2020, au cours desquelles Anne Dejean et Oliver Bischof ont été entendus séparément et ensemble. Benoit Robert, de l'Institut Pasteur, assistait également à ces réunions.

Lors de ces premiers échanges, Olivier Bischof a affirmé être le seul responsable des problèmes éventuels signalés dans PubPeer pour les huit articles le concernant. Le premier auteur de chacun des deux autres articles ayant également déclaré être seul responsable des problèmes éventuels signalés, il n'est pas apparu nécessaire d'investiguer plus avant sur cet aspect des responsabilités. Oliver Bischof a également déclaré qu'il regrette le manque de rigueur associé aux erreurs/fautes commises, dues à la pression pour produire des résultats dans un contexte où il avait à gérer seul plusieurs projets. Il a ajouté qu'il n'a jamais eu l'intention de modifier le message scientifique des articles.

Après une première période d'environ cinq mois au cours desquels les référents se sont efforcés de participer à l'établissement d'un climat qui permettrait à Anne Dejean (AD) et Oliver Bischof (OB) de travailler ensemble à une analyse contradictoire des travaux dont ils étaient co-signataires, le dossier a été instruit selon deux processus parallèles.

Les dix publications analysées, parues entre 2001 et 2020, sont les suivantes :

- deux articles publiés dans *Molecular and Cellular Biology* respectivement en 2000 (2000-MCB) et 2008 (2008-MCB), qui n'impliquent que Anne Dejean (en dernier auteur).
- deux articles, publiés en 2001 dans Journal of Biological Chemistry (2001-JBC) et en 2020 dans Nature Cell Biology (2020-NCB), qui n'impliquent que Oliver Bischof (en premier et dernier auteur respectivement).
- six articles, publiés dans le *EMBO Journal* en 2002 (2002-EJ), *Molecular and Cellular Biology* en 2005 (2005-MCB), *Molecular Cell* en 2006 (2006-MC), *Nature Cell Biology en* 2007 (2007-NCB), *Nature Communications* en 2014 (2014-NC) et *Cell Reports en* 2016 (2016-CR), qui impliquent à la fois Oliver Bischof (en premier auteur pour les 4 premiers, en dernier pour les 2 derniers) et Anne Dejean (en dernier auteur pour les 3 premiers, en avant-dernier pour les 3 derniers).

Le dossier a été instruit en s'appuyant, d'une part sur les échanges entre les auteurs correspondants et les éditeurs ce qui constitue à une première analyse (processus A) et d'autre part sur l'élaboration d'un dossier d'expertise extensif et contradictoire qui a été soumis à l'évaluation de trois experts indépendants, constituant une seconde analyse menée indépendamment et en parallèle (processus B).

Processus A : pour chaque article, l'auteur principal - qui ici est le dernier auteur - a conclu avec les co-auteurs sur la mesure qu'ils estimaient appropriée de prendre : pas de réaction, demande de corrections auprès de l'éditeur, demande de rétractation auprès de l'éditeur. Il a préparé en conséquence le dossier d'argumentaire et la lettre à envoyer à l'éditeur, qui ont été approuvés par tous les auteurs.

Ce processus correspond à une expertise réalisée par les journaux dans lesquels les articles mis en cause ont été publiés. Elle est par construction indépendante de celle des institutions, sachant que les référents ont été tenus informés des échanges entre auteurs et éditeurs.

Processus B : les articles ont tout d'abord été analysés, comme il est classique, à partir des archives conservées au laboratoire et des explications données par les auteurs. Ainsi,

- pour chacun des six articles où ils sont impliqués ensemble (2002-EJ; 2005-MCB; 2006-MC; 2007-NCB, 2014-NC; 2016-CR), AD et OB ont vérifié et analysé les résultats présentés dans chacun des articles et interagit avec leurs co-auteurs pour préparer un dossier d'analyse,
- de la même manière, OB a vérifié et analysé avec ses co-auteurs les résultats présentés dans les deux articles 2001-JBC (où il est premier auteur) et 2020-NCB (où il est dernier auteur). AD a également analysé l'article 2001-JBC,
- de la même manière, AD a vérifié et analysé avec ses co-auteurs les résultats des deux articles 2000-MCB et 2008-MCB dont elle est dernier auteur.

Les documents produits ont été compilés, article par article, par les référents afin de constituer, pour chacun des articles, un dossier destiné aux experts. Les dix dossiers ainsi constitués ont été envoyés pour relecture à AD et OB et complétés selon leurs demandes, puis ils ont été soumis séparément à trois experts, choisis pour leur connaissance du domaine et des techniques utilisées, exempts de liens d'intérêt, et à qui il a été demandé de signer un engagement de confidentialité. Les référents se sont engagés à préserver l'anonymat des experts.

Au final chaque expert a reçu, pour mener son analyse, le matériel de départ suivant :

- le texte intégral de l'article et ses annexes,
- le contenu des signalements faits sur PubPeer,
- les analyses compilées préparées par les référents, validées par AD et OB,
- des informations sur les échanges en cours avec les éditeurs.

Il a été demandé aux experts de constituer une fiche par article, dans laquelle il devait répondre, pour les figures repérées et pour l'article dans sa globalité, aux questions suivantes :

- 1.- estimez-vous que les problèmes décrits ont des conséquences sur l'interprétation des résultats, à la fois point par point pour chaque résultat proposé, et éventuellement concernant les conclusions globales de l'article?
- 2. pouvez-vous nous donner votre sentiment concernant le caractère volontaire ou délibéré des problèmes décrits, au regard de votre expérience des erreurs et maladresses possibles dans le domaine?
- 3. la démarche envisagée ou entreprise pour chaque article (demande de correction, de rétraction ou absence d'action) vous parait-elle appropriée?
- 4.- avez-vous des remarques et/ou questions complémentaires?

Il a été proposé aux experts de faire, s'ils le souhaitaient, un commentaire global, qui n'est pas rapporté dans le tableau de synthèse en annexe.

Les réponses complètes des experts ont été analysées, synthétisées et confrontées par les référents pour construire un tableau synthétique de ces expertises.

A noter également que, tout au long de l'instruction, des échanges ont eu lieu avec Anne Dejean, Oliver Bischof et, pour l'article 2016-CR, avec la première auteure, Muge Ogrunc.

II - résumé synthétique des principaux éléments de l'analyse, article par article

L'ensemble de ce travail a permis de créer un dossier d'analyse critique par article, dossier dont les éléments principaux sont ici résumés.

2000-MCB Covalent Modification of the Transcriptional Repressor Tramtrack by the Ubiquitin-Related Protein Smt3 in *Drosophila* Flies. *Mol Cell Biol* (2000).

François Lehembre, Paul Badenhorst, Stefan Müller, Andrew Travers, François Schweisguth, **Anne Dejean**. Figure 3.

Les données primaires n'ont pas été retrouvées.

F Lehembre a reconnu son manque de vigilance au moment de la préparation du manuscrit, et affirme n'avoir eu aucune volonté de fausser les résultats.

Les experts concluent que l'irrégularité n'est probablement pas volontaire mais qu'elle a été rendue possible par un manque de rigueur méthodologique. Ils s'accordent pour dire que cette irrégularité n'induit pas de distorsion ni des résultats ni du message scientifique global.

Sachant que le journal a introduit un délai de prescription de six ans pour ce type de problème, aucune action n'a été entreprise par Anne Dejean auprès de l'éditeur. Cependant, elle a indiqué sur PubPeer qu'elle proposerait un commentaire après avoir analysé le problème. Deux experts encouragent cette démarche et l'un d'eux recommande d'informer l'éditeur.

2001-JBC Selective cleavage of BLM, the bloom syndrome protein, during apoptotic cell death. *Journal of Biological Chemistry* (2001).

Oliver Bischof, Sanjeev Galande, Farzin Farzaneh, Terumi Kohwi-Shigematsu, Judith Campisi.

Figures 3B, 5D, 5E.

Les données primaires n'ont pas été retrouvées.

OB déclare qu'il est seul responsable du problème, et que les résultats de l'article sont valides.

Les experts concluent à des modifications délibérées dans le montage des figures, conduisant à une distorsion des résultats. Ils sont partagés sur la validité du message scientifique global.

Une demande de rétractation, que les experts estiment justifiée, a été envoyée à l'éditeur le 6/10/20 par l'auteur principal, Judith Campisi.

L'article a été rétracté le 4/12/20 avec la notice suivante (https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)50502-5/fulltext): "This article has been withdrawn by the authors except Dr. Kohwi-Shigematsu, who could not be reached. Fig. 3B has a duplication of the top band in lanes 1 and 3. Fig. 5D has a duplication between the top bands and a horizontal flip of the bottom bands. Fig. 5E likewise has a duplication of the top bands excluding the probe lanes and a horizontal flip of the bottom bands. Fig. 6A has smaller microscopy images pasted on the background of larger microscopy images."

2002-EJ Deconstructing PML-induced premature senescence. *The EMBO Journal* (2002).

Oliver Bischof, Olivier Kirsh, Mark Pearson, Koji Itahana, Pier Giuseppe Pelicci, Anne Dejean.

Figure 6C.

Les données primaires ne sont plus disponibles.

OB déclare qu'il est seul responsable du problème, et que les résultats de l'article sont valides.

Pour les experts, même si les conclusions globales de l'article semblent valides, il reste un doute sur la solidité du message porté par la figure. Vu le type de manipulation détectée, il est en effet difficile de croire qu'elle est fortuite. Un des experts déplore un manque d'attention de la part des co-auteurs.

Une demande de correction le 7/05/20, puis une relance le 14/09/2020, ont été faites par Anne Dejean. Les experts la jugent nécessaire et acceptable. Elle est jusqu'à ce jour (11 mars 2021) restée sans réponse.

2005-MCB Human papillomavirus oncoprotein E7 targets the promyelocytic leukemia protein and circumvents cellular senescence via the Rb and p53 tumor suppressor pathways. *Molecular and Cellular Biology* (2005).

Oliver Bischof, Karim Nacerddine, Anne Dejean.

Figures 2B, 2C, 3C.

Les données primaires ne sont plus disponibles.

OB déclare qu'il est seul responsable du problème, et que les résultats de l'article sont valides.

Les experts pensent qu'il est difficile de croire que tant d'erreurs soient fortuites et qu'une altération du message scientifique global ne peut pas être écartée.

Ils estiment de plus que la quantité de manipulations observées justifie la demande de rétractation faite par Anne Dejean le 10/07/20 et acceptée le 27/10/20 avec la notice suivante (https://mcb.asm.org/content/40/22/e00482-20) : "We hereby

retract this article. We were recently made aware of the presence of irregularities associated with the Western blots shown in several figures. We have further investigated the matter and found that Fig. 2B, 2C, and 3C had been inappropriately assembled. We sincerely apologize to the scientific community for any inconvenience resulting from the publication and subsequent retraction of this article."

2006-MC The E3 SUMO ligase PIASy is a regulator of cellular senescence and apoptosis. *Molecular Cell* (2006). **Oliver Bischof**, Klaus Schwamborn, Nadine Martin, Andreas Werner, Claudio Sustmann, Rudolf Grossched, **Anne Dejean.**

Figures 2D, 4A, 4B, 4E, 6F, 6H.

Les données primaires ne sont plus disponibles.

OB déclare qu'il est seul responsable du problème, et que les résultats de l'article sont valides.

Les experts soulignent la quantité et le type de manipulations observées, qui discréditent la publication et ils en concluent que la demande de rétractation faite le 30/04/20 par Anne Dejean et acceptée le 24/11/20 était nécessaire. La notice suivante a été publiée le 17/12/20 (https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(20)30891-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276520308911%3Fshowall %3Dtrue): "We, the authors, were made aware of irregularities in western blots shown in the article. We have further investigated the matter and found that the paper contains multiple examples of incorrect data use in Figures 2D, 4A, 4B, 4E, 6F, and 6H, including duplications and image flipping. All of these figures were assembled by the first author (O.B.). The authors are thus retracting the paper. We sincerely apologize to the scientific community for any inconvenience resulting from the publication and subsequent retraction of this article. All the authors have agreed to this retraction."

2007-NCB Functional interaction between PML and SATB1 regulates chromatin- loop architecture and transcription of the MHC class I locus. *Nature Cell Biology* (2007).

Pavan Kumar*, Oliver Bischof*, Anne Dejean, Sanjeev Galande.

Figures 5A et S5.

Les données primaires n'ont pas été produites.

En l'absence de gel original, il est difficile de savoir s'il y a eu une irrégularité. Deux des experts considèrent que les remarques formulées dans PubPeer ne semblent pas fondées.

Le premier et le dernier auteur considèrent l'article comme valable, et ne souhaitent ni correction ni rétractation. Aucune action n'a donc été entreprise.

Les experts n'ont pas clairement conclu au besoin de correction ou de rétractation.

2008-MCB Spatial interplay between PIASy and FIP200 in the regulation of signal transduction and transcriptional activity. *Molecular and Cellular Biology* (2008).

Nadine Martin, Klaus Schwamborn, Henning Urlaub, Boyi Gan, Jun-Lin Guan, Anne Dejean.

Figures 2A, 3B, 3C, 4C, 6A.

Les données primaires n'ont pas été produites.

Nadine Martin reconnait que la façon dont elle a travaillé relève d'un manque de soin dans la préparation des figures, même s'il n'a jamais été question de modifier le message du papier.

Les experts s'accordent pour dire que même s'ils étaient tolérés à l'époque et que le message scientifique n'est pas altéré, les montages effectués témoignent d'un manque de rigueur.

Sachant que le journal a introduit un délai de prescription de six ans pour ce type de problème, aucune action n'a été entreprise par Anne Dejan auprès de l'éditeur. Cependant, elle a indiqué sur PubPeer qu'elle proposerait un commentaire après avoir analysé le problème. Deux des experts encouragent cette démarche.

2014-NC Long noncoding RNA PANDA and scaffold-attachment-factor SAFA control senescence entry and exit. *Nature Communications* (2014).

Pavan Kumar Puvvula, Rohini Devi Desetty, Pascal Pineau, Agnés Marchio, Anne Moon, **Anne Dejean**, **Oliver Bischof.** Figures 3F, S2B, S3B, S5C, S6E.

Les données primaires ont été partiellement fournies.

OB déclare qu'il est seul responsable du problème, et que les résultats de l'article sont valides.

Les experts remarquent que même si les erreurs peuvent ne pas être intentionnelles, il y a un manque incompréhensible de rigueur qui introduit le doute. Un des experts considère cependant que le message scientifique reste valide.

Les experts s'accordent sur le fait qu'une demande de corrections est nécessaire. Cette demande a été faite le 25/6/20 par Oliver Bischof qui a envoyé une relance le 21/7/20. Elle est jusqu'à ce jour (11 mars 2021) restée sans réponse.

2016-CR USP1 Regulates Cellular Senescence by Controlling Genomic Integrity. *Cell Reports* (2016).

Müge Ogrunc, Ricardo Ivan Martinez-Zamudio, Paul Ben Sadoun, Gregory Dore, Helene Schwerer, Philippe Pasero, Jean-Marc Lemaitre, **Anne Dejean, Oliver Bischof.**

Figures 1C, 2C, 3D, 4A.

Les données primaires ont été partiellement fournies.

OB déclare qu'il est seul responsable du problème, et que les résultats de l'article sont valides.

De nombreuses irrégularités ont été pointées par les experts qui déplorent une pratique répréhensible sans se prononcer sur la validité du message scientifique.

Après de nombreux échanges avec l'éditeur autour de la possibilité de corrections, impliquant également la première signataire (Muge Ogrunc), il a été conclu en septembre 2020 que la rétractation était la solution appropriée. Les experts approuvent cette conclusion.

La rétractation a été publiée le 23 février 2021, avec la notice suivante (https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(16)30446-6): "We, the authors, were made aware of irregularities associated in western blots shown in our article. We have further investigated the matter and found that the paper contains multiple examples of incorrect data use and image flipping in four figures, including the vertical flipping and reuse of the panel in Figures 1B and 3D, similar flipping and incorrect blot image in Figure 2C, and incorrect data use in Figure 4A. All of these figures were assembled by the corresponding author (O.B.) who takes full responsibility for the inaccuracies. Under these circumstances, we believe that the most responsible course of action is to retract the paper. We sincerely apologize to the scientific community for any inconvenience resulting from the publication and retraction of this manuscript."

2020-NCB AP-1 Imprints a Reversible Transcriptional Program of Senescent Cells. *Nature Cell Biology* (2020). Ricardo Iván Martínez-Zamudio, Pierre-François Roux, José Américo N.L.F. de Freitas, Lucas Robinson, Gregory Doré, Bin Sun, Dimitri Belenki, Maja Milanovic, Utz Herbig, Clemens A. Schmitt, Jesús Gil & **Oliver Bischo**f. Figures 1 et 8.

Les données originales ont été fournies.

Les experts estiment que même si les erreurs ne sont pas délibérées et n'altèrent pas le message, elles dénotent un manque de rigueur.

Ils estiment la demande de correction envoyée par Oliver Bischof appropriée. La demande été acceptée le 16/09/20 et les corrections publiées le 20/10/20 (https://www.nature.com/articles/s41556-020-00589-3)

"In the version of this Article originally published, there were several errors in Fig. 8, Extended Data Fig. 1, and source data. Mean values for CCNA2 were inadvertently copied as s.e.m. values for CCNA2 in statistical source data for Extended Data Fig. 1m. In addition, the s.e.m. values for CCNE2 were inadvertently copied as mean values for CDKN2A in statistical source data for Extended Data Fig. 1q. Corresponding Extended Data Fig. 1q was corrected accordingly to reflect the expression values of CDKN2A. Furthermore, the original statistical source data for Fig. 8c,d,f contained identical raw values and invalid integers. In addition, Irak3 expression was not displayed in the original heatmap of Fig. 8f, and the rows for CXCL5 and TGFB2 were swapped in the statistical source data file for Fig. 8d. The corrections lead to several, minor changes in the fold-change mean values that result in minimal alterations in the heatmap visualization in Fig. 8c,d,f. Additional methodology details on qPCR have also been added to the section of "Quantitative RT-qPCR" in Methods. The errors have been corrected."

III - Conclusion d'ensemble

Une instruction a été menée entre janvier 2020 et févier 2021 par les référents des trois institutions impliquées : pour le CNRS, Rémy Mosseri, référent intégrité scientifique et Caroline Strube, membre de la mission intégrité scientifique ; pour Pasteur, François Rougeon, référent intégrité scientifique ; pour l'Inserm, Ghislaine Filliatreau, déléguée à l'intégrité scientifique.

A l'issue de cette instruction, les référents ont pu s'accorder sur une conclusion commune.

L'instruction a porté sur dix publications parues entre 2001 et 2020. La responsabilité factuelle des faits interrogés ayant été établie dès le départ pour tous les articles analysés, l'instruction s'est concentrée sur l'analyse scientifique à mener, en incluant deux sources différentes d'avis experts : d'une part, la conclusion des expertises menées par les éditeurs et d'autre part, l'avis de trois experts indépendants sollicités par les référents.

L'ensemble de ces avis a permis de confirmer que la plupart des figures interrogées sur PubPeer avaient effectivement été remaniées, quelquefois de façon importante. Cependant, les experts consultés ont observé que les conclusions scientifiques des articles incriminés ne semblent pas remises en cause par d'autres travaux.

Concernant les deux articles dont Anne Dejean est auteur sans Oliver Bischof, la responsabilité des irrégularités dans les figures (dans des conditions décrites par les experts consultés comme peut-être acceptables à l'époque) a été reconnue à chaque fois par le premier auteur. Néanmoins les experts ont pointé un manque de rigueur méthodologique, et l'on peut regretter que des méthodes de partage et critique collectives des manuscrits avec tous les co-auteurs n'aient pas permis d'éviter ou de détecter les effets de ce manque de vigilance.

Concernant les huit autres articles, les irrégularités dont Oliver Bischof a d'emblée assumé être seul responsable ont conduit à des demandes de corrections pour trois d'entre eux, et à la rétractation de quatre autres. Ces articles impliquent Oliver Bischof mais aussi d'autres auteurs, et on ne peut que regretter que des équipes dont la notoriété internationale est largement établie aient ainsi publié des articles qui apparaissent visiblement entachés de manipulations d'images. Même si on peut noter que ces manipulations avaient échappé, jusqu'à leur signalement, aux referees et aux nombreux auteurs qui ont cité ces travaux, on peut s'interroger pour savoir si ces articles, qui réunissent en moyenne six signataires, ont fait l'objet de suffisamment de discussions collectives entre les co-auteurs avant leur soumission.

Ainsi, l'analyse du dossier conduit à souligner des responsabilités individuelles et des responsabilités collectives. Concernant la dimension individuelle, il est clair que les graves manquements à l'intégrité scientifique auxquels s'est livré Oliver Bischof, notamment en construisant des figures à partir d'éléments d'origines disparates, constituent des dérives individuelles inacceptables, quand bien même les conclusions des articles n'ont apparemment pas été remises en question. Concernant la dimension collective, on peut rappeler que l'archivage des données brutes, le partage des résultats et la discussion critique des manuscrits restent le meilleur moyen de prévenir, ou de détecter s'il y a lieu, les erreurs et les mauvaises pratiques individuelles, et on ne peut que regretter que ces bonnes pratiques n'aient pas permis d'éviter ces écueils.

Rémy Mosseri, référent intégrité scientifique, CNRS

Caroline Strube, membre de la mission intégrité scientifique, CNRS

François Rougeon, président du comité intégrité scientifique et conciliation, Institut Pasteur

Ghislaine Filliatreau, déléguée à l'intégrité scientifique, INSERM