

De la fraude scientifique à l'optimisation des résultats

From scientific fraud to optimising results

Jacques Robert¹
Joseph Gligorov²
Claude Linassier³

¹ Université de Bordeaux
INSERM U1218
229, cours de l'Argonne
33000 Bordeaux
France

<j.robert@bordeaux.unicancer.fr>

² APHP, IUC-UPMC, Sorbonne Université
INSERM U938
4, rue de la Chine
75020 Paris
France

<joseph.gligorov@aphp.fr>

³ CHRU de Tours
Hôpital Bretonneau
2, boulevard Tonnelé
37044 Tours cedex 9
France

<claude.linassier@univ-tours.fr>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

La fraude est une plaie ouverte sur le visage de la science. Tout le monde se souvient de William Summerlin qui teignait de noir ses souris blanches pour montrer que les greffes de peau qu'il leur avait fait subir avaient bien pris ; ou de Cyril Burt, anobli par la reine d'Angleterre, qui inventait des couples de vrais jumeaux élevés séparément pour prouver l'hérédité de l'intelligence. On connaît moins l'histoire, plus récente, d'Anil Potti, jeune chercheur pakistanais dans le laboratoire de Joseph Nevins à *Duke University*, qui utilisait la base de données des lignées cellulaires du *National Cancer Institute* (NCI) pour rechercher dans les tumeurs humaines des gènes prédictifs de l'activité de médicaments anticancéreux. Ça aurait pu marcher, après tout... C'est une histoire que nous connaissons bien et que nous raconterons une autre fois si nos lecteurs nous y encouragent.

Il s'agit là de cas extrêmes, de violations délibérées et conscientes de la démarche scientifique, de tricherie pure et simple. On peut se demander comment des scientifiques doués de raison (c'est en principe un pléonasma) ont pu penser échapper à la découverte de leurs supercheries et à l'opprobre de la communauté scientifique (notons quand même que celles de Cyril Burt n'ont été découvertes qu'après sa mort...).

Beaucoup plus insidieuse est la petite tricherie « de tous les jours », l'embellissement des résultats, l'oubli de faire part des résultats négatifs, l'élimination des points aberrants sur une courbe... Le fautif se dit qu'il a dû inverser deux tubes (tiens donc !), ou il accuse son assistant, étudiant ou technicien de s'être trompé (ce qui est plus vicieux) ; il ne fait donc que « rectifier » les résultats expérimentaux qui « auraient dû » se conformer à son hypothèse de travail et aux données déjà obtenues. Cela, hélas, est, d'une part, beaucoup plus fréquent qu'on ne le pense (nous en avons vu plusieurs exemples autour de nous au cours de notre carrière), et d'autre part, beaucoup plus grave, car le plus souvent indécélable, au moins au début. Ensuite, quand un autre chercheur, se basant sur ces résultats « optimisés » pour aller plus loin, découvre des incohérences, son comportement est variable dans le temps : d'abord, il s'accuse lui-même d'avoir raté sa manipulation ; il se dit ensuite qu'il n'aura jamais gain de cause face à *l'establishment* ; enfin, découragé, il s'avise qu'il est trop tard pour réagir.

La littérature scientifique regorge ainsi de résultats non reproductibles parce que « légèrement » falsifiés. Dans chaque domaine ou sous-domaine, on se passe l'information qu'il ne faut pas tenir compte de tel ou tel papier, pourtant publié dans une revue prestigieuse par une équipe renommée. Mais personne ne fait rien et cette info ne sort pas du cénacle... Que de temps perdu, que d'argent gaspillé par ceux qui ne sont pas dans le coup et s'échinent à chercher ce qui ne va pas dans leurs manipulations, jusqu'à ce qu'ils découvrent qu'ils basaient leur travail sur une « petite » tricherie d'un collègue...

Nous voudrions ici présenter le travail d'une équipe de scientifiques qui se sont penchés sur le problème de la reproductibilité des résultats expérimentaux obtenus aux stades précliniques de recherche de cibles

Pour citer cet article : Robert J, Gligorov J, Linassier C. De la fraude scientifique à l'optimisation des résultats. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 5-7. doi : 10.1684/ito.2018.0111

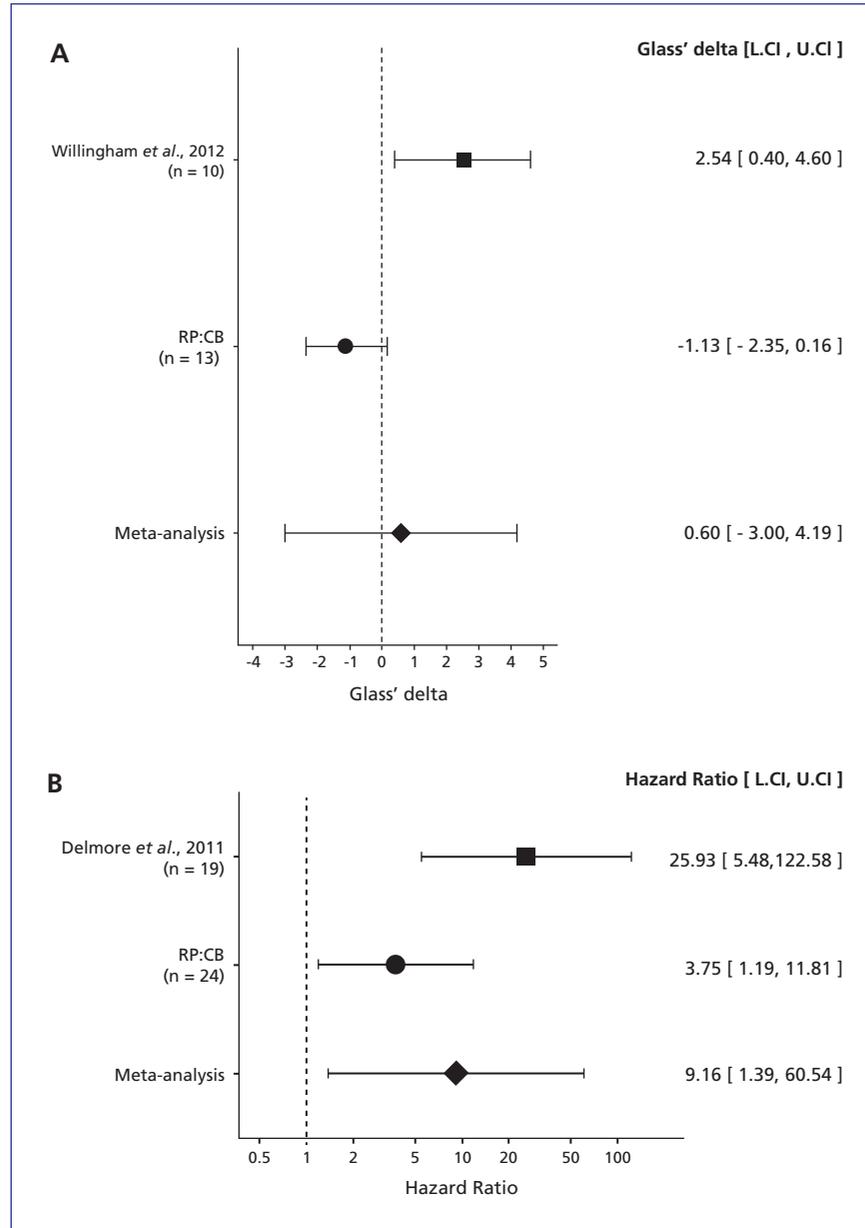


Figure 1. Exemples de reproductibilité d'expérimentations publiées.

(A) Reproductibilité des résultats d'une étude décrivant l'effet d'anticorps anti-CD47 sur la croissance d'une tumeur mammaire de souris, MT1A2. De haut en bas : résultats originaux (Willingham et al.) [5] ; résultats des expérimentations de reproductibilité [6] ; méta-analyse. Les résultats originaux n'ont pu être reproduits.

(B) Reproductibilité des résultats d'une étude décrivant la survie de souris traitées par la molécule JQ1. De haut en bas : résultats originaux (Delmore et al.) [7] ; résultats des expérimentations de reproductibilité [8] ; méta-analyse. Les résultats originaux ont pu être reproduits avec une significativité inférieure à celle de l'étude originale.

Figure 1. Examples of the reproducibility of published experiments.

(A) Reproducibility of the results of a study describing the effect of anti-CD47 antibody on the growth of a mammary mouse tumour, MT1A2. From top to bottom: original results (Willingham et al.) [5]; results from repeated experiments [6]; meta-analysis. It was not possible to reproduce the original results.

(B) Reproducibility of the results of a study describing the survival of mice treated with JQ1. From top to bottom: original results (Delmore et al.) [7]; results from repeated experiments [8]; meta-analysis. The results were reproduced with less significance relative to the original study.

potentielles et de développement de molécules anticancéreuses atteignant ces cibles. Il s'agit d'un grand projet initié en 2014 par un groupe de l'université de Virginie, aux États-Unis, appelé le *Reproducibility Project : Cancer Biology* [1]. Ces chercheurs ont identifié 50 articles publiés dans des revues d'impact élevé entre 2010 et 2012 et ont planifié de reproduire une série de résultats décrits dans chacun de ces articles. Un rapport préalable présente le *design* expérimental et le protocole de chaque manipulation, qui sont validés par un comité d'experts indépendants et publiés avant toute expérience. Ensuite, les résultats expérimentaux sont publiés dans une « étude de réplication ». Cette méthodologie devrait permettre d'apporter des données originales sur la reproductibilité des résultats importants et d'identifier des outils de prédiction de cette reproductibilité.

Pourquoi avoir choisi l'oncologie pour ce travail ? Peut-être parce que le taux de succès des essais de phase II en oncologie est tombé récemment de 28 à 18 %, essentiellement pour des raisons d'inefficacité lors du passage de l'animal à l'homme [2]. Cela interpelle bien évidemment l'industrie pharmaceutique qui finance l'essentiel des phases d'essais cliniques après avoir découvert intra muros de nouvelles cibles ou de nouvelles molécules, ou en avoir acquis les droits auprès de biotechs ou de laboratoires universitaires. Deux laboratoires pharmaceutiques, Bayer et Amgen, ont signalé en 2011 et 2012 des problèmes importants de reproductibilité de résultats attrayants pêchés dans la littérature scientifique. L'un d'eux déclare clairement : « *Validation projects that were started in our company based on exciting published data have often resulted in disillusionment when key data could not be reproduced* » [3]. Et il donne des chiffres : « *Only in ~20–25% of the projects were the relevant published data completely in line with our in-house findings* ». L'autre est aussi catégorique : « *Unquestionably, a significant contributor to failure in oncology trials is the quality of published preclinical data* » [4]. Et lui aussi donne des chiffres, encore plus alarmants : « *Scientific findings were confirmed in only 6 (11%) cases. Even knowing the limitations of preclinical research, this was a shocking result* ».

Une trentaine de rapports préalables (*registered reports*) du groupe du *Reproducibility Project* ont été publiés et neuf études ont été réalisées ; le tout est publié par le journal électronique en libre accès *eLife* (impact factor = 7,72) et le lecteur les retrouvera facilement sur PubMed. Aucune des neuf études ne satisfait pleinement aux critères de reproductibilité, mais quatre ont fourni des résultats globalement en accord avec le travail original, cependant, dans trois études, la significativité annoncée est loin d'être aussi élevée que dans le travail original. . . Pour chaque étude, les auteurs ont réalisé une méta-analyse des résultats originaux et de leurs résultats. Nous donnons quelques exemples de comparaisons entre le travail original et l'étude de réplication dans la *figure 1*.

Nous ne voudrions pas accuser de malhonnêteté scientifique les auteurs de ces articles originaux dont les résultats n'ont pu être reproduits. La plupart, nous en sommes convaincus, étaient de bonne foi et ont conduit de façon rigoureuse leurs expérimentations. L'objectif du groupe du *Reproducibility Project* n'était en aucune façon de déceler d'éventuels tricheurs mais de quantifier de façon objective le problème de la reproductibilité des résultats de la recherche préclinique en oncologie, et d'identifier des facteurs permettant de prédire la non-reproductibilité de l'expérimentation décrite dans un article. Affaire à suivre. . .

RÉFÉRENCES

1. Errington TM, Iorns E, Gunn W, Tan FE, Lomax J, Nosek BA. An open investigation of the reproducibility of cancer biology research. *Elife* 2014 ; 3 : e04333.
2. Arrowsmith J. Phase II failures: 2008-2010. *Nat Rev Drug Discov* 2011 ; 10 : 328-9.
3. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov* 2011 ; 10 : 712.
4. Begley CG, Ellis LM. Raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 2012 ; 483 : 531-3.
5. Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 6662-7.
6. Horrigan SK. Reproducibility Project: Cancer Biology. Replication Study: The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Elife* 2017 ; 6 : 18173.
7. Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell* 2011 ; 146 : 904-17.
8. Aird F, Kandela I, Mantis C. Reproducibility Project: Cancer Biology. Replication Study: BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Elife* 2017 ; 6 : e21253.