

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France

Academic Notes of the French Academy of agriculture

Authors

Hervé This

Title of the work

Opinion - La question de la reproductibilité des expériences scientifiques / Opinion - The question of the reproducibility of scientific experiments

Year 2017, Volume 3, Number 2, pp. 1-8

Published online:

11 February 2017,

<https://www.academie-agriculture.fr/publications/notes-academiques/n3af-opinion-la-question-de-la-reproductibilite-des-experiences>

[Opinion - La question de la reproductibilité des expériences scientifiques / Opinion - The question of the reproducibility of scientific experiments](#) © 2017 by Hervé This is licensed under [Attribution](#)

[4.0 International](#) 

La question de la reproductibilité des expériences scientifiques

The issue of reproducibility for scientific experiments.

scieHervé This^{1,2}

¹ UMR Ingénierie Procédés Aliments, AgroParisTech, Inra, Université Paris-Saclay, 91300 Massy, France

² Groupe de gastronomie moléculaire, Inra-AgroParisTech International Centre for Molecular Gastronomy, F-75005, Paris, France

Correspondance :
herve.this@inrae.fr

Abstract

As scientific misconduct is amply discussed and research institutions actively deal with best practices, there is in science a major issue of irreproducibility of experiments described in manuscripts submitted to scientific journals. Indeed, some quantitative analyses show that even for honest scientists willing to correctly describe their works, the reproducibility fails in more than 7 % of all cases, in chemistry for example.

Résumé

Alors que la fraude scientifique est largement discutée par la communauté scientifique et que les institutions scientifiques se préoccupent activement de « bonnes pratiques » de publication scientifique, se pose la question de la non reproductibilité d'un nombre notable d'expériences décrites dans les manuscrits soumis aux revues scientifiques. Les études effectuées par des revues scientifiques rigoureuses montrent que, même pour des scientifiques honnêtes et qui sont soucieux de

bien décrire leurs travaux, la reproductibilité n'est pas atteinte dans plus de 7 % des cas, en chimie, par exemple.

Keywords

Reproducibility, experimentation, natural sciences, ethics, chemistry.

Mots clés

Reproductibilité, expérimentation, sciences de la nature, éthique, chimie.

Introduction

Une « règle d'or » des sciences de la nature est que les expériences scientifiques puissent être reproduites en tous temps et en tous lieux (Mesirov, 2010), et en effet, le fonctionnement des sciences de la nature impose que les résultats publiés aient une fiabilité et une généralité suffisantes pour que d'autres travaux puissent les prendre comme base. En

Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Point de vue



Figure 1. Nombre d'occurrences trouvées pour "science + fraud" par le moteur de recherche Google Trends (<https://www.google.fr/trends/>), entre 1980 et 2016.

conséquence, les parties « Matériels et méthodes » des articles scientifiques, appuyées par les « Matériels supplémentaires » (*Supplemental Materials*) ou les « Articles de données » (*Data Paper*) (Inra, 2017) sont conçus par les auteurs, et évalués par les rapporteurs, de sorte que n'importe qui puisse obtenir les mêmes résultats que ceux qu'annoncent les auteurs en suivant les indications de ces derniers (American Chemical Society, 2016 ; This, 2016).

Alors que les comportements moralement répréhensibles (*scientific misconduct*) (Parish, 1996) ou les « conflits d'intérêts » sont plus largement et plus ouvertement discutés que par le passé (Figures 1 à 4) (COMETS, 2014), il peut sembler que tout résultat non reproductible ou non reproduit soit le signe d'une malhonnêteté telle que non répétition des expériences présentées, falsification ou invention de données, (Gross, 2016 ; COPE, 2017).

Une telle idée n'est pas juste. Notamment certains événements astrophysiques, telle une supernova particulière, n'arrivent qu'une seule fois dans l'histoire de l'Univers, et certaines expériences très longues ne peuvent pas être reproduites, en pratique. En biologie du comportement, par exemple, le nombre de sujets étudiés est parfois limité, les études peuvent être coûteuses, et des questions éthiques peuvent rendre la répétition des expériences très difficile, voire impossible (Jasny, 2011 ; Tomasello et Call, 2011). En mathématiques, la démonstration du théorème des quatre couleurs (pour n'importe quelle carte découpée en régions connexes,

quatre couleurs suffisent pour que deux régions adjacentes aient toujours deux couleurs distinctes) impose, à ce jour, l'utilisation d'un ordinateur, et la reproduction (ici, une répétition du programme) n'est pas une preuve (Saaty et Kainen, 1986). Pour ces raisons, la revue scientifique *Nature* avait naguère proposé de mettre certains travaux scientifiques difficilement reproductibles dans une rubrique particulière intitulée *Hypothesis* (*Nature*, 1999).

Ici, on se propose de faire état d'exemples mal connus qui contredisent la possibilité de la reproduction idéale que l'on souhaiterait, et l'on présente les résultats d'une récente étude quantitative de l'impossibilité de reproduire des expériences. Les exemples sont pris en chimie, mais les problèmes sont analogues pour d'autres disciplines, telles la physique ou la biologie. L'objectif n'est évidemment pas de plaider pour une absence de reproductibilité, mais de promouvoir des efforts vers une meilleure interprétation des raisons de non reproductibilité.

La reproductibilité absolue n'existe pas

Pour des sciences plus « terre à terre » que la cosmologie et pour des sciences dont l'objet d'étude est plus simple que l'éthologie, quel est le statut de la reproductibilité expérimentale ? Il reste complexe, comme le montrent les deux exemples suivants, insuffisamment connus.

Le premier a été discuté par le chimiste Henri

Kagan (Université Paris-Sud Orsay) lors du Séminaire du Laboratoire de chimie des interactions moléculaires, au Collège de France (Kagan, 2000) ; l'authenticité des faits présentés a été plusieurs fois confirmée par le principal intéressé et par plusieurs de ses collègues (Jacques, 1990 ; 2000a ; 2000b ; Guetté, 2016).

Dans les années 1940, les chimistes Jean Jacques, Alain Horeau et des collègues du Laboratoire de chimie du Collège de France avaient réussi à synthétiser un composé à action hormonale (l'acide allénolique, ou acide 3-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)propanoïque), et un brevet avait été pris (Horeau et Jacques, 1951). Ce brevet avait été acheté par une petite société américaine (devenue ensuite filiale de la Société Bayer), qui avait créé un pilote pour produire le composé, aux États-Unis.

Toutefois, une fois le pilote construit, les chimistes américains ne parvinrent pas à obtenir le composé voulu : ils suivaient scrupuleusement le protocole du brevet dont ils avaient payé l'exploitation, mais leur réacteur restait vide des cristaux visés. Sous la menace d'un procès, J. Jacques dût prendre l'avion pour se rendre aux États-Unis et expertiser les installations. Il surveilla la synthèse effectuée, du début à la fin (plusieurs étapes successives pour obtenir le produit final), et observa que toutes les opérations étaient conformes aux opérations de laboratoire décrites dans le brevet... Il demanda à ouvrir le réacteur où se faisait la dernière opération de synthèse, se pencha, et, quand il se gratta machinalement les favoris (qu'il avait fournis), immédiatement le réacteur s'emplit des cristaux désirés. On comprit alors que la cristallisation du produit nécessitait des germes cristallins, que J. Jacques avait sur lui et dont il avaitensemencé le réacteur. La production industrielle put alors commencer, parce que les germes cristallins correspondant au produit étaient désormais dans l'environnement de l'usine, assurant les cristallisations ultérieures.

Plusieurs décennies plus tard, J. Jacques et C. Fouquey avaient envoyé le manuscrit d'un article décrivant une synthèse à la revue *Organic Syntheses* (Jacques et Fouquey, 1989), journal scientifique original, parce que les résultats

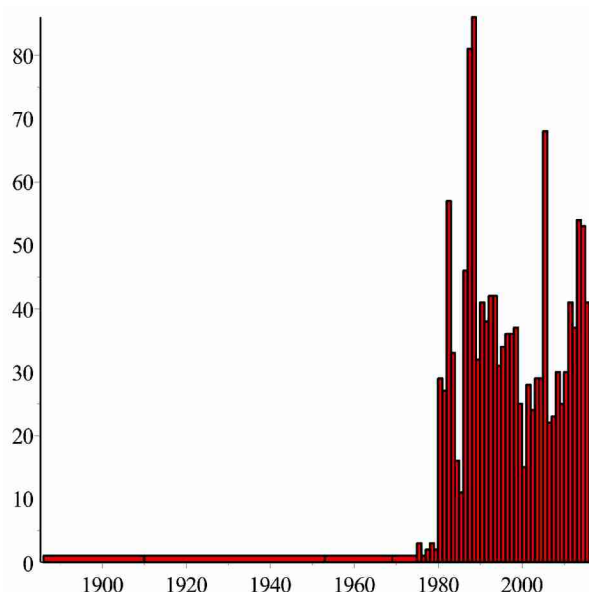


Figure 2. Evolution du nombre d'occurrences trouvées pour l'entrée « science + fraud » par le moteur de recherche PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) sur les cinq dernières années. C'est en 1980 que le gouvernement américain a commencé à s'intéresser à la question.

annoncés dans les manuscrits soumis sont reproduits par un des éditeurs de la revue, aux frais de cette dernière. La revue, qui concerne la chimie organique, impose une description précise des expériences selon des instructions aux auteurs qui décrivent tous les détails expérimentaux, et, quand une difficulté survient, l'éditeur en charge de la reproduction expérimentale contacte l'auteur pour des précisions (Organic Syntheses, 2016).

Pour le texte de J. Jacques et C. Fouquey dont nous discutons ici, le rapporteur en charge du manuscrit avait échoué à reproduire les expériences, et il avait pris contact avec les auteurs pour demander des compléments d'information. J. Jacques avait envoyé par la poste un échantillon du produit qu'il avait obtenu, et le rapporteur observa que la simple ouverture de l'enveloppe dans le laboratoire où il tentait de reproduire l'expérience déclenchait la cristallisation. Il fit ajouter dans le manuscrit une

phrase signalant que le protocole n'était pas entièrement satisfaisant, puisqu'il fallait que l'on dispose des germes cristallins pour le mettre correctement en œuvre (Kagan, 2016).

Cet épisode conduisit J. Jacques et ses collègues à étudier comment des associations moléculaires peuvent être à l'origine de non proportionnalités entre la concentration de composés optiquement actifs et la polarisation de la lumière (Kagan et al., 1996 ; Kagan, 2001) ; mais, surtout, il les conduisit à s'intéresser à d'étranges pratiques des chimistes : par exemple, la communauté de la chimie organique sait que certains sont plus ou moins habiles à gratter les ballons de verre à l'aide de petites tiges de verre, afin de déclencher des cristallisations, lesquelles permettent la séparation des produits (Jacques, 1990).

Ainsi, alors que l'idée d'une science parfaitement reproductible est commune dans la communauté scientifique, comme indiqué précédemment, de tels grattages posent évidemment problème, en ce qu'ils ne conduisent pas à des résultats réguliers.

En réalité, pour les chimistes, ce type de phénomènes fait partie du quotidien. Ainsi les chimistes savent que les rendements de réactions peuvent varier, par exemple lors de la préparation d'un composé organomagnésien, quand il demeure dans le système expérimental la moindre trace d'humidité (Bansal, 1996).

Ou encore, les chimistes analytiques savent comment la qualité des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) dépend des réglages des aimants de « *shim* » (Tkac, 2010). Pour des sciences où les systèmes sont plus complexes (biologie, par exemple), on imagine que les difficultés sont encore supérieures.

Enfin les chimistes et les ingénieurs de l'industrie pharmaceutique, par exemple, savent que les expériences de laboratoire sont difficiles à reproduire quand l'échelle est changée : la revue *Organic Syntheses* donne des indications précises, pour ce qui concerne les quantités de produits à employer dans les protocoles soumis à publication, et les services d'industrialisation des sociétés pharmaceutiques ont pour mission de

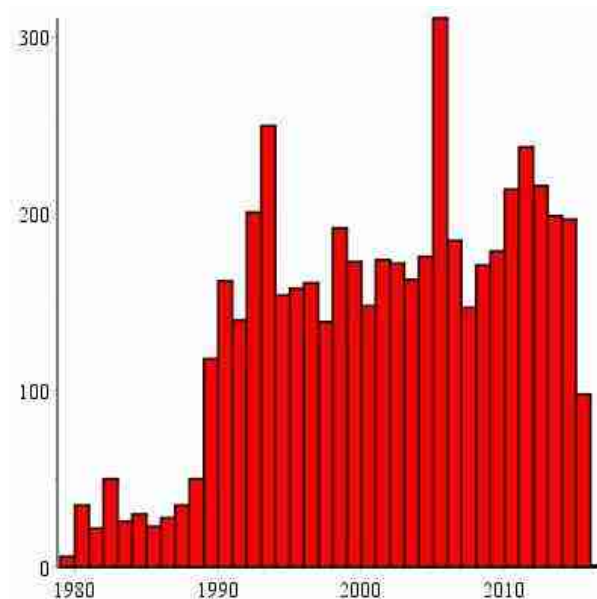


Figure 3. Nombre d'occurrences annuelles de l'expression "scientific misconduct" trouvée par le moteur de recherche PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

faire les transitions du ballon de paille au réacteur d'usine, avec une influence de nombreuses conditions, qui vont jusqu'à la luminosité reçue par les systèmes réactionnels (This, 2008).

Ces effets ont notamment été étudiés quantitativement dans le département « soin corporel » de la Société *Bayer* : pour deux tiers des projets, il y avait des différences entre les données de la littérature scientifique et les reproductions effectuées (Prinz et al., 2011). Parmi les causes de non reproductibilité, il y a bien sûr des négligences, des préférences pour les expériences concluantes, la reproduction des expériences trop peu de fois avant la publication (la revue *Organic Syntheses* impose aux auteurs au moins deux reproductions des synthèses décrites dans les manuscrits soumis) ou la non publication d'expériences négatives, mais l'utilisation de données insuffisantes a été également identifiée comme une cause de non reproductibilité. Le même type de résultats a été obtenu par des ingénieurs de la Société *Amgen* (Beglet et Ellis, 2012).

Bref, la science est-elle reproductible ?

Les travaux scientifiques sont-ils reproductibles, finalement ? Selon une enquête effectuée en 2016 auprès de 1 500 scientifiques (Baker, 2016), 70 % ont déclaré avoir échoué à reproduire les expériences de collègues, et 50 % ont échoué à reproduire leurs propres expériences. Les nombres varient selon les disciplines : pour la chimie, ils sont de 90 et 60 %, pour la biologie de 80 et 60 %, pour la physique et l'ingénierie de 70 et 50 %, pour la médecine de 70 et 60 %, pour les sciences de la Terre et l'environnement de 60 et 40 %.

Dans un éditorial de la revue *Angewandte Chemie* (Bergman et Danheiser, 2016), les sources de non reproductibilité sont discutées par ordre de gravité : les auteurs observent que la complète impossibilité de reproduire une expérience est plus rare que l'impossibilité d'atteindre des sélectivités ou des rendements annoncés par les auteurs. Mieux, ils donnent des arguments pour montrer que la falsification délibérée de données est rare en chimie. Bien sûr, il y a des cas où les chercheurs modifient, consciemment ou inconsciemment, des résultats, afin de conforter des idées *a priori*, mais, le plus souvent, les chercheurs sont de bonne foi.

Cette dernière idée est fondée sur une évaluation quantitative : l'équipe éditoriale du journal *Organic Letters* a montré que moins de 3 % des manuscrits soumis présentent des spectres de RMN où des signaux ont été retirés (sans que cela ne soit indiqué dans le manuscrit), avec une proportion demeurée constante durant les quelques années pendant lesquelles les spectres ont fait l'objet d'analyses (Smith, 2013).

Dans la même ligne de comportements contestables ou malhonnêtes (selon les cas), il y a la suppression de points de mesure qui ne sont pas cohérents, ou la présentation de sélectivités ou de rendements excessifs... mais les guides de bonne pratique autorisent à supprimer des « points anormaux » (*outliers*) (Gilbert, 2007), qui sont la preuve d'une erreur expérimentale, et l'on peut considérer que le plus grand rendement

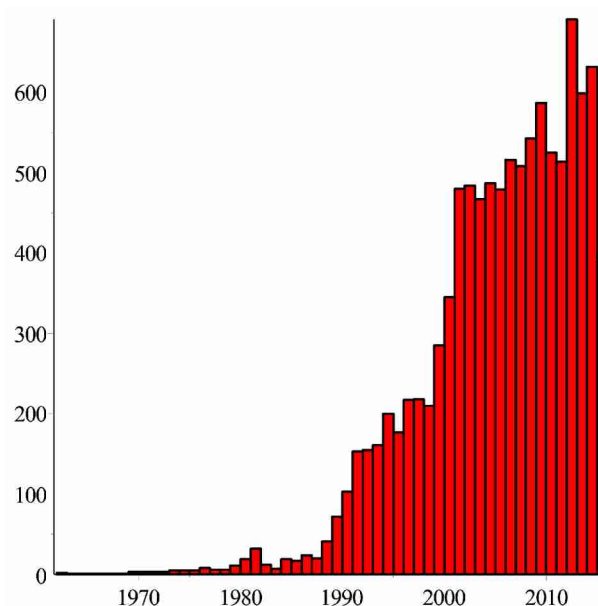


Figure 4. Evolution du nombre d'articles contenant l'expression « conflict of interests » selon le moteur de recherche PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) : l'augmentation ne signifie pas que les articles soient consacrés à ce sujet, mais seulement que l'expression soit présente dans l'article.

obtenu, pour une réaction, soit tel que la plus grande hauteur sautée par un athlète : elle est bien obtenue, une fois au moins, et reste un record avéré.

Evidemment, il y a aussi des cas où les chercheurs prennent des résultats non reproductibles pour établis, telle la « fusion froide » ou les résultats sur l'hypothétique mémoire de l'eau, et ces épisodes doivent alerter la communauté scientifique sur un risque constant : les intérêts cachés (financiers, réputation...), ou prendre ses désirs pour des réalités (Thuillier, 1980).

Conclusion

Finalement, quelle est la part de la fraude dans les articles aux résultats non reproductibles ? Les deux éditeurs

d'*Angewandte Chemie* signalent que, pour la revue *Organic Syntheses*, pendant la période 2010-2016, 7,5 % des manuscrits soumis à la revue ont été rejetés parce que le rendement ou la sélectivité annoncés par les auteurs ne pouvait pas être reproduits. Dans un tel cas, il est très difficile d'imaginer que les auteurs aient fraudé, car ils savaient que leurs travaux seraient reproduits (*Organic Syntheses*, 2017).

Les deux éditeurs examinent ensuite des mesures à prendre, afin d'augmenter la reproductibilité des travaux publiés, et ils rejoignent Collins et Tabak, qui avaient d'ailleurs conclu qu'à de rares exceptions, ils n'avaient pas de preuve que les non reproductibilités qu'ils avaient étudiées étaient dues à des comportements moralement répréhensibles (Collins et Tabak, 2014). Mais les mesures à prendre sont un autre sujet, très vaste.

Pour conclure, alors que le nombre de publications et de dispositifs relatifs à l'éthique scientifique augmente, un peu de grandeur est proposée : au lieu d'introduire de nouvelles lois, de nouveaux dispositifs contraignants auxquels les fraudeurs savent parfaitement échapper, il semble plus efficace de sensibiliser les étudiants en science aux bonnes pratiques de la recherche scientifique, puis d'encourager l'exploration des phénomènes qui sont à l'origine de non reproductibilités.

A ce titre, la création récente de revues consacrées à la publication de résultats négatifs est intéressante (*Negative Results*, 2016), tout comme les *Data Papers* (Inra, 2017), récemment introduits, où les données brutes sont communiquées, comme dans les revues de qualité en sciences de la vie (pour lesquelles la soumission des données brutes de génomique doit être faite en parallèle de l'article ou dans des bases de données reconnues internationalement), ou encore dans les « Matériels supplémentaires », où elles sont révisées comme l'article principal (Tailor *et al.*, 2007).

Finalement l'examen ici effectué semble montrer que la reproductibilité est un but qui est difficilement accessible, mais vers lequel les

scientifiques doivent tendre, sans illusion pour certains cas. Surtout, l'examen des causes de non reproductibilité est un facteur de progrès scientifique à ne pas négliger : toute différence entre la théorie et l'expérience est l'indication d'insuffisances théoriques qui peuvent mettre sur la voie de découvertes (This, 2015).

Références

American Chemical Society. 2016. *Ethical guidelines to publication of chemical research*. <http://pubs.acs.org/userimages/ContentEditor/1218054468605/ethics.pdf>, dernier accès 14 novembre 2016.

Baker M. 2016. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility, *Nature*, 533 (7604), 452–454.

Bansal RK. 1996. *Synthetic approaches in organic chemistry*, Jones and Bartlett Publishers, Sudbury (MA), 420 p.

Begley CG, Ellis LM. 2012. Drug development: raise standards for preclinical cancer research, *Nature*, 483(7391), 531–533.

Bergman GR, Danheiser RL. 2016. Reproducibility in chemical research, *Angewandte Chemie International Edition*, 55, 12548 – 12549.

COMETS. 2014. *Promouvoir une recherche intègre et responsable*. http://www.cnrs.fr/comets/IMG/pdf/guide_promouvoir_une_recherche_inte_gre_et_responsable_8septembre2014.pdf Dernier accès 14 novembre 2016.

Collins F, Tabak L. 2014. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. *Nature*, 505(7485), 612–613.

COPE. 2017. <http://publicationethics.org/>, dernier accès 6 février 2017.

Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Point de vue

- Gilbert HF. 2007. Ethics data analysis. Research Ethics Symposium. https://www.google.fr/search?hl=fr&gl=fr&tbm=nws&authuser=0&q=conflict+of+interest&oq=conflict+of+interest&gs_l=news-cc.3..43j43i53.2108.5963.0.6099.20.7.0.13.13.0.150.495.5j2.7.0...0.0...1ac.1.zOR6mL9P1oU#hl=fr&gl=fr&authuser=0&q=outliers+scientific+data+ethics, dernier accès 14 novembre 2016.
- Gross C. 2016. Scientific misconduct, *Annual Review of Psychology*, 67, 693-711.
- Guetté JP. 2016. Communication personnelle.
- Horeau A, Jacques J. 1951. *Processes for preparing artificial oestrogenic compounds and products obtained thereby*, Brevet US 2547123 A.
- Inra. 2017. *Qu'est-ce qu'un Data Paper*. <https://www6.inra.fr/datapartage/Partager-Publier/Valoriser-ses-donnees/Publier-un-Data-Paper>, dernier accès 6 février 2017.
- Jacques J, Fouquey C. 1989. Enantiomeric (S)-(+)- and (R)-(-)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diyl hydrogen phosphate, *Organic Syntheses*, 67, 1.
- Jacques J. 1990. *L'Imprévu ou la science des objets trouvés*, Odile Jacob, Paris, 216 p.
- Jacques J. 2000a. *Un chimiste au passé Simple*, Odile Jacob, Paris, 235 p.
- Jacques J. 2000b. Communication personnelle.
- Jasny BR. 2011. Again, and Again, and Again, *Science*, 334(6060), 1225.
- Kagan H. 2000. Séminaire du Laboratoire de chimie des interactions moléculaires, Collège de France.
- Kagan HB, Girard H, Guillaneux D, Rainford D, Samuel O, Zhang SY, Zhao SH. 1996. Nonlinear effects in asymmetric catalysis: some recent aspects, *Acta Chemica Scandinavia*, 50, 345-352.
- Kagan HB. 2001. Nonlinear effects in asymmetric catalysis: a personal account, *Synlett*, S1, 888-899.
- Kagan HB. 2016. Communication personnelle, 15 novembre 2016.
- Mesirov. J. 2010. Accessible reproducible research, *Science*, 327(5964), 415-416.
- Nature. 1999. *Table of content*. <http://www.nature.com/nature/journal/v401/n6752/index.html#catetext>, dernier accès 14 novembre 2016.
- Negative Results. 2016. <http://www.negative-results.org/>, dernier accès 7 février 2017.
- Organic Syntheses. 2016. *About OrgSyn*. <http://www.orgsyn.org/about.aspx>, dernier accès 15 novembre 2016.
- Organic Syntheses. 2017. Instructions for authors. *Organic Syntheses*. <http://www.orgsyn.org/instructionspa.aspx>, dernier accès 10 février 2017.
- Parish D. 1996. The scientific misconduct, definition and falsification of credentials, *Professional Ethics Report*, 9(4). <http://www.aaas.org/sites/default/files/migrate/uploads/per7.pdf>, dernier accès 6 février 2017.
- Prinz F, Schlange T, Asadullah K. 2011. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets?, *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(9), 712.
- Saaty TL, Kainen PC. 1986. *The four-color problem: Assaults and Conquest*, Dover, New-York, USA.
- Smith III, A. 2013. Data integrity, *Organic Letters*, 15(12), 2893-2894.

Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Point de vue

Taylor CF, Paton NW, Lilley KS, Binz PA, Julian RK Jr, Jones AR, Zhu W, Apweiler R, Aebersold R, Deutsch EW, Dunn MJ, Heck AJR, Leitner A, Macht M, Mann M, Martens L, Neubert TA, Patterson SD, Ping P, Seymour SL, Souda P, Tsugita A, Vardekerckhove J, Vondriska TM, Whitelegge JP, Wilkins MR, Xenarios I, Yates JR, Henning Hermajakob H. 2007. The minimum information about a proteomics experiment (PIAPE), *Nature Biotechnology*, 25(8), 887-893.

This H. 2008. Color evolution of aqueous solutions obtained by thermal processing of carrot (*Daucus carota* L.) roots: influence of light, *Journal of Food Science*, 73 (4), E176–E182.

This H. 2015. *Molecular gastronomy and note by note cooking: a story of science, on one hand, and culinary art, on the other*, Canal C2. <http://www.canalc2.tv/video/13476>. Dernier accès 7 février 2017.

This H. 2016. Methodological advances in scientific publication, *Notes Académiques de l'Académie d'Agriculture de France (N3AF)*, 8, 1-26.

Tkac I. 2010. Shimming and MRS, *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 18, 1-3.

Tomasello M, Call J. 2011. Methodological challenges in the study of primate cognition, *Science*, 334 (6060), 1227-1228.

Thuillier P. 1980. *Le petit savant illustré*, Le Seuil, Paris, 115 p.

Edité par

Dominique Job, directeur de recherche émérite au CNRS, membre de l'Académie d'agriculture de France.

Rapporteurs

Jean-François Bach, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences.
Agnès Ricroh, maître de conférence AgroParisTech et membre de l'Académie d'agriculture de France.

Rubrique

Cet article a été publié dans la rubrique «Points de vue » des *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France*.

Reçu

17 novembre 2016

Accepté

7 février 2017

Publié

8 février 2017

Citation

This H. 2017. La question de la reproductibilité des expériences scientifiques. Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France / Academic Notes from the French Academy of Agriculture (N3AF), 2017, 3(2), 1-8.
<https://doi.org/10.58630/pubac.not.a958199>.



Hervé This est physico-chimiste dans le Groupe Inrae de gastronomie moléculaire, à AgroParisTech. Il est membre de l'Académie d'agriculture de France.