

Lettre ouverte d'un groupe d'experts anonyme
concernant le rapport de la commission anonyme
ayant enquêté sur les publications dont
Mme Jesus est co-auteur

18 avril 2018

Table des matières

1	Contexte	4
2	Les raisons de cette lettre ouverte	4
3	Préambule pour les non experts en biologie et/ou en <i>western-blot</i>	5
3.1	Comment concevoir une expérience en biologie ?	5
3.2	Qu'est-ce qu'un <i>western-blot</i> ?	6
3.3	Comment présenter une expérience de biologie utilisant un <i>western-blot</i> ?	8
3.4	Archivage des expériences	9
4	Analyse scientifique critique et argumentée, article par article	11
Article 1	Thibier, C., De Smedt, V., Poulhe, R., Huchon, D., Jessus, C., and Ozon, R. (1997). In vivo regulation of cytostatic activity in <i>Xenopus</i> metaphase II-arrested oocytes. <i>Dev Biol</i> 185, 55-66.	11
Article 2	Rime, H., Talbi, N., Popoff, M.R., Suziedelis, K., Jessus, C., and Ozon, R. (1998). Inhibition of small G proteins by clostridium sordellii lethal toxin activates cdc2 and MAP kinase in <i>Xenopus</i> oocytes. <i>Dev Biol</i> 204, 592-602.	15
Article 3	Karaiskou, A., Jessus, C., Brassac, T., and Ozon, R. (1999). Phosphatase 2A and polo kinase, two antagonistic regulators of cdc25 activation and MPF auto-amplification. <i>J Cell Sci</i> 112, 3747-3756.	18
Article 4	Frank-Vaillant, M., Haccard, O., Thibier, C., Ozon, R., Arlot-Bonnemains, Y., Prigent, C., and Jessus, C. (2000). Progesterone regulates the accumulation and the activation of Eg2 kinase in <i>Xenopus</i> oocytes. <i>J Cell Sci</i> 113, 1127-1138.	20
Article 5	Frank-Vaillant, M., Haccard, O., Ozon, R., and Jessus, C. (2001). Interplay between Cdc2 kinase and the c-Mos/MAPK pathway between metaphase I and metaphase II in <i>Xenopus</i> oocytes. <i>Dev Biol</i> 231, 279-288.	22
Article 6	Karaiskou, A., Lepretre, A.C., Pahlavan, G., Du Pasquier, D., Ozon, R., and Jessus, C. (2004). Polo-like kinase confers MPF autoamplification competence to growing <i>Xenopus</i> oocytes. <i>Development</i> 131, 1543-1552.	25
Article 7	Zhao, Y., Haccard, O., Wang, R., Yu, J., Kuang, J., Jessus, C., and Goldberg, M.L. (2008). Roles of greatwall kinase in the regulation of cdc25 phosphatase. <i>Mol Biol Cell</i> 19, 1317-1327.	31
Article 8	Dupre, A., Buffin, E., Roustan, C., Nairn, A.C., Jessus, C. and Haccard, O. (2013). The phosphorylation of Arpp19 by Greatwall renders the auto-amplification of MPF independently of PKA in <i>Xenopus</i> oocytes. <i>J. Cell Sci.</i> 126, 3916-3926.	33
Article 9	Dupre, A., Daldello, E.M., Nairn, A.C., Jessus, C., and Haccard, O. (2014). Phosphorylation of ARPP19 by protein kinase A prevents meiosis resumption in <i>Xenopus</i> oocytes. <i>Nature communications</i> 5, 3318.	35

Article 10 Daldello, E.M., Le, T., Poulhe, R., Jesus, C., Haccard, O., and Dupre, A. (2015). Fine-tuning of Cdc6 accumulation by Cdk1 and MAP kinase is essential for completion of oocyte meiotic divisions. J Cell Sci. 128, 2482-2496.	36
Article 11 Dupre, A., Haccard, O. and Jesus, C. (2017). The greatwall kinase is dominant over PKA in controlling the antagonistic function of Arpp19 in Xenopus oocytes. Cell Cycle 16, 1440-1452.	37
5 Conclusion	39
Annexe I Extraits des instructions aux auteurs	43

Table des figures

1	Électrophorèse	6
2	Transfert	7
3	Détection : 3 cas possibles	7
4	Différents montages possibles des panneaux pour construire une figure	9
5	Manipulations d'images	10
6	Figure 7 du manuscrit	11
7	Figure 7 du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	12
8	Figure 1 du manuscrit	14
9	Figure 4 du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	15
10	Figures 3B et 5D du manuscrit analysées par <i>PubPeer</i>	18
11	Figure 3C du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	19
12	Figure 5B du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	19
13	Figure 8 du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	20
14	Figure 2, 3, 4 et 5 du manuscrit	23
15	Figure 1 du manuscrit : Monier et al. The Polysialic Acid Moiety of the Neural Cell Adhesion Molecule Is Involved in Intraretina Guidance of Retinal Ganglion Cell Axons. <i>Developmental Biology</i> , 229, 1-14 (2001).	24
16	Figure 2A du manuscrit (originale à gauche, analysée par <i>PubPeer</i> à droite) . . .	25
17	Figures 1B et 3 du manuscrit	25
18	Figure 6 du manuscrit	26
19	Figure 2B du manuscrit	26
20	Figure 2B du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	27
21	Figure 5C du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	27
22	Figure 6 du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	29
23	Figure 7 du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	29
24	Figures 4 et 8B du manuscrit analysées par <i>PubPeer</i>	31
25	Figure 4D du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	33
26	Figure S4 du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	34
27	Figure 4B du manuscrit analysée par <i>PubPeer</i>	36
28	Figures S1B et S2B du manuscrit analysées par <i>PubPeer</i>	37

1 Contexte

En septembre 2017, onze articles dont Mme Jessus est co-auteur, publiés entre 1998 et 2017, ont été évalués et mis en cause par le site de *post-publication peer revue PubPeer*. Plus précisément, ce sont des manipulations suspectes dans 21 figures, qui sont incriminées. Une commission dont on ne connaît ni le nombre de ses membres, ni leurs domaines d'expertises, ni leur identité a été saisie par l'UPMC/Sorbonne Université et par le CNRS d'une mission d'expertise scientifique des publications de Mme Jessus et de ses co-auteurs. Le rapport de cette commission a été rendu public le 21 février 2018 et peut être consulté sur la page Web du CNRS :

- http://www2.cnrs.fr/sites/communique/fichier/rapport_conclusions.pdf
- http://www2.cnrs.fr/sites/communique/fichier/rapport_analyse_detailllee.pdf
- <http://www2.cnrs.fr/sites/communique/fichier/annexe1.pdf>

2 Les raisons de cette lettre ouverte

Les conclusions de ce rapport, qui semblent à première vue absoudre Mme Jessus et ses co-auteurs de toute fraude scientifique, sont diamétralement opposées, comme on le verra ci-dessous, aux constats qui ressortent de l'analyse détaillée, article par article, de ce même rapport.

En effet, la commission d'enquête constate et admet la presque totalité des manipulations d'images mise en évidence par *PubPeer*. En revanche, elle n'admet aucunement que ces manipulations d'images puissent être frauduleuses et les justifie une par une, grâce à une argumentation qui pourrait faire illusion et paraître juste et objective à des non spécialistes. Cependant, pour des spécialistes en biologie utilisant les mêmes techniques, toute l'argumentation développée par la commission d'enquête est, non seulement confuse, mais également scientifiquement aberrante. Les niveaux de confusion et d'aberration sont tels qu'ils révèlent l'incompétence évidente de cette commission d'« experts » et discréditent son aptitude à émettre un avis sérieux.

L'incompétence de la commission a, dans le cadre de cette enquête, des conséquences encore plus graves que son propre discrédit ou celui des institutions pour lesquelles elle a travaillé. Elle préconise de continuer à faire ce type de manipulation d'images. Or ce type de manipulation d'images, comme nous l'expliquons plus loin, ne peut en aucun cas être accepté, ni lors d'une réunion de travail dans un laboratoire, ni dans le cadre d'une présentation à un congrès ou d'un rapport de revue à comité de lecture telles que celles où publie la communauté des chercheurs en biologie.

Dans cette lettre ouverte, après un préambule destiné aux non spécialistes en Biologie, notre groupe d'experts, constitué de femmes et d'hommes généticiennes, généticiens, biochimistes, biologistes cellulaires et moléculaires, s'est livré à une analyse critique et scientifiquement argumentée de chacune des 21 figures aboutissant à 20 conclusions diamétralement opposées à celles de la commission d'enquête.

3 Préambule pour les non experts en biologie et/ou en *western-blot*

3.1 Comment concevoir une expérience en biologie ?

A la différence de certaines sciences expérimentales qui maîtrisent tous les paramètres de leur objet d'étude et peuvent étudier une variable à la fois, les sciences expérimentales du vivant sont confrontées à un nombre très important de variables non maîtrisées. Concevoir une expérience consiste donc à garder constants, autant que faire se peut, le maximum de paramètres et ne faire varier que l'élément que l'on souhaite étudier.

Prenons un exemple. Essayons de concevoir une expérience qui permettrait de mesurer l'effet d'une drogue « D » sur la synthèse de deux protéines « Pa » et « Pb ». Nous devons tout d'abord choisir le modèle biologique. Parmi tous les modèles possibles (plantes, souris, lignées cellulaires en culture, bactéries, œufs ou embryons de batraciens etc.) chaque biologiste a son modèle de prédilection. Choisissons par exemple l'œuf de batracien le plus couramment utilisé dans les laboratoires de recherche, celui de xénope (crapaud d'Afrique du Sud). Appelons le « X » et administrons lui la drogue D par injection ou plutôt, faisons d'abord l'hypothèse que si D a un effet sur Pa et Pb, celui-ci devrait être mesurable à partir d'une certaine concentration de D. Ne connaissant pas cette concentration, nous allons injecter à X des doses croissantes de D, soit D0 à D5. Au bout d'un temps donné après l'injection, X sera broyé et homogénéisé dans un liquide appelé tampon. Les protéines Pa et Pb de X seront ensuite isolées et analysées par *western-blot*, technique que l'on expliquera dans le paragraphe suivant.

Revenons à X. X est une entité cellulaire individuelle, un échantillon unique qui ne peut recevoir par injection qu'une seule concentration de drogue D donnée. Pour analyser l'effet de six concentrations de drogue différentes, il faudra concevoir une expérience avec 6 échantillons, X0 à X5. En conséquence, X0 sera traité par D0, X1 traité par D1,... X5 par D5, puis les échantillons seront comparés entre eux.

A ce stade, vous devriez émettre une objection et nous signaler que cette expérience n'est pas rigoureuse. En effet, si Pa et Pb de l'échantillon n°6 sont synthétisées en plus grande quantité que dans les 5 autres échantillons, comment peut-on savoir si ce phénomène est attribuable à D5 ou à une particularité individuelle de X5 ? Effectivement vous auriez raison, si X0 à X5 étaient génétiquement différents ou s'ils n'avaient pas le même âge, ou encore s'ils avaient vécu dans des environnements différents ; il y aurait trop de paramètres variables et les résultats de l'expérience seraient ininterprétables. C'est la raison pour laquelle les biologistes choisissent X0 à X5 les plus semblables possible : même patrimoine génétique, même condition d'élevage, même âge, même nourriture etc.

Mais cela ne suffit pas car des variations peuvent être introduites par les conditions expérimentales. Une expérience rigoureuse devra s'attacher à manipuler X0 à X5 dans les mêmes conditions expérimentales. Pour cela les échantillons X0 à X5 seront traités par D0 à D5 le même jour, voire à la même heure et avec le même instrument, seront également broyés dans les mêmes conditions et par le même instrument puis seront enfin homogénéisés dans le même tampon et placés dans des tubes identiques à la même température. A ce stade de l'expérience, puisque seule la concentration de D varie (de 0 à 5) d'un échantillon à l'autre, il sera possible de déterminer si D a un effet sur Pa et Pb et, si oui, à partir de quelle concentration.

Là encore, vous pourriez émettre une objection : en effet X1 à X5 ont subi une injection de drogue à l'aide d'une seringue et donc ont subi un stress lié à l'injection, que X0 n'a pas subi puisque D0 signifie une concentration de drogue égale à 0 (donc pas de drogue), ce

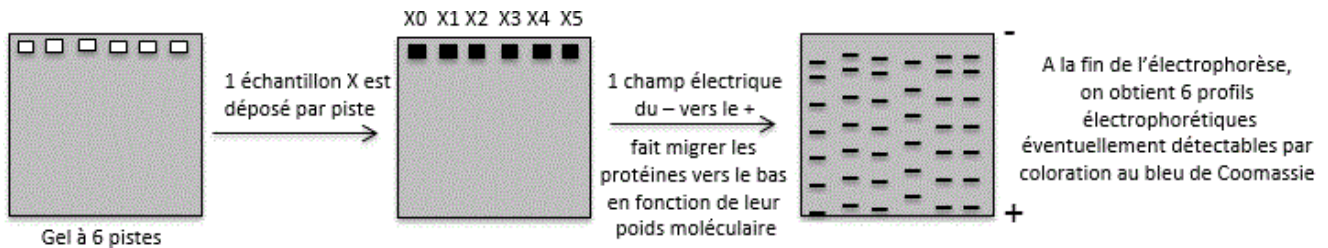


FIGURE 1 – Électrophorèse

stress pourrait avoir une influence sur la synthèse de Pa et Pb. C'est la raison pour laquelle une expérience rigoureuse tiendra compte de cette possibilité et X0 subira également une injection de même volume mais sans drogue, ne contenant que de l'eau, la même eau qui aura servi à diluer les drogues D1 à D5.

X0 a une importance cruciale dans cette expérience, c'est le témoin interne : c'est à lui que vont être comparés les 5 autres échantillons lors de l'analyse des résultats.

La suite de l'expérience, c'est-à-dire le *western-blot*, va devoir aussi être réalisée avec la même préoccupation, garder les conditions expérimentales constantes pour tous les échantillons, témoin interne compris.

3.2 Qu'est-ce qu'un *western-blot* ?

C'est une technique en trois étapes (électrophorèse, transfert et détection) qui permet de visualiser une ou plusieurs protéines données sous forme de bandes noires sur un film photographique, et de déterminer, par rapport à un témoin interne, des changements de poids moléculaire et de concentration.

L'électrophorèse : cette étape permet de séparer un mélange de protéines (par exemple les protéines contenues dans X après broyage et homogénéisation) en les faisant migrer à travers un gel vertical poreux (ou tamis moléculaire) sous l'effet d'un champ électrique. Les protéines de bas poids moléculaire (petites protéines) migrent plus facilement à travers les pores du gel que les protéines de haut poids moléculaire (grosses protéines) qui sont retardées par friction avec le gel. Par conséquent, à la fin de l'électrophorèse, les protéines du mélange seront séparées, les grosses protéines en haut du gel, les petites en bas, les protéines de poids intermédiaire au centre. Cette séparation est appelée « profil électrophorétique ».

Pour réaliser ce gel, l'expérimentateur mélange des volumes bien précis de 4 produits chimiques différents à l'aide de pipettes graduées et de micropipettes. Comme il existe des incertitudes de pipetage inhérentes aux instruments utilisés, la taille des pores peut légèrement varier d'un gel à l'autre par conséquent le profil électrophorétique d'un même échantillon ne sera jamais strictement identique d'un gel à l'autre.

Vous l'aurez donc compris, on ne peut pas comparer entre eux que les profils électrophorétiques des mélanges ayant migré sur le même gel. Dans notre exemple, il faudra donc que les 6 échantillons X0 à X5 migrent dans le même gel, ce qui est techniquement possible : les plus petits gels ont la place de faire migrer une dizaine d'échantillons. Comment faire pour les expériences à plus de 10 échantillons ? Le mieux est d'utiliser un gel plus grand, de façon à ce que tous les échantillons de l'expérience migrent dans le même gel ; toutefois si ce n'est pas possible on utilisera 2 gels différents, mais – attention ! – on ne pourra pas les comparer entre eux ! Comment faire alors pour interpréter les résultats ? Grâce à l'échantillon témoin interne, le X0 de notre exemple. Il devra subir les deux électrophorèses, ainsi tous les échantillons pourront être comparés à ce témoin interne ayant subi la même électrophorèse.

Transfert : les protéines séparées par l'électrophorèse sont changées de support. Pour cela, une membrane de nitrocellulose de dimension strictement identique à celle du gel est posée sur le gel puis un courant électrique est appliqué de façon à faire migrer les protéines depuis le gel vers la membrane. Dans ces conditions, la place que les protéines occupaient dans le gel à la fin de l'électrophorèse est conservée sur la membrane.

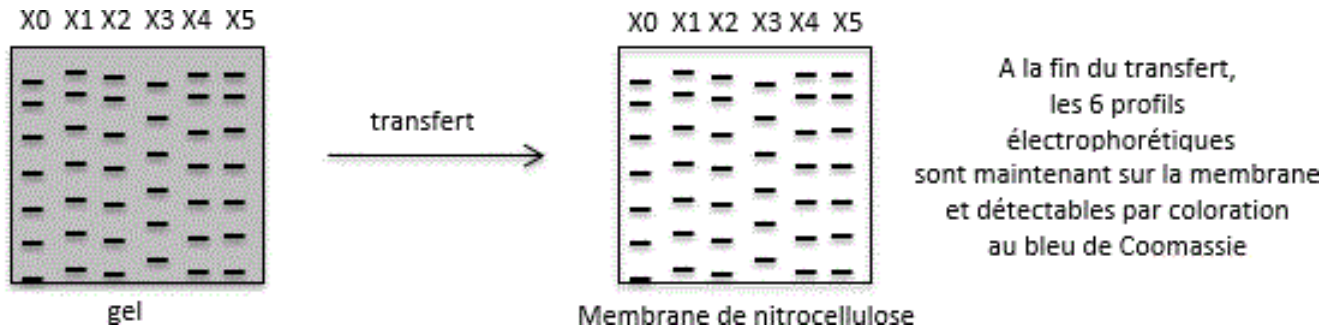


FIGURE 2 – Transfert

Détection : si l'on étudie une seule protéine P, la protéine est détectée directement sur la membrane entière grâce à un anticorps dirigé spécifiquement contre P.

Dans l'exemple que nous avons choisi d'illustrer (voir *figure 3, cas n° 1*), nous entreprenons d'étudier 2 protéines Pa et Pb, la première de haut poids moléculaire localisée dans la partie supérieure de la membrane et la deuxième de bas poids moléculaire se trouvant dans la partie inférieure de la membrane. Afin d'identifier ces deux protéines, la membrane sera découpée horizontalement en 2 parties. La partie supérieure, ou panneau supérieur, sera incubée avec l'anticorps anti-Pa qui se fixera spécifiquement sur la protéine Pa, et le panneau inférieur sera incubé avec l'anticorps anti-Pb qui se fixera spécifiquement sur la protéine Pb. Puis ces

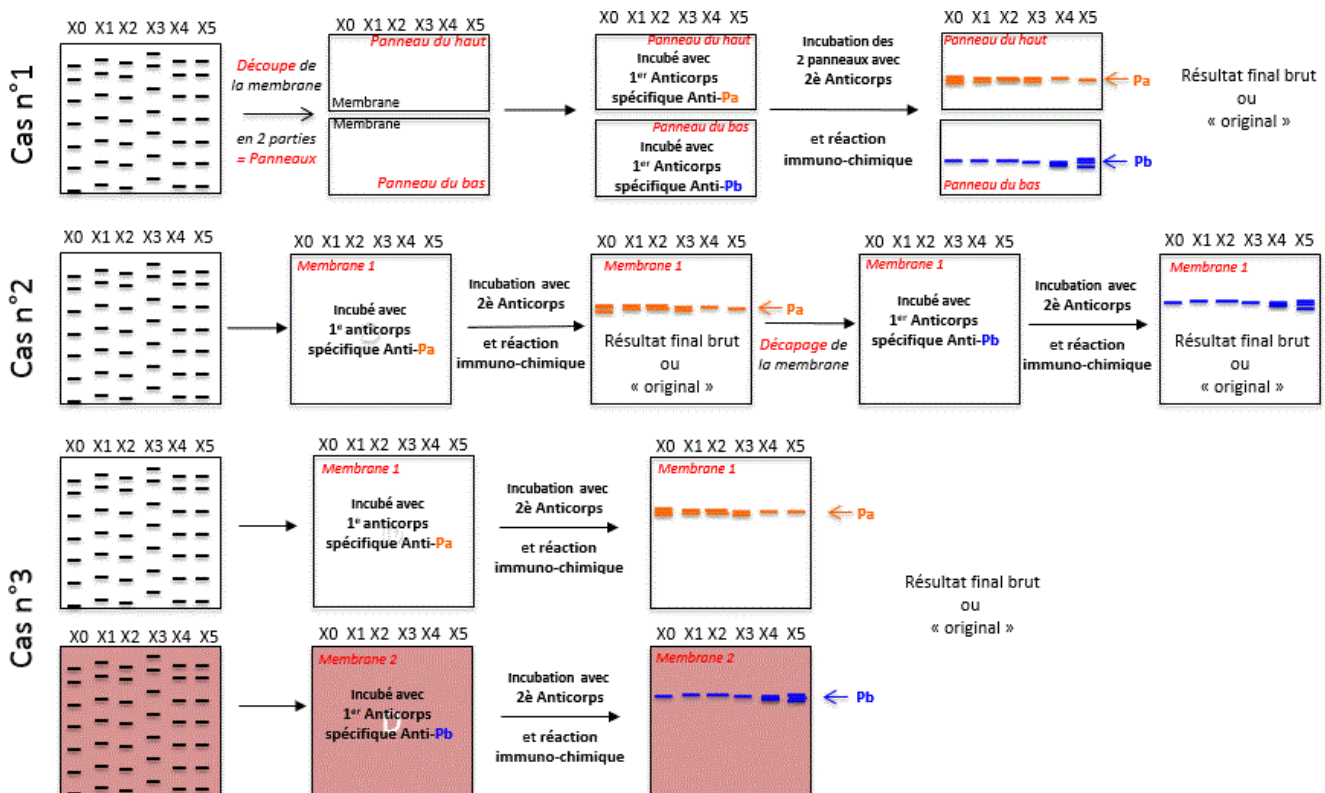


FIGURE 3 – Détection : 3 cas possibles

anticorps, et donc les protéines sur lesquelles ils sont fixés, seront détectés sous forme de bandes sur un film photographique par une réaction utilisant un révélateur chimique. L'intensité de ces bandes est proportionnelle à la quantité de protéines, mais aussi à la concentration et la durée d'incubation du révélateur ; il est par conséquent indispensable que les échantillons que l'on compare aient été révélés dans des conditions strictement identiques.

Dans certains cas, il se peut que les deux protéines étudiées (Pa et Pb) aient le même poids moléculaire. Elles migreront donc au même endroit dans le gel et seront transférées au même endroit sur la membrane. Leur détection nécessitera une procédure légèrement différente de celle précédemment décrite. Deux détections sont nécessaires et sont schématisées dans la figure 3 par les cas n°2 et n°3 :

- Dans le cas n°2, la première protéine est détectée, puis la membrane une fois décapée de façon à retirer les anticorps ayant servi à la première détection, est utilisée à nouveau pour la deuxième détection, celle permettant d'identifier Pb.
- Dans le cas n°3, deux gels identiques sont réalisés en parallèle avec les mêmes échantillons, les protéines contenues dans le premier gel seront transférées sur la membrane 1 qui sera incubée avec l'anticorps anti-Pa et les protéines du deuxième gel seront transférées sur la membrane 2 qui sera incubée avec l'Ac anti-Pb.

NB : Lorsque les échantillons sont incubés en présence d'atomes radioactifs capables d'être incorporés dans les protéines, l'étape de détection des protéines ne nécessite pas l'utilisation d'anticorps. Le gel d'électrophorèse contenant les protéines marquées radioactivement est mis directement en contact avec un film radiographique dans une chambre noire. Les radiations émises par la désintégration radioactive vont impressionner le film en formant des bandes noires à l'endroit exact où se trouvent les protéines dans le gel. Cette détection est appelée autoradiographie.

3.3 Comment présenter une expérience de biologie utilisant un *western-blot* ?

En ce qui concerne un *western-blot* ou une autoradiographie, le résultat doit être présenté de façon à pouvoir être interprété par le lecteur, donc doit être le plus proche possible du document original (ou résultat brut) comme il est schématisé dans la figure 4 (A) du préambule. Dans ce schéma, les panneaux hauts et bas d'une même membrane sont séparés par un trait horizontal (cas n°1), la première détection et la deuxième détection d'une même membrane sont également séparées par un trait horizontal (cas n°2), et deux membranes différentes sont séparées par un trait vertical (cas n°3).

Des modifications peuvent éventuellement être réalisées, comme l'atténuation d'un bruit de fond pour une meilleure visualisation des bandes ou la modification de l'intensité ou du contraste des bandes. Ces modifications ont toutefois des limites dictées par le cadre d'interprétation de l'expérience elle-même. La principale de ces limites (nous l'avons déjà abordée dans le paragraphe 1) Comment concevoir une expérience en biologie ?) est de garder les conditions expérimentales constantes pour tous les échantillons, et ce jusqu'à la présentation finale. Par conséquent, si une atténuation du bruit de fond est nécessaire elle doit être réalisée sur tous les échantillons d'un même panneau ou d'une même membrane, de même pour l'intensité et le contraste. Toutes les modifications d'images de *western-blot* qui s'inscrivent dans ce cadre (voir figure 4) sont, par définition des bonnes pratiques scientifiques, tandis qu'en dehors de ce cadre il s'agit de mauvaises pratiques scientifiques visant à fabriquer ou à falsifier intentionnellement un résultat scientifique. Nous avons illustré ces manipulations d'images frauduleuses dans la figure 5.

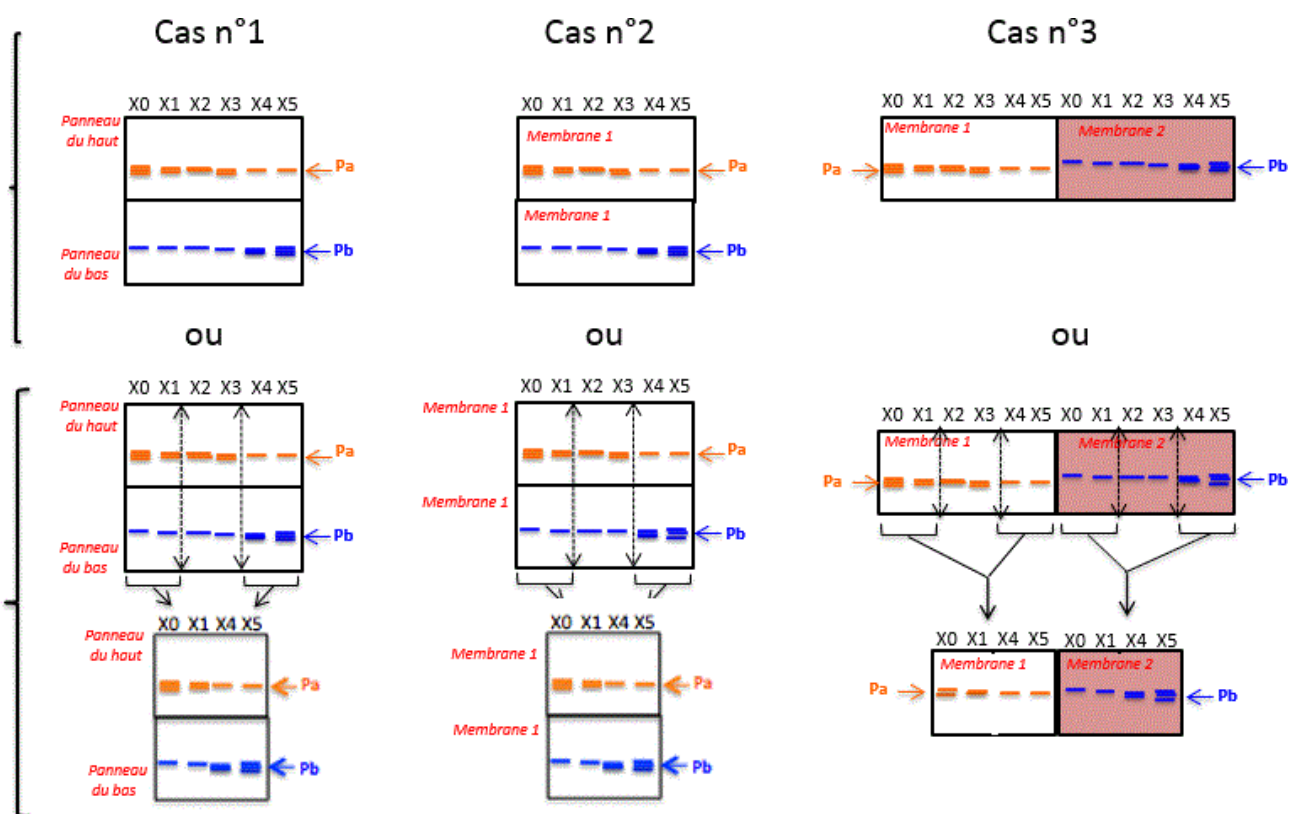


FIGURE 4 – Différents montages possibles des panneaux pour construire une figure

Le retrait de certaines bandes correspondant à des échantillons jugés non pertinents, ne modifie en rien l'interprétation des résultats et peut également être réalisé comme il est décrit dans la figure 4, cas n°1 à 3B. Dans ce schéma, les profils électrophorétiques X2 et X3 ont été supprimés et les deux extrémités droite et gauche d'un même gel ont été rapprochées. Cependant ce type de montage est peu employé dans les publications pour des raisons évidentes d'intégrité scientifique. Non pas parce qu'elles relèvent d'une méconduite scientifique mais parce qu'il est impossible, en l'absence des documents originaux, de faire la différence entre l'assemblage de parties éloignées d'un même gel ce qui ne modifie pas l'interprétation des résultats, et l'assemblage frauduleux de deux gels différents, ce qui rend la figure totalement ininterprétable (figure 5 cas n°5 et 6, A ou B). Néanmoins certaines revues tolèrent ces assemblages provenant d'un même gel alors que d'autres revues plus exigeantes ne les acceptent qu'à condition d'avoir accès aux originaux comme la revue *Cell Cycle* (voir Annexe I page 43).

Il est à noter que la grande majorité des journaux à comité de lecture en Biologie éditent depuis quelques années dans la rubrique intitulée « instructions aux auteurs » un paragraphe sur les manipulations d'images (voir annexe) acceptables ou non pour la publication (pour revue voir [Rossner and Yamada, 2004]). Ce paragraphe qui était inexistant dans les années 1990 est apparu au cours quinze dernières années et est devenu de plus en plus détaillé pour tenter de diminuer les cas de fraude constatés par les éditeurs.

3.4 Archivage des expériences

Toute expérience (matériel, protocoles et résultats) doit être scrupuleusement consignée chaque jour dans le cahier de laboratoire de l'auteur de l'expérience. Ce cahier, propriété de l'Institut de recherche, doit être numéroté et archivé par le laboratoire de façon à être retrouvé à

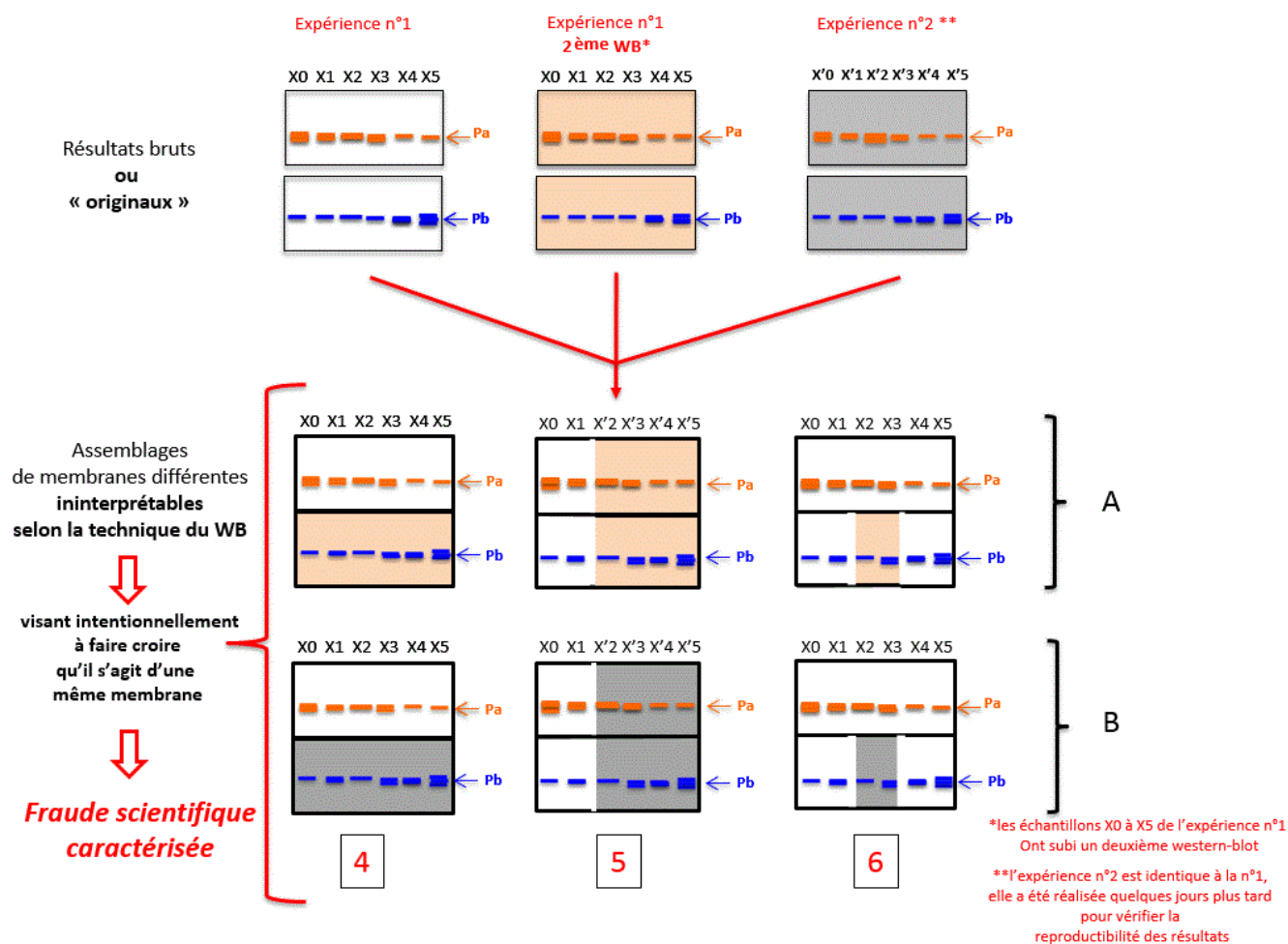


FIGURE 5 – Manipulations d'images

tout moment et consulté par les membres du laboratoire ou par une commission d'enquête ¹.

1. <http://www.cnrs.fr/infoslabos/cahier-laboratoire/docs/cahierlabo.pdf>

4 Analyse scientifique critique et argumentée, article par article

Article 1 Thibier, C., De Smedt, V., Poulhe, R., Huchon, D., Jessus, C., and Ozon, R. (1997). In vivo regulation of cytostatic activity in *Xenopus* metaphase II-arrested oocytes. *Dev Biol* 185, 55-66.²

Nous avons tout d'abord analysé la figure 7 de cet article mise en cause par *PubPeer* :

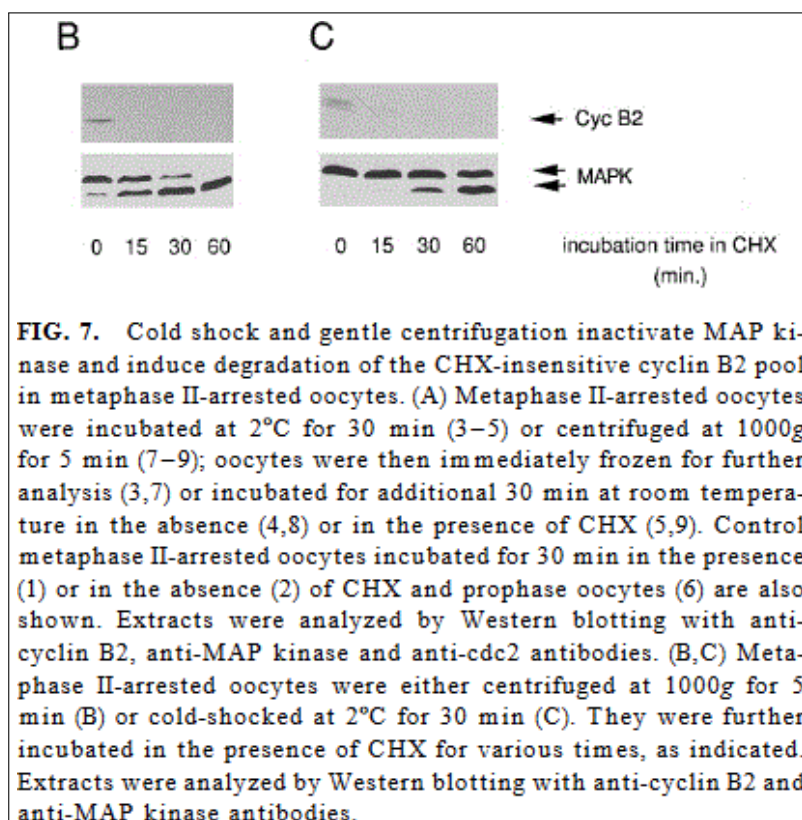


FIGURE 6 – Figure 7 du manuscrit

La figure 7 telle qu'elle est organisée, ainsi que sa légende, sont très claires et cohérentes. Elles nous indiquent qu'en B comme en C, l'expérience est conçue pour ne faire varier qu'un seul paramètre, le temps d'incubation des ovocytes de xénope en présence, ou non, de la drogue cycloheximide (CHX). Ainsi dans l'expérience B, comme dans l'expérience C, tous les échantillons sont traités de façon strictement identique et subissent tous, ou bien la même centrifugation en B, ou bien le même choc thermique en C. Cependant ces échantillons diffèrent entre eux par un temps d'incubation en présence, ou non, de CHX pendant 0, 15, 30 ou 60 minutes (min.). Dans l'expérience B comme dans l'expérience C, 4 échantillons sont analysés, de gauche à droite : le témoin interne (l'équivalent du X0 du préambule, page 5) non traité par la CHX puis les échantillons X15, X30 et X60 traités respectivement 15, 30 et 60 min. par la CHX.

En toute rigueur, comme expliqué dans le préambule, afin que X15, X30 et X60 puissent être comparés entre eux et que chacun puisse être comparés à X0, il est nécessaire qu'ils subissent la **même** électrophorèse et le **même** transfert sur membrane de nitrocellulose. Comme

2. Corresponding author : R. Ozon, pubmed : 9169050, doi : 10.1006/dbio.1997.8543, issn : 0012-1606

également indiqué dans le préambule (page 7), la membrane sera découpée en deux panneaux, le panneau supérieur incubé avec l'anticorps anti-Cyc B2 et le panneau inférieur avec l'anticorps anti-MAPK. Après détection à l'aide des anticorps, les 2 panneaux doivent être ré-assemblés à la place respective qu'ils occupaient avant découpage de la membrane, et cela constitue la figure de l'expérience.

C'est ce qui semble avoir été réalisé par les auteurs, comme il est indiqué dans la légende et dans la présentation des figures 7B et 7C. Il est à noter que les auteurs ont tout à fait respecté le signallement, préconisé aujourd'hui, tout comme en 1997, pour de tels assemblages, en séparant, sur la figure, les panneaux supérieurs des panneaux inférieurs par un espace blanc.

Ainsi réassemblée, chaque figure permet d'une part de comparer les 4 profils électrophorétiques entre eux, et d'autre part, au sein d'un même panneau de comparer l'intensité des 4 échantillons entre eux. Tout assemblage supplémentaire (par exemple à l'intérieur d'un panneau) provenant de membranes différentes (comme il est décrit dans la figure 5 du préambule, cas n°5 ou 6), serait tout à fait inapproprié car il rendrait l'expérience ininterprétable.

Or, le site *PubPeer* a mis en évidence deux assemblages de ce type (signalés par des flèches bleues) dans les panneaux inférieurs des figures 7B et 7C (figure 7).

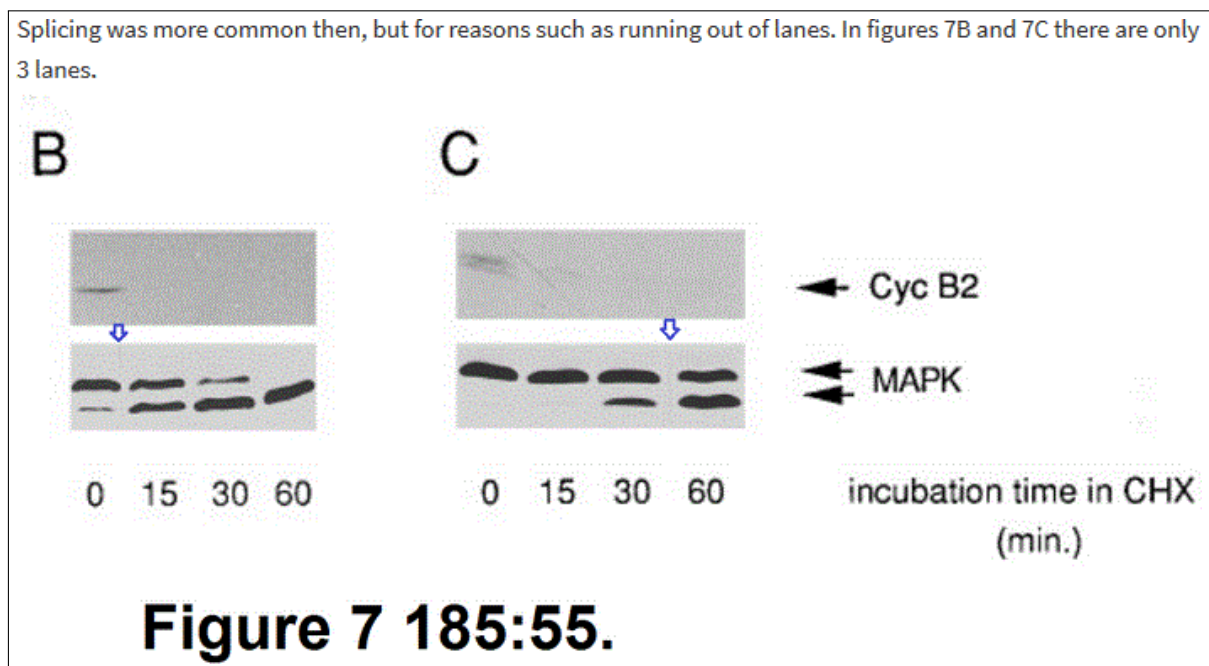


FIGURE 7 – Figure 7 du manuscrit analysée par *PubPeer*

La commission d'enquête indique que l'original n'a pas été retrouvé, ce qui, en toute rigueur ne lui permet ni de confirmer, ni d'infirmer, que des montages à l'intérieur des panneaux aient été réalisés par les auteurs. Pour autant la commission n'exclut pas que ces montages aient pu être réalisés et les justifie par trois arguments totalement hors de propos.

Le premier argument utilisé est que chaque panneau incriminé aurait été réalisé par l'assemblage de films autoradiographiques distincts mais provenant d'une même expérience. On notera tout d'abord, que la commission a confondu autoradiographie (mettant en œuvre un protocole utilisant la radioactivité pour détecter les molécules) avec *western-blot* (protocole utilisant des anticorps couplés à des réactions immuno-chimiques des molécules), alors qu'il est clairement indiqué dans la légende des figures, comme sur les figures, que la détection a été réalisée à l'aide d'anticorps. Il s'agit donc d'un *western-blot* et non d'une autoradiographie. D'autre part, comme nous l'avons indiqué dans le préambule (pages 6 et 8), des échantillons

d'une même expérience ne peuvent pas être comparés entre eux s'ils n'ont pas subi les trois étapes du *western-blot* ensemble : l'électrophorèse, le transfert et la détection. Ce premier argument n'est donc pas recevable et discrédite même la commission sur le plan de sa rigueur scientifique.

Le deuxième argument utilisé consiste à légitimer un tel montage (films différents mais provenant d'une même expérience) en prétendant qu'un tel assemblage est indiqué dans la légende et qu'il s'agit d'une pratique courante. Or, ni dans la légende ni dans l'organisation de la figure, un tel montage n'est indiqué. De plus, il ne s'agit absolument pas d'une pratique courante, car une telle pratique (voir préambule, page 8) ne permettrait pas d'analyser des résultats et ne serait acceptée par aucune revue scientifique [Rossner and Yamada, 2004]. Ce deuxième argument n'est pas plus recevable que le premier et traduit l'inaptitude de la commission à comprendre une légende ou à interpréter une figure.

Le troisième argument utilisé par la commission semble être une critique faite aux auteurs, lesquels n'auraient pas indiqué un tel montage par une ligne verticale à l'intérieur d'un panneau. Toutefois, la commission accorde son indulgence aux auteurs en prétendant que les lignes verticales, signalant l'assemblage de deux membranes différentes, n'étaient pas préconisées en 1997. Effectivement cette précision est absente dans la rubrique « instructions aux auteurs » de l'année 1997 tout simplement parce qu'il n'y avait aucun paragraphe, à l'époque, sur la manipulation d'images. Pour autant, les traits verticaux étaient utilisés en 1997 y compris par les auteurs de cet article comme on peut le voir la figure 1 du manuscrit (*figure 8*).

Un trait vertical indique clairement la frontière entre deux gels différents d'une même expérience. Ainsi le lecteur est avisé qu'il ne peut pas comparer les échantillons des deux gels différents. En revanche, il peut tout à fait comparer chaque échantillon (chaque temps post-GVBD) à son témoin interne (-CHX). Le troisième argument de la commission est donc totalement fallacieux, les traits verticaux ont toujours été de bonne pratique pour mettre en évidence des montages scientifiquement légitimes (comme indiqué dans le préambule page 8).

Notre conclusion pour cet article est qu'il est regrettable que l'original n'ait pas été retrouvé. Nous rappelons que toute expérience (matériel, protocoles et résultats) doit être scrupuleusement consignée quotidiennement dans le cahier de laboratoire de l'auteur de l'expérience. Ce cahier, propriété de l'Institution de recherche, doit être archivé par le laboratoire de façon à être retrouvé et consulté par les membres du laboratoire ou par une commission d'enquête. En effet, seule l'interprétation du résultat original de l'expérience permet de délivrer un message scientifique.

Il est par conséquent étrange qu'une commission d'enquête sur l'intégrité scientifique n'ait pas pu consulter les cahiers de laboratoire contenant le détail des expériences et les résultats originaux. Il est encore plus étrange qu'elle déclare que les messages scientifiques de l'article ne sont pas mis en cause alors que le message scientifique de cette figure est indisponible. Ces paradoxes, ainsi que l'argumentation inadéquate utilisée par cette commission pour justifier d'éventuels assemblages, sont le reflet de sa totale incompétence.

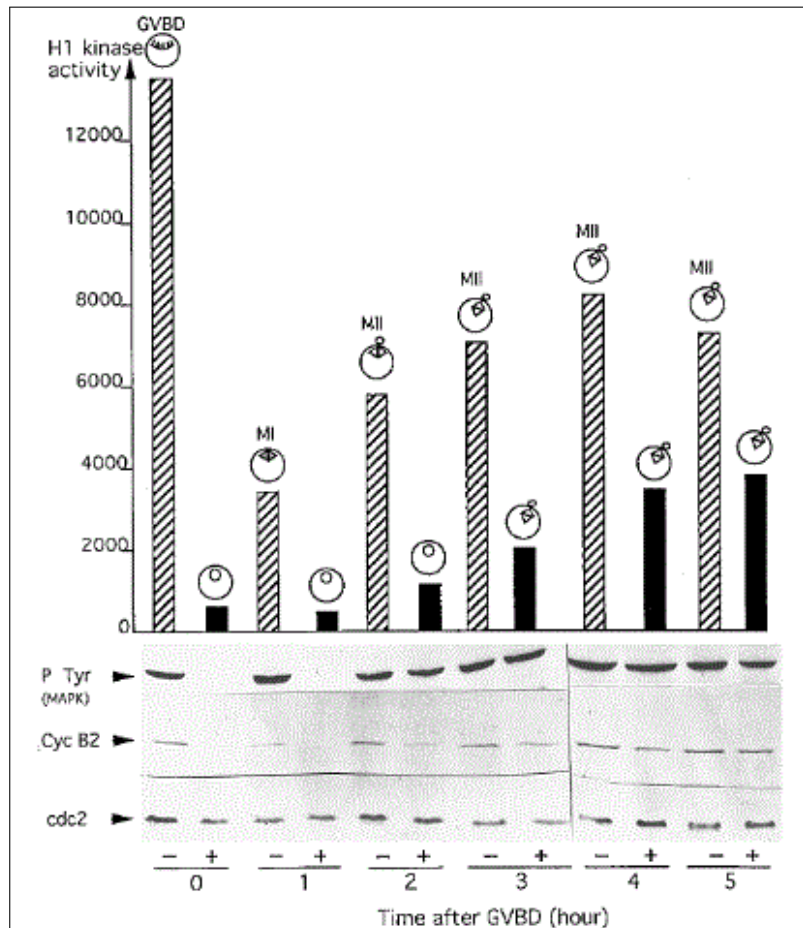


FIG. 1. Effect of CHX on cdc2 kinase and MAP kinase activities and cdc2 and cyclin B2 levels during the post-GVBD period. At GVBD time or at various times after GVBD, maturing oocytes were incubated for 1 hr in the absence (hatched bars and “-”) or in the presence (solid bars and “+”) of CHX. H1 kinase activity was then assayed, and immunoblotting with anti-phosphotyrosine (top), anti-cyclin B2 (middle), and anti-cdc2 (bottom) antibodies was performed. The presence of a nucleus and the spindle position are schematically represented at time of CHX addition (hatched bars) or after 1-hr CHX treatment (solid bars).

FIGURE 8 – Figure 1 du manuscrit

Article 2 Rime, H., Talbi, N., Popoff, M.R., Suziedelis, K., Jessus, C., and Ozon, R. (1998). Inhibition of small G proteins by clostridium sordellii lethal toxin activates cdc2 and MAP kinase in Xenopus oocytes. Dev Biol 204, 592-602. ³

PubPeer a révélé une manipulation d'image dans la figure 4 de cet article :

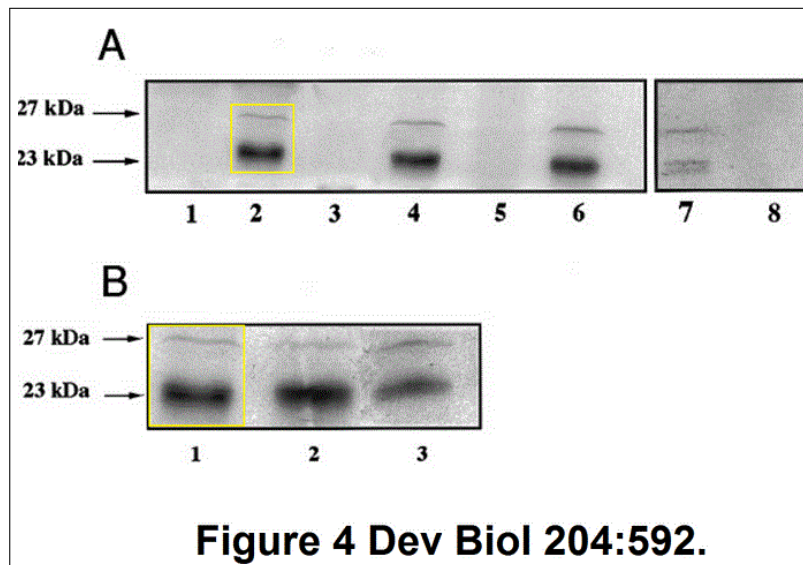


FIGURE 9 – Figure 4 du manuscrit analysée par *PubPeer*

Dans son rapport, la commission d'enquête commence par signaler que l'original n'a pas été retrouvé. S'agissant du deuxième cas de document original non retrouvé, et vu qu'elle ne s'en offusque toujours pas, nous sommes en droit de nous demander si cette commission d'enquête sur l'intégrité scientifique connaît la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche qui stipule :

« Tous les résultats bruts (qui appartiennent à l'Institution) ainsi que l'analyse des résultats doivent être conservés de façon à permettre leur vérification. »

Malgré l'absence d'original, la commission reconnaît qu'il y a eu duplication de la piste 2 (encadrée en jaune par *PubPeer*) de la figure 4A dans la figure 4B. Elle affirme qu'il ne s'agit pas d'une erreur mais d'une réutilisation « *correcte* » de cette piste 2 et « *estime qu'aucune correction n'est nécessaire* » car « *les deux panneaux sont issus d'une même expérience* ».

La commission se trompe pour trois raisons :

Première raison. Quand bien même il s'agirait d'une même condition expérimentale au sein d'une même expérience, l'image autoradiographique de l'échantillon 2, qui a subi l'électrophorèse dans la piste 2 du gel de la figure 4A du manuscrit, n'aurait pas dû être réutilisée pour être appariée à l'image autoradiographique d'un autre gel d'électrophorèse. Comme on l'a expliqué dans le préambule, le profil électrophorétique d'un même échantillon ne sera jamais strictement identique d'un gel à l'autre (page 6) et l'intensité des bandes ne sera jamais identique d'une révélation autoradiographique à l'autre (page 8). Il n'est possible de comparer entre eux que, les profils électrophorétiques et les intensités, des échantillons ayant migré dans le même gel et ayant subi la même révélation autoradiographique. Or ici, l'échantillon « +LT stade IV », n'ayant subi qu'une seule électrophorèse et qu'une seule autoradiographie, ne peut, en toute

3. Corresponding author : R. Ozon, pubmed : 9882492, doi : 10.1006/dbio.1998.9069, issn : 0012-1606.

rigueur, être comparé qu'aux échantillons 1, 3 à 6 de la figure 4A du manuscrit. Réutiliser intentionnellement l'image de cet échantillon pour l'accoler à l'image d'échantillons ayant migré dans un autre gel, relève des cas n°5B ou 6B décrits dans la figure 5 du préambule (page 10). Il s'agit d'une manipulation d'image visant à fabriquer et/ou à falsifier un résultat, rendant la figure ininterprétable.

Deuxième raison. L'erreur est encore plus grossière puisqu'il ne s'agit pas des mêmes échantillons. La piste 2 de la figure 4A du manuscrit correspond à des protéines extraites d'un ovocyte de stade IV, alors que la piste 1 de la figure 4B est sensée correspondre à des protéines extraites d'un ovocyte de stade VI (voir la légende de la figure 4 du manuscrit).

Troisième raison. La commission mentionne (comme pour l'Article 1) qu'un trait vertical aurait pu marquer la frontière entre les pistes 1 et 2 de la figure 4B du manuscrit, mais justifie son absence en prétendant que les lignes verticales, signalant l'assemblage de deux membranes différentes, n'étaient pas préconisées en 1998. Nous avons déjà réfuté cet argument dans l'article précédent. En effet, aucune manipulation d'image n'était préconisée ni interdite par les éditeurs puisqu'il n'y avait pas du tout de paragraphe sur la manipulation d'images de *western-blot* ou d'autoradiographie. Les traits verticaux étaient cependant d'usage en 1997, comme nous l'avons démontré précédemment pour l'Article 1 (voir page 13), ainsi qu'en 1998 comme on peut très bien le constater dans la figure 4A : la frontière entre les échantillons 6 et 7 est bien marquée pour indiquer qu'il s'agit de gels différents. A l'inverse, dans le cas de la figure 4B, l'organisation de la figure sans trait vertical, ainsi que la légende, incitent à penser qu'il s'agit d'un même gel.

Pour ce qui est de l'argument « *aucun élément remettant en cause les messages scientifiques de l'article* » déjà utilisé par la commission dans l'Article 1 et déjà réfuté dans nos commentaires, nous souhaitons profiter de l'exemple de ce présent article pour démontrer que la falsification d'un résultat a obligatoirement des conséquences sur les messages scientifiques délivrés :

Dans cet article, les expériences de la figure 4 réalisées *in vitro*, présentent les résultats d'une réaction de glucosylation (accrochage de glucose) de protéines. Des extraits ovocytaires de xénope sont incubés en présence d'une glucosyltransférase (LT) qui incorpore du glucose radioactif marqué au carbone 14 dans les protéines et glucosyle ainsi certaines d'entre elles, parmi lesquelles figureraient les protéines Ras, Rac et Rap (poids moléculaires avoisinant 21 kilodalton (kDa)).

L'intensité des signaux, liée à cette incorporation de glucose radioactif dans des protéines, est comparée par autoradiographie au cours de 3 stades ovocytaires : un stade IV (0,8 mm de diamètre ; stade prophase de méiose au cours duquel la vitellogenèse commence), un stade VI (1,2-1,3 mm de diamètre, en prophase I de méiose, ovocyte mature en fin de croissance vitellogénique) et un stade VI en métaphase II de méiose (1,2-1,3 mm de diamètre).

Dans le paragraphe « Matériels et Méthodes », sous-paragraphe « *in Vitro Glucosylation of Oocytes Extracts* », du manuscrit (p. 593) il est précisé qu'une centaine d'ovocytes en prophase a été utilisée au départ dans cette expérience pour l'homogénéisation de chaque catégorie d'ovocytes. Pour chaque stade étudié, la quantité d'échantillons déposée en final dans le gel d'électrophorèse est indiquée comme étant l'équivalent de 5 ovocytes.

Un ovocyte de xénope de stade IV contient environ 14 microgrammes (14 µg) de protéines non vitellogéniques ; un ovocyte de stade VI en contient 25 µg soit environ le double ([Smith et al., 1984] et [Davidson, 1986]). En déposant une quantité équivalant à 5 ovocytes dans chaque piste du gel, il est donc déposé un total de $14 \times 5 = 70$ µg de protéines pour l'échantillon « Ovocyte de stade IV » et un total de $25 \times 5 = 125$ µg de protéines pour l'échantillon « Ovocyte de stade VI ». L'intensité des signaux quasiment identique entre les pistes 2, 4 et 6 de la figure 4A démontre donc qu'environ deux fois plus de protéines ont incorporé le

glucose radioactif dans des ovocytes de stade IV (piste 2) par rapport à des ovocytes de stade VI (pistes 4 et 6).

Dans la figure 4B, le montage copier/coller réalisé, en comparant un signal obtenu à partir d'ovocytes de stade IV (piste 1) et de signaux obtenus à partir d'ovocytes de stade VI (piste 2 et 3), est incorrecte, contrairement à ce qu'affirme la commission d'enquête. Cette présentation intentionnelle affecte le message scientifique de la conclusion de cette expérience. Il est en effet écrit dans l'article (p. 595) que « *This indicates that levels of major substrates of LT do not vary...* ». Or cette expérience montre le contraire car il est bien évident que les niveaux des protéines substrats de la LT varient entre un ovocyte de stade IV et un ovocyte de stade VI, ce que le montage ne laisse en aucun cas envisager. Ce montage, qui a modifié le résultat authentique, est donc une falsification qui change le message scientifique de l'article.

Pour toutes ces raisons, la conclusion de la commission prétendant indûment « *qu'il n'y a ni méconduite scientifique, ni erreur, ni aucun élément remettant en cause les messages scientifiques de l'article* » est inacceptable. Nous doutons sérieusement que cette conclusion ait été approuvée par la revue *Developmental Biology*. Si tel avait été le cas, la commission en aurait apporté la preuve dans son rapport.

Article 3 Karaïskou, A., Jessus, C., Brassac, T., and Ozon, R. (1999). Phosphatase 2A and polo kinase, two antagonistic regulators of cdc25 activation and MPF auto-amplification. J Cell Sci 112, 3747-3756. ⁴

PubPeer a révélé des manipulations d'images dans les figures 3B, 5D, 3C et 5B de cet article.

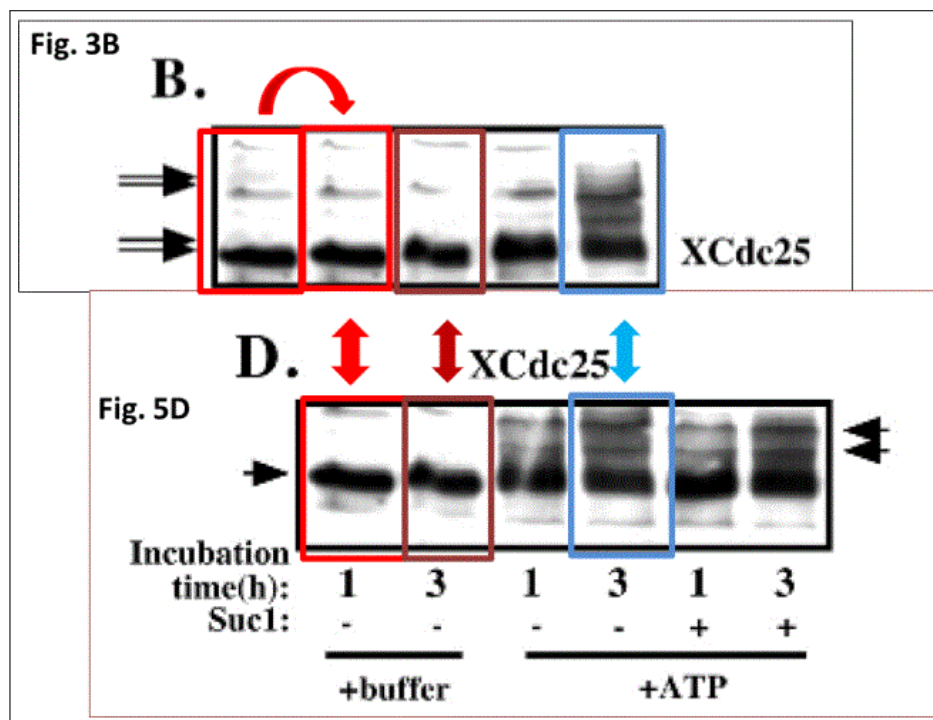


FIGURE 10 – Figures 3B et 5D du manuscrit analysées par PubPeer

Dans son rapport, la commission indique que les originaux (sans préciser lesquels) n'ont pas tous été retrouvés. Une fois de plus, nous nous étonnons qu'elle ne s'en formalise pas plus que cela (voir nos commentaires précédents (pages 13 et 15)).

La commission ne reconnaît pas les duplications au sein des gels 3B et 3C mais reconnaît les autres duplications, et les qualifie, soit de « *duplications légitimes* », soit « *d'erreurs d'assemblage* ».

Pour justifier les duplications prétendues légitimes (rectangles bleus) de membrane 3B vers la membrane 5D, la commission avance le même argument erroné que dans les deux articles précédents, à savoir qu'il s'agit de mêmes conditions expérimentales au sein d'une même expérience. Nous réaffirmons qu'un tel argument est irrecevable. On ne peut réutiliser les échantillons de la figure 3B qu'à la seule et unique condition de leur faire subir à nouveau le même *western-blot* que les échantillons de la figure 5D. Il n'est absolument pas rigoureux de récupérer les résultats finaux d'une membrane pour les accoler à une autre.

Pour justifier les prétendues « *erreurs d'assemblage* » (rectangles rouges et marron signalés par PubPeer) la commission prétend que les profils électrophorétiques étant similaires d'un gel à l'autre, les auteurs n'ont pas emprunté les bons profils au moment de réaliser l'assemblage. Cet argument, voulant montrer une indulgence de la commission envers des erreurs non intentionnelles des auteurs est tout à fait déplacé puisque les assemblages de membranes différentes ne peuvent en aucun cas permettre une interprétation correcte de l'expérience et sont proscrits par toutes les revues scientifiques [Rossner and Yamada, 2004].

4. Corresponding author : R. Ozon, pubmed : 10523510, issn : 0021-9533.

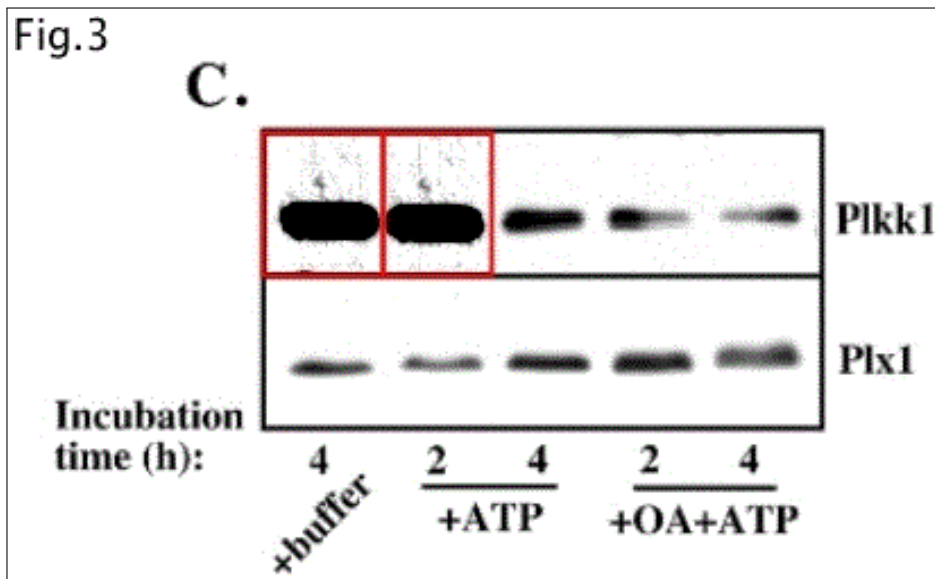


FIGURE 11 – Figure 3C du manuscrit analysée par PubPeer

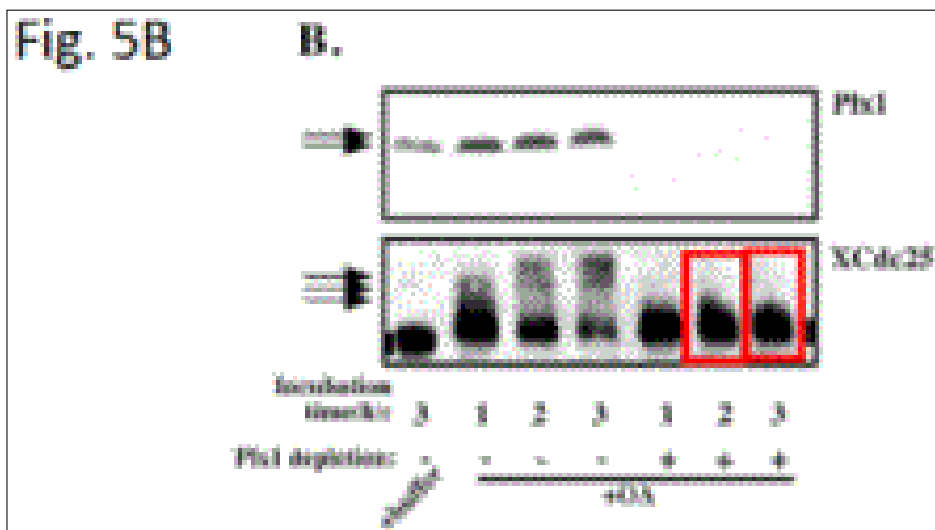


FIGURE 12 – Figure 5B du manuscrit analysée par PubPeer

La commission affirme que ces erreurs ont été corrigées :

« L'équipe de Mme Jessus a retrouvé des originaux d'expériences identiques réalisées à cette époque. Pour dissiper toute ambiguïté, il a été proposé de remplacer dans la publication les figures incriminées par de nouvelles figures illustrant les mêmes résultats. Ces correctifs, portant sur les figures 3 et 5, ont été acceptés par le journal ». Nous doutons fortement de cette affirmation puisque aucun correctif n'a été publié à ce jour. La commission se doit donc d'apporter la preuve de ce correctif.

En outre, « la commission juge que les nouvelles figures proposées, issues d'expériences identiques à celles ayant servi de support aux figures de l'article, délivrent exactement les mêmes messages que les figures originales ». Comment affirmer cela alors que les figures originales n'ont pas été retrouvées ? En toute rigueur cet argument est irrecevable.

Article 4 Frank-Vaillant, M., Haccard, O., Thibier, C., Ozon, R., Arlot-Bonnemains, Y., Prigent, C., and Jessus, C. (2000). Progesterone regulates the accumulation and the activation of Eg2 kinase in *Xenopus* oocytes. J Cell Sci 113, 1127-1138.⁵

PubPeer a révélé une manipulation d'image dans la figure 8 de cet article.

Dans son rapport, la commission précise que « *l'original n'a pas été retrouvé. En revanche, les scans utilisés pour l'assemblage des figures de cet article ont été retrouvés sous forme électronique et mis à disposition de la commission* ».

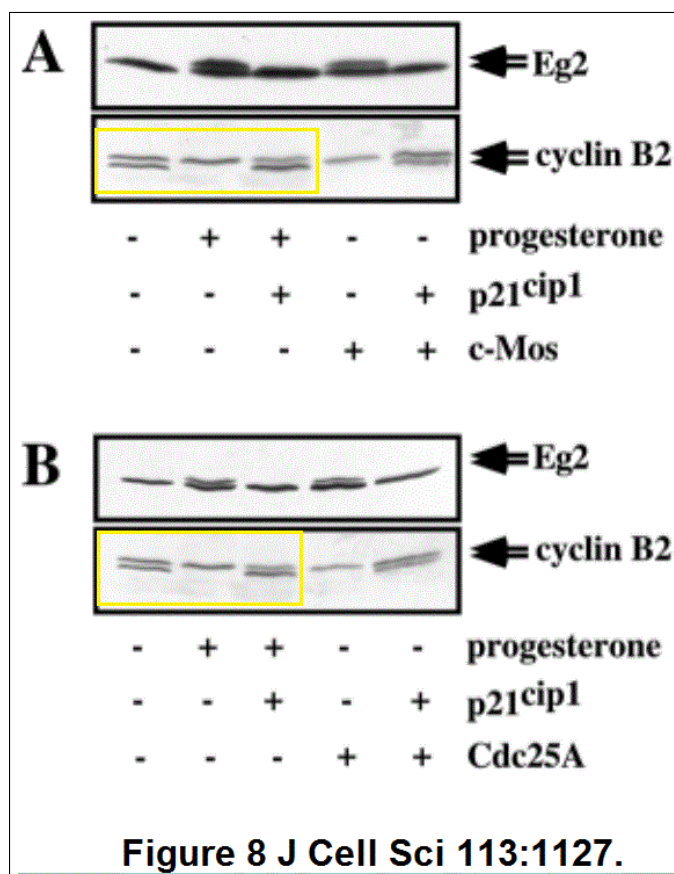


FIGURE 13 – Figure 8 du manuscrit analysée par *PubPeer*

La commission a pu constater des duplications de bandes de *western-blot* au-delà de celles qui avaient été signalées par *PubPeer* dans la figure 8 du manuscrit (voir figure 13. Elle indique en effet que :

« Les Fig. 6A et Fig. 10B ont en commun deux pistes Eg2 (mêmes conditions expérimentales, mêmes légendes).

Les Fig. 7A et Fig. 8B ont en commun trois pistes Eg2 et Cyclin B2 (mêmes conditions expérimentales, mêmes légendes).

Les Fig. 8A et Fig. 8B ont en commun trois pistes Cyclin B2 (mêmes conditions expérimentales, mêmes légendes). »

Pour justifier ces duplications, la commission avance le même argument erroné que dans les trois articles précédents, à savoir qu'il s'agit de mêmes conditions expérimentales au sein d'une même expérience et qu'il est « *justifié que les témoins d'une même expérience soient*

5. Corresponding author : C. Jessus, pubmed : 10704364, issn : 0021-9533.

réutilisés dans plusieurs figures quand celles-ci sont bien issues de cette même expérience (Eg2 en figures 6A et 10B, Eg2 et Cyclin B2 en figures 7A et 8B, Cyclin B2 en figures 8A et 8B) ».

Nous réaffirmons qu'un tel argument est irrecevable. On ne peut réutiliser les échantillons de la figure 8A qu'à la seule et unique condition de leur faire effectivement subir à nouveau le même *western-blot* que les échantillons de la figure 8B ; idem pour 6A et 10B ou bien 7A et 8B. Il n'est absolument pas rigoureux de récupérer les résultats finaux d'une membrane pour les accoler à un autre (voir la figure 5 du préambule) !

Il s'agit clairement d'une manipulation d'image décrite dans le cas n°5A de la figure 5 du préambule avec, en plus ici, rotation de l'image pour tenter de masquer cette pratique illicite. Ce type de montage, s'il était en toute transparence indiqué par un trait vertical, comme le suggère la commission, signalerait clairement que la figure est ininterprétable. Mais la commission ne semble pas s'en rendre compte puisque, depuis le début de ce rapport d'enquête, elle confond réutilisation d'échantillons témoins et copier/coller d'images d'échantillons témoins, confusion qui lui fait conclure indûment et de manière réitérative « *qu'il n'y a là ni méconduite scientifique, ni erreur, aucun élément ne remettant en cause les messages scientifiques de l'article.* »

Cette confusion a des conséquences graves puisqu'elle envoie le mauvais message sur ce qui est, et ce qui n'est pas, une pratique acceptable.

Article 5 Frank-Vaillant, M., Haccard, O., Ozon, R., and Jessus, C. (2001). Interplay between Cdc2 kinase and the c-Mos/MAPK pathway between metaphase I and metaphase II in Xenopus oocytes. Dev Biol 231, 279-288.⁶

PubPeer a révélé des duplications multiples confirmées par la commission qui précise : « Dans les Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4 and Fig. 5 : les pistes témoins ("Pro" and time 0), sont identiques en présence ou en absence de Cip1 » (voir figure 14 page 23).

Les légendes, ainsi que l'organisation de ces quatre figures, indiquent clairement que pour chaque révélation par un anticorps donné, il y a, à chaque fois, deux sous-panneaux, un sous-panneau -CIP dans lequel tous les échantillons PRO à 180 sont censés avoir été injectés avec de l'eau, et un sous-panneau +CIP où tous les échantillons PRO à 180 sont tous censés avoir été injectés avec la solution CIP. Par conséquent les échantillons PRO et 0 de chaque paire de sous-panneaux -CIP/+CIP **ne sont pas identiques** puisque les premiers ont été injectés avec de l'eau et les second avec du CIP.

Or systématiquement, pour chaque paire (-CIP/+CIP) de sous-panneaux, les images de *western-blot* des échantillons PRO et 0 ont été copiées à partir des sous panneaux -CIP pour être collées (avec ou sans distorsion d'image) vers les sous-panneaux +CIP. Donc deux manipulations ont été réalisées. Première manipulation : des images provenant de membranes différentes ont été accolées de façon à faire croire qu'il s'agissait d'une même membrane. Deuxième manipulation : l'image des échantillons « PRO et 0 -CIP » a été dupliquée et collée en lieu et place des échantillons « PRO et 0 +CIP » pour laisser croire intentionnellement que de tels échantillons avaient été réalisés.

Pour autant, la commission tente de justifier ce copier/coller, et ce faisant, rend l'interprétation des figures impossible et le message scientifique caduc.

En effet, la commission affirme que « les échantillons des stades Pro et 0 n'ont été réalisés qu'une unique fois en amont de l'expérience d'injection », et donc, n'auraient pas du tout été injectés, ni avec de l'eau, ni avec CIP. Si tel était effectivement le cas, l'expérience serait méthodologiquement très mal conçue puisque les témoins PRO et 0 incluraient au moins deux paramètres différents par rapport aux autres échantillons : l'injection et CIP. Comme on l'a vu dans le préambule, un témoin ne doit différer par rapport aux échantillons que par un seul paramètre à savoir CIP ; comme CIP est injecté, le témoin sans CIP doit être aussi injecté, mais sans CIP, donc avec de l'eau (la même eau qui a servi à diluer CIP dans les autres échantillons). Donc, contrairement à ce qu'indique la légende et l'organisation de la figure, la commission affirme que les échantillons « PRO et 0 +CIP » ainsi que « PRO et 0 -CIP » ne sont pas du tout ce qu'ils sont censés être, c'est-à-dire les témoins respectifs des conditions +CIP et -CIP. La commission ne semble pas se rendre compte qu'en affirmant cela, elle remet totalement en cause la conception même de l'expérience.

La seule chose qui semble importante aux yeux de la commission c'est d'affirmer que « PRO et 0 +CIP » et « PRO et 0 -CIP » sont identiques pour justifier leur réutilisation d'un panneau à l'autre.

Or, comme nous l'avons vu dans le préambule (voir pages 6 et 8), le profil électrophorétique d'un échantillon donné n'est jamais strictement le même d'un gel à l'autre, et l'intensité d'une bande jamais identique d'une détection à l'autre. Par conséquent si la réutilisation de « PRO et 0 » avait été pertinente, « PRO et 0 » auraient du subir de nouveau le même *western-blot* que les échantillons « +CIP ». Or ce n'est pas une réutilisation d'échantillon qui a été réalisée mais un copier/coller d'images !

6. Corresponding author : C. Jessus pubmed : 11180968, doi : 10.1006/dbio.2000.0142, issn : 0012-1606.

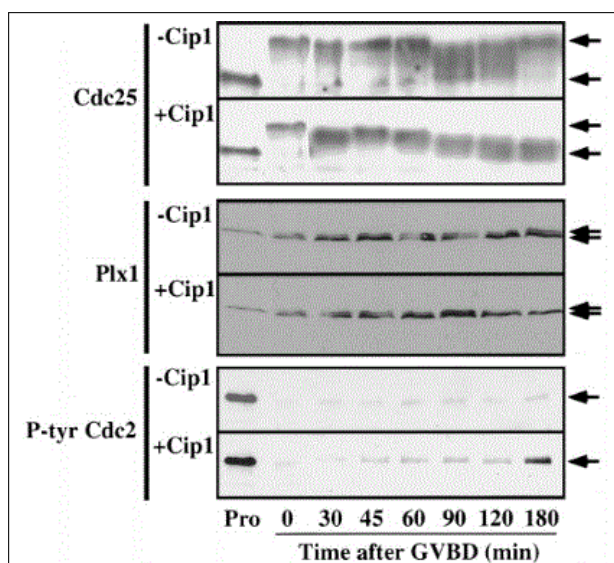


FIG. 2. Cdc2 inhibition at GVBD time leads to Cdc25 and Plx1 inactivation. Oocytes were collected at GVBD time and injected (+Cip1) or not (-Cip1) with Cip1. Western blots were performed with extracts prepared from prophase oocytes (Pro), or from oocytes taken at various times after GVBD, with an anti-Cdc25 antibody, an anti-Plx1 antibody, and an anti-phospho-Tyr-Cdc2 (P-tyr Cdc2) antibody. Arrows indicate the various migration levels of the indicated proteins.

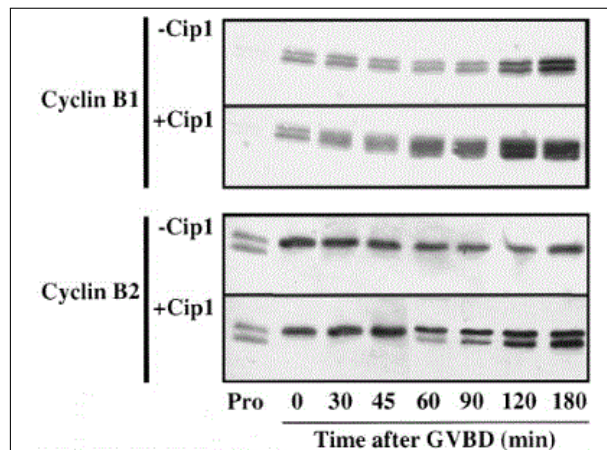


FIG. 3. Effect of Cdc2 inhibition at GVBD time on cyclins accumulation. GVBD oocytes were injected (+Cip1) or not (-Cip1) with Cip1. Oocytes were then collected at various times after GVBD and subjected to Western blot analysis with an anti-cyclin B1 antibody and an anti-cyclin B2 antibody. Extracts from prophase oocytes (Pro) were also probed.

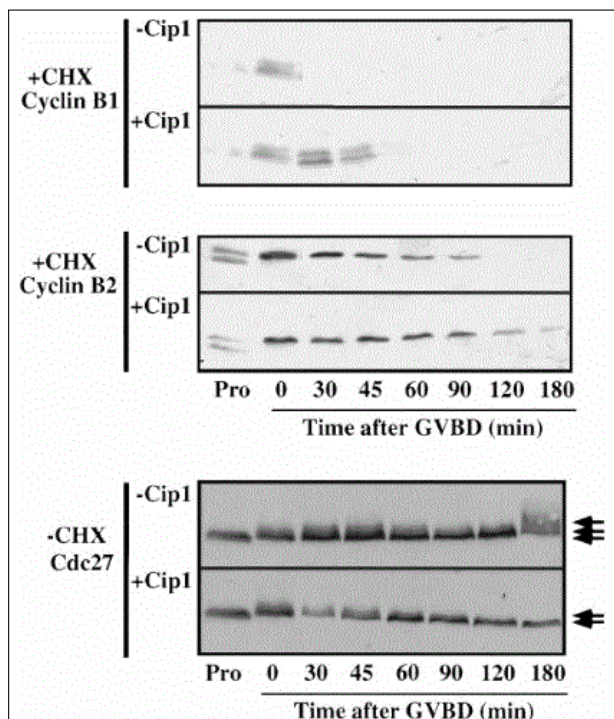


FIG. 4. Effect of Cdc2 inhibition at GVBD time on cyclins degradation. GVBD oocytes were injected (+Cip1) or not (-Cip1) with Cip1 in the presence (+CHX) or in the absence (-CHX) of cycloheximide. Oocytes were then collected at various times after GVBD and subjected to Western blot analysis with an anti-cyclin B1 antibody, an anti-cyclin B2 antibody, and an anti-Cdc27 antibody. Extracts from prophase oocytes (Pro) were also probed.

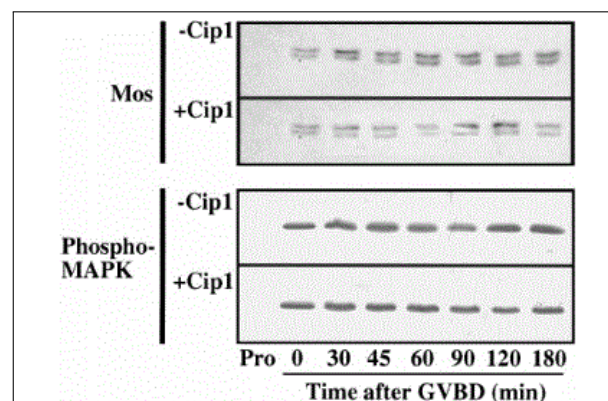


FIG. 5. Effect of Cdc2 inhibition at GVBD time on the c-Mos/MAPK pathway. Oocytes were collected at GVBD time and injected (+Cip1) or not (-Cip1) with Cip1. Western blots were performed with extracts prepared from prophase oocytes (Pro), or from oocytes at various times after GVBD, with an anti-c-Mos antibody and an anti-phospho-MAPK antibody.

FIGURE 14 – Figure 2, 3, 4 et 5 du manuscrit

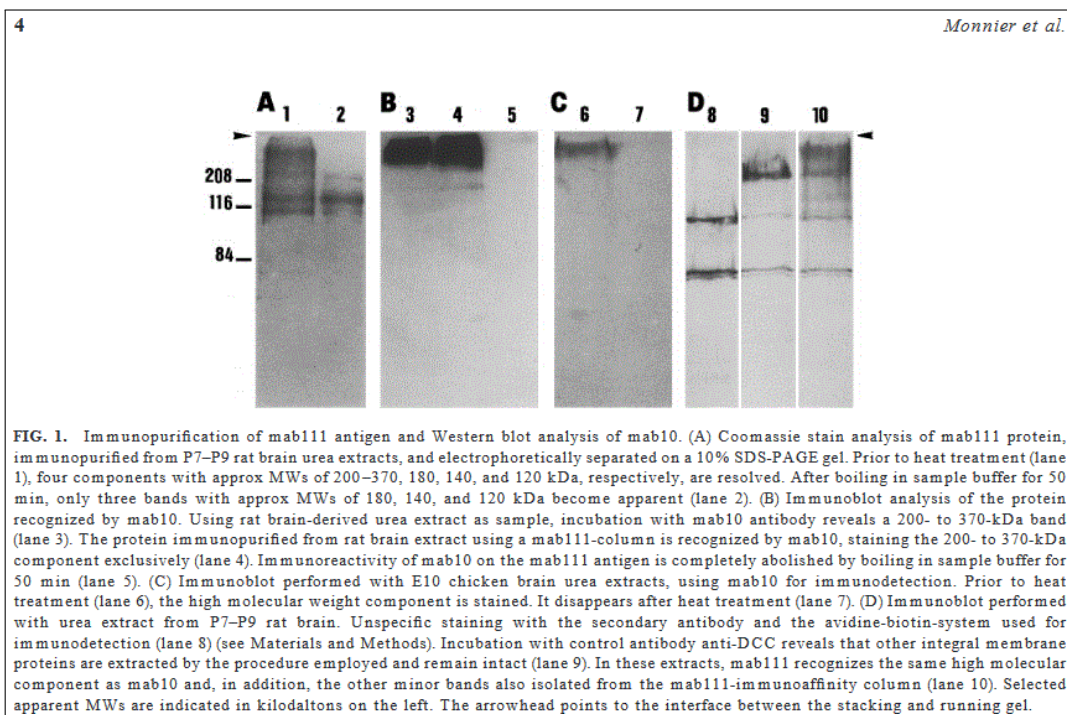


FIGURE 15 – Figure 1 du manuscrit : Monier et al. The Polysialic Acid Moiety of the Neural Cell Adhesion Molecule Is Involved in Intraretina Guidance of Retinal Ganglion Cell Axons. *Developmental Biology*, 229, 1-14 (2001).

Dans cet article la commission commet de multiples erreurs qui mettent en lumière très clairement son inaptitude :

- à concevoir une expérience avec le témoin approprié ;
- à analyser une figure et comprendre sa légende ;
- à faire la différence entre une réutilisation d'échantillons témoin et un copier/coller d'images d'échantillons témoin.

Dans ces conditions la conclusion qu'elle émet et à laquelle elle associe la revue *Developmental Biology* peut en aucun cas être prise au sérieux.

Quant à l'argument récurrent : « il y a 20 ans, aucun journal ne recommandait l'ajout de lignes pour signaler des assemblages », il relève de l'imposture intellectuelle. En effet, si une bonne pratique scientifique n'est pas spécifiquement formulée dans les recommandations des journaux aux auteurs, cela n'autorise pas le non-respect de cette bonne pratique. Le non-respect d'une bonne pratique est une mauvaise pratique quoi qu'il arrive.

De plus la communauté scientifique publiant dans *Developmental Biology* respectait cette bonne pratique en 2001. Il suffit de consulter les archives de cette revue de l'année 2001 pour le constater. Dès la première figure du premier article du premier volume de 2001, on peut observer un montage réalisé à partir de 6 membranes différentes très clairement signalées par des traits blancs verticaux entre chaque membrane.

Article 6 Karaiskou, A., Lepretre, A.C., Pahlavan, G., Du Pasquier, D., Ozon, R., and Jessus, C. (2004). Polo-like kinase confers MPF autoamplification competence to growing *Xenopus* oocytes. Development 131, 1543-1552.⁷

PubPeer a révélé une manipulation d'image dans les figures 2A, 2B, 5C, 6 et 7 de cet article.

En ce qui concerne la figure 2A, la commission constate que l'original n'a pas été retrouvé, sans aucune précision supplémentaire. S'agissant du cinquième article dont les originaux sont indisponibles, on serait en droit de se demander si la commission a réellement consulté les cahiers de laboratoire pour tenter de retrouver les résultats originaux sensées y être conservés.

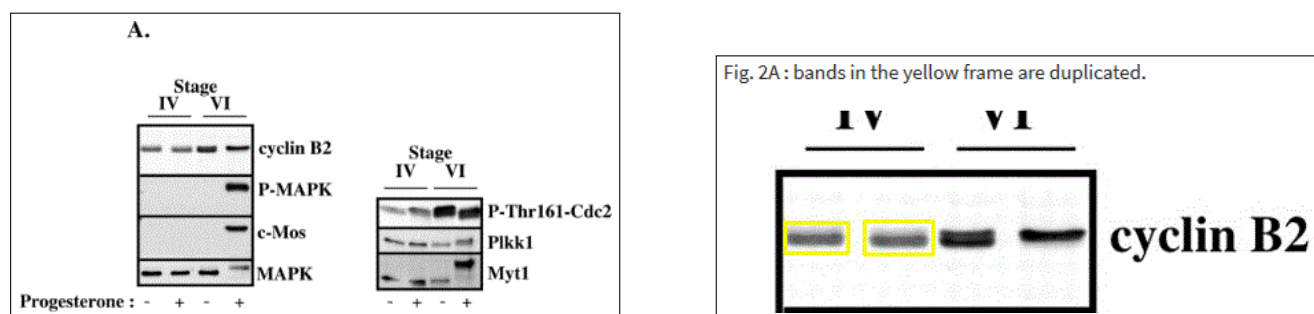


FIGURE 16 – Figure 2A du manuscrit (originale à gauche, analysée par *PubPeer* à droite)

En effet, en absence d'original, si la commission ne peut pas affirmer qu'il existe une duplication, elle ne peut pas non plus, en toute rigueur, affirmer le contraire. C'est pourtant ce qu'elle fait en écrivant : « [...] bien que la figure 2A ne comporte pas de duplication [...] ». La commission ajoute toutefois qu'« un correctif demandé par les auteurs propose de le supprimer ».

Pour quelle raison vouloir supprimer ce panneau, quatorze ans plus tard, s'il n'y a vraiment pas eu de duplication à l'époque (2004) ? Par ailleurs nous notons que deux mois après la publication du rapport d'enquête la figure 2A n'a pas été supprimée par les éditeurs.

7. Corresponding author : C. Jessus, pubmed : 14985258, doi : 10.1242/dev.01050, issn : 0950-1991 issn : 1477-9129.

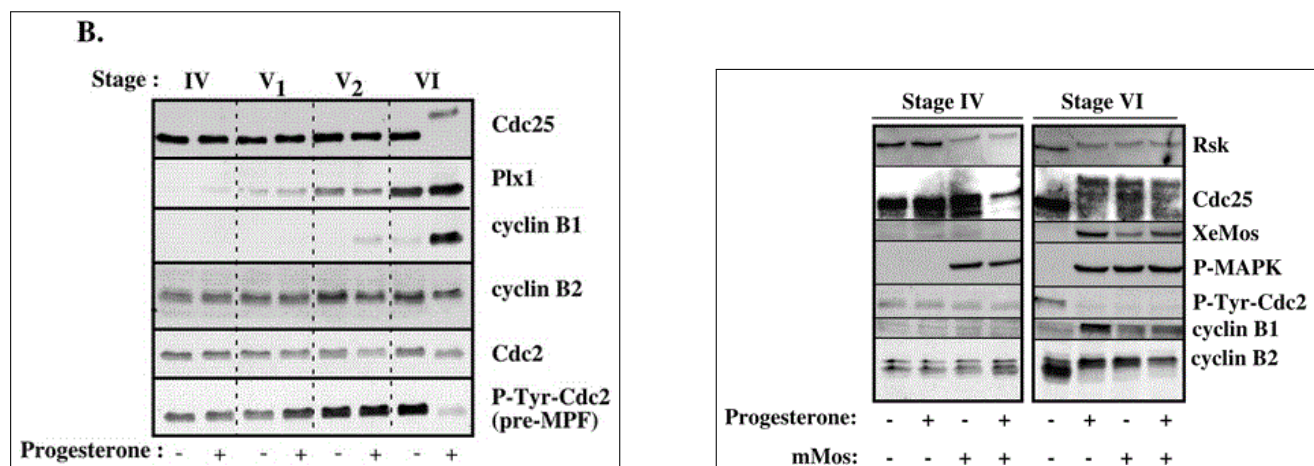


FIGURE 17 – Figures 1B et 3 du manuscrit

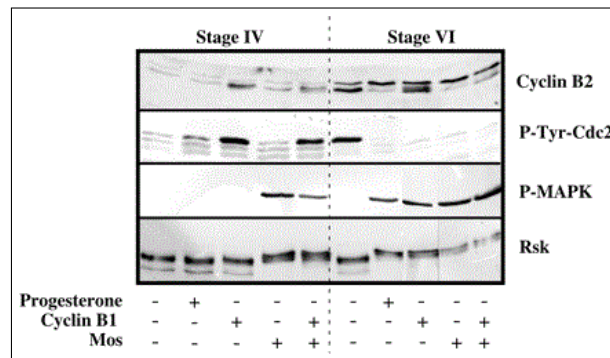


FIGURE 18 – Figure 6 du manuscrit

Quoi qu'il en soit, la commission minimise l'importance d'une éventuelle manipulation dans ce panneau, en affirmant que « dans trois autres figures du même article (Figures 1B, 3 et 6 : niveau de cycline B2) » le même résultat est déjà montré.

Or dans trois autres figures – les figures 1B, 3 et 6 du manuscrit, voir figures 17 et 18 du présent rapport –, ce n'est pas le même résultat qui est mis en évidence, puisqu'elles montrent des bandes doubles liées au niveau de cycline B2 dans les ovocytes de stade IV. Alors que manifestement dans la figure 2A, une seule bande est détectée dans les ovocytes de stade IV.

En ce qui concerne la figure 2B, la commission d'enquête la commente comme étant une analyse d'expérience utilisant la technique du *northern-blot* (page 7 du rapport d'enquête). Cette affirmation est à nouveau répétée page 8 du rapport.

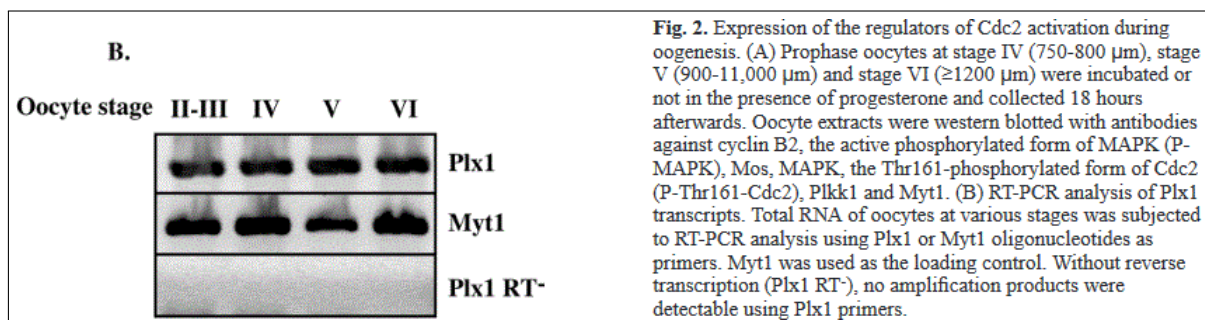


FIGURE 19 – Figure 2B du manuscrit

Nous sommes étonnés par cette confusion soutenue par la commission d'enquête, ignorant totalement la différence entre une analyse par *northern-blot* (qui permet, la migration de molécules d'ARN) et une analyse par migration électrophorétique de fragments d'ADN amplifiés par la méthode de *Polymerase Chain Reaction* (PCR), ce que la légende de la figure mentionne dans le manuscrit (p. 1546 ; Fig. 2) (*RT-PCR analysis...*). Ce niveau de confusion traduit et révèle l'incompétence de cette commission d'enquête, et met en doute très sérieusement sa crédibilité en ce qui concerne son aptitude à pouvoir émettre un avis sérieux sur des travaux scientifiques.

En tout état de cause, cette figure est le résultat d'une analyse électrophorétique de fragments d'ADN amplifiés par PCR. Lorsqu'on observe précisément les signaux présentés dans la figure, on ne peut que constater que le premier signal dans la piste II-III est celui provenant de deux moitiés de signaux différents réassemblés dans la même piste, faisant accroire à un seul signal pour ce qui concerne le stade II-III analysé.

Cette figure présente donc un montage laissant envisager que le signal II-III est semblable à celui des autres stades étudiés dans cette expérience ! Il s'agit d'une attitude intentionnelle

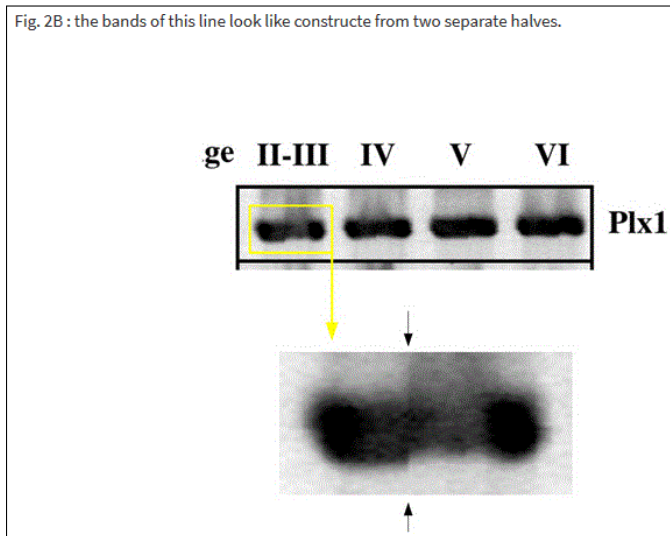


FIGURE 20 – Figure 2B du manuscrit analysée par PubPeer

évidente consistant à fabriquer une image par l'assemblage de signaux d'origine différente, ce qui rend le sens de l'expérience ininterprétable. On s'étonnera que la commission d'enquête ne le mentionne pas, et choisisse de l'attribuer à un prétendu dysfonctionnement d'un appareil appelé GelDoc.

En ce qui concerne la figure 5C, La commission reconnaît que chaque sous-panneau de cette figure est formé de l'assemblage de membranes distinctes, mais qu'une erreur s'est glissée dans la fabrication de l'assemblage, conduisant aux duplications (encadrés en rouge) de bandes constatées.

Si l'on se réfère aux bonnes pratiques expérimentales rappelées dans le préambule (voir texte page 8 et figures 4 et 5) , la commission ne devrait pas conclure qu'il y a eu une er-

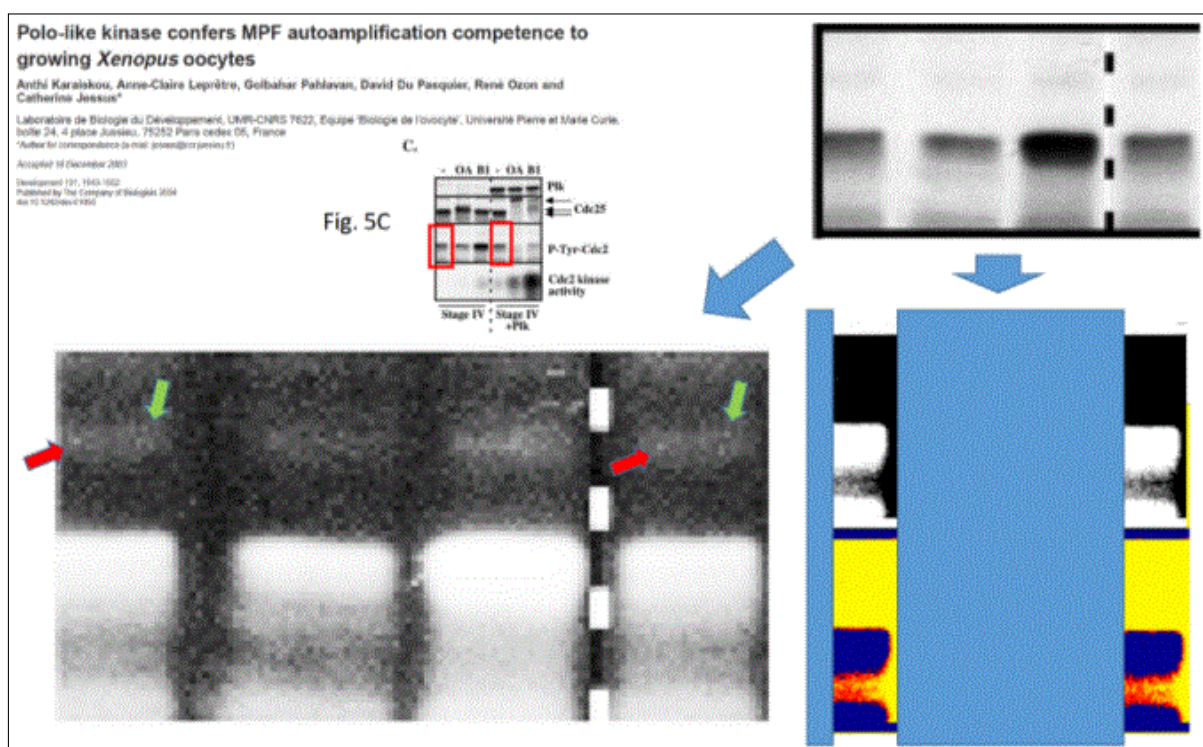


FIGURE 21 – Figure 5C du manuscrit analysée par PubPeer

reur d'assemblage dans les sous-panneaux. Au contraire elle devrait signaler que ce type d'assemblage est inadmissible. En effet, la figure 5C est réalisée par l'assemblage de quatre panneaux horizontaux (encadrés noirs) de façon assez classique (voir préambule ou même légende de la figure) pour indiquer au lecteur que les 6 échantillons ont subi la même électrophorèse et le même transfert sur membrane de nitrocellulose. Cette membrane a ensuite été découpée en quatre bandes horizontales pour que chacune d'elles soit révélée ou bien à la suite d'une incubation avec un anticorps particulier, ou bien par émission de radioactivité. Ainsi de haut en bas, le premier panneau est incubé avec l'anticorps anti-Myc, le deuxième avec l'anticorps anti-Cdc25, le troisième avec l'anticorps anti-P-Tyr-Cdc2 et le quatrième par autoradiographie. Après révélation, les quatre panneaux ont été réassemblés à la place respective qu'ils occupaient avant découpage de la membrane (voir figure 3 du préambule, cas n°1). Ainsi réassemblée, la figure permet d'une part de comparer les six profils électrophorétiques entre eux et d'autre part, au sein d'un même panneau, de comparer l'intensité des six pistes entre elles.

Par conséquent, un assemblage à l'intérieur d'un seul panneau est incompréhensible et révèle clairement que les pistes 1 et/ou 4 du panneau P-Tyr-Cdc2 ont été rajoutées pour masquer les pistes originales.

En outre, les bandes originales masquées étaient celles des témoins internes (non traités par « OA ni B1 »), éléments de référence auxquels toutes les autres bandes de mêmes conditions expérimentales doivent être comparées, à condition bien sûr d'avoir subi toutes les étapes du *western-blot* ensemble, donc d'être sur la **même** membrane. Cette figure est donc totalement inconcevable et ininterprétable.

L'incompétence de la commission a, dans cet exemple, des conséquences graves car elle préconise de continuer à faire ce type d'assemblage ce qui ne pourrait, en aucun cas, être accepté, ni lors d'une réunion de travail dans un laboratoire, ni en présentation à un congrès, ni par les rapporteurs des journaux à comité de lecture comme de la revue *Development*.

En ce qui concerne la figure 6, la commission affirme qu'elle a pu observer l'original et constater que le panneau RsK ne comporte pas de duplication. Ne disposant pas de cet original, il nous est impossible d'adhérer aux conclusions de la commission.

En revanche, en ce qui concerne le panel P-Tyr-Cdc2, la commission admet la duplication observée par *PubPeer* mais conclut à une erreur d'assemblage et se satisfait d'une correction de cet assemblage (correction qui n'a toutefois, deux mois après publication du rapport d'enquête, toujours pas été publiée par les éditeurs de *Development*). Or là encore, l'erreur ne consiste pas à se tromper dans les bonnes pièces à assembler, mais dans le fait de réaliser ce type d'assemblage. Par ailleurs, si la commission avait un conseil avisé à donner aux auteurs, ce ne serait certainement pas de refaire un assemblage mais de refaire l'expérience avec tous les échantillons sur le même gel d'électrophorèse et la même membrane de nitrocellulose.

En effet, étant attentif à la présentation de la figure 6, on remarque qu'elle est réalisée par l'assemblage de quatre panneaux horizontaux (encadrés en noir). Ce type d'assemblage est assez classique et correct. Il indique (comme cela est confirmé par la légende de la figure) que 1) tous les échantillons ont subi la même électrophorèse, 2) le même transfert sur membrane de nitrocellulose, puis 3) que la membrane de nitrocellulose a été découpée en quatre bandes horizontales pour que chacune soit révélée par un anticorps particulier : en l'occurrence, de haut en bas, l'anticorps anti-cycline B2 pour le premier panneau, l'anticorps anti-P-Tyr-Cdc2 pour le deuxième panneau, l'anticorps anti-P-MAPK pour le troisième panneau et enfin l'anticorps anti-Rsk pour le quatrième panneau. Après détection immunochemique, les quatre panneaux ont été réassemblés à la place respective qu'ils occupaient avant découpage de la membrane. Ainsi réassemblée, la figure permet d'une part de comparer les 10 profils électrophorétiques entre eux, et d'autre part, au sein d'un même panneau, de comparer l'intensité

des 10 pistes entre elles.

Par conséquent, un assemblage supplémentaire à l'intérieur d'un seul panneau est incompréhensible et révèle clairement que la piste 8 du panneau P-Tyr-Cdc2 a été rajoutée pour masquer la piste originale.

Ce montage supplémentaire est donc inadmissible : il s'agit très clairement d'une manipulation intentionnelle visant à faire croire que les pistes 8 et 9 de ce panneau ont le même profil électrophorétique et la même intensité. Nous serions curieux de savoir quelles bandes sont présentes sur la piste 8 de l'original pour avoir pris le risque insensé de les remplacer par une duplication de la piste 9 ? La commission d'enquête, qui a eu accès à l'original, aurait dû l'inclure dans son rapport.

Enfin, en ce qui concerne la figure 7, La commission constate pour la sixième fois que l'original n'a pas été retrouvé mais ne s'en offusque toujours pas !!

La commission conclut également que des erreurs non intentionnelles ont eu lieu dans le montage de la figure 7. Il s'agit encore, comme pour les figures 5C et 6, de montages à l'inté-

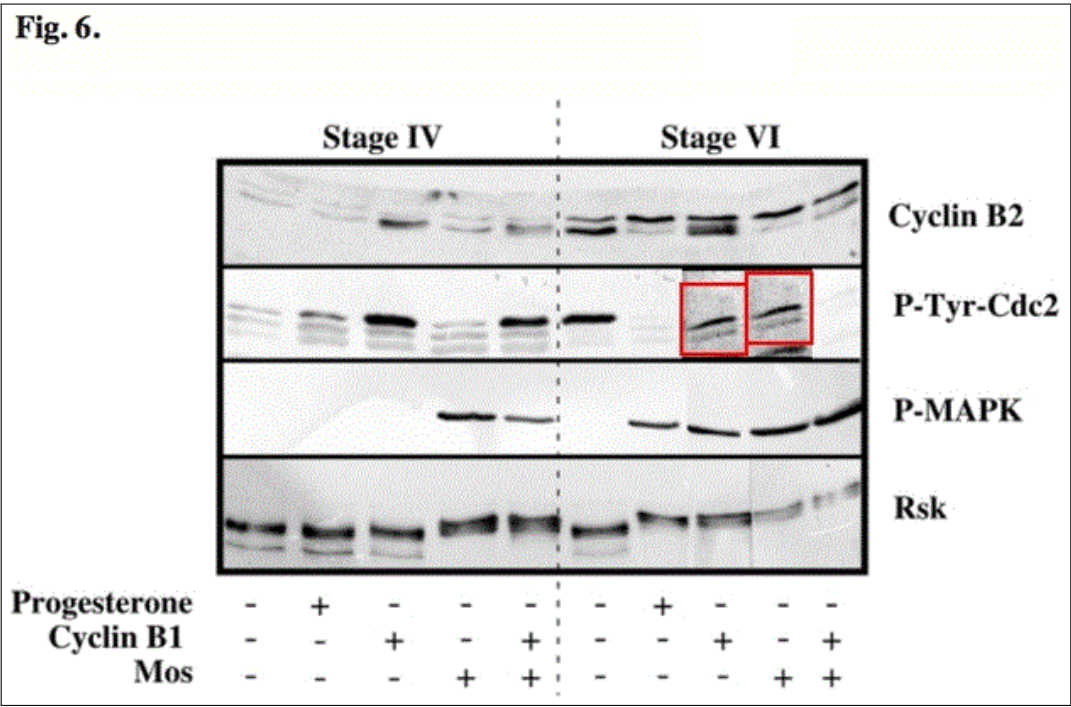


FIGURE 22 – Figure 6 du manuscrit analysée par PubPeer

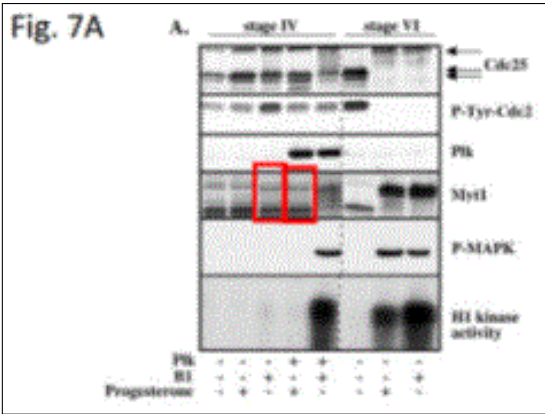


FIGURE 23 – Figure 7 du manuscrit analysée par PubPeer

rieur d'un panneau. Pour exactement les mêmes raisons que celles que nous avons évoquées dans les deux figures précédentes, de tels assemblages sont inadmissibles : ils dénotent très clairement une manipulation intentionnelle visant à fabriquer ou falsifier un résultat et rendent la figure ininterprétable.

Au lieu de demander aux auteurs de refaire l'expérience avec tous les échantillons dans un même gel d'électrophorèse sans assemblage de sous-panneau (c'est-à-dire d'assemblage à l'intérieur d'un panneau), la commission se contente d'un autre assemblage. Or si la commission n'est pas suffisamment compétente pour comprendre qu'un assemblage à l'intérieur d'un panneau relève d'une manipulation frauduleuse, elle sera tout aussi incompétente pour déterminer si les corrections faites par les auteurs sont correctes ou non.

En conclusion, tous les commentaires de la commission d'enquête montrent qu'elle ne maîtrise absolument pas les techniques utilisées dans cet article, qu'elle néglige l'importance fondamentale des témoins internes de chaque expérience, qu'elle confond un assemblage de panneaux légitimes avec un assemblage de sous-panneaux illégitimes, et enfin, qu'elle confond erreurs non intentionnelles avec manipulations intentionnelles visant à falsifier délibérément un résultat original. Tous les commentaires de cette commission d'enquête sont donc irrecevables et ne peuvent en aucun cas être pris en considération ni par les institutions ni par la revue *Development*.

Article 7 Zhao, Y., Haccard, O., Wang, R., Yu, J., Kuang, J., Jessus, C., and Goldberg, M.L. (2008). Roles of greatwall kinase in the regulation of cdc25 phosphatase. Mol Biol Cell 19, 1317-1327.⁸

PubPeer a révélé des manipulations d'images dans les figures 4 et 8B de cet article.

Dans son rapport, la commission admet qu'il y a eu duplication du sous-panneau encadré en vert de la figure 4 dans la figure 8B. Elle affirme qu'il ne s'agit pas d'une erreur mais d'une réutilisation intentionnelle, et « estime qu'aucune correction n'est nécessaire » car « il est justifié que les témoins d'une même expérience soient réutilisés dans plusieurs figures quand celles-ci sont bien issues de cette même expérience ».

La commission se trompe pour plusieurs raisons : Première raison, même s'il s'agissait d'une même expérience, l'image des contrôles internes utilisés dans le *western-blot* de la figure 4 panneau « Buffer » n'aurait pas dû être réutilisée dans le montage d'un autre *western-blot*. Comme nous l'avons expliqué dans le préambule (voir page 6), si le nombre trop important d'échantillons ne permet pas l'utilisation d'un même gel d'électrophorèse pour réaliser leur

8. Corresponding author : M. Goldberg, pubmed : 18199678, doi : 10.1091/mbc.E07-11-1099, issn : 1939-4586 issn : 1059-1524.

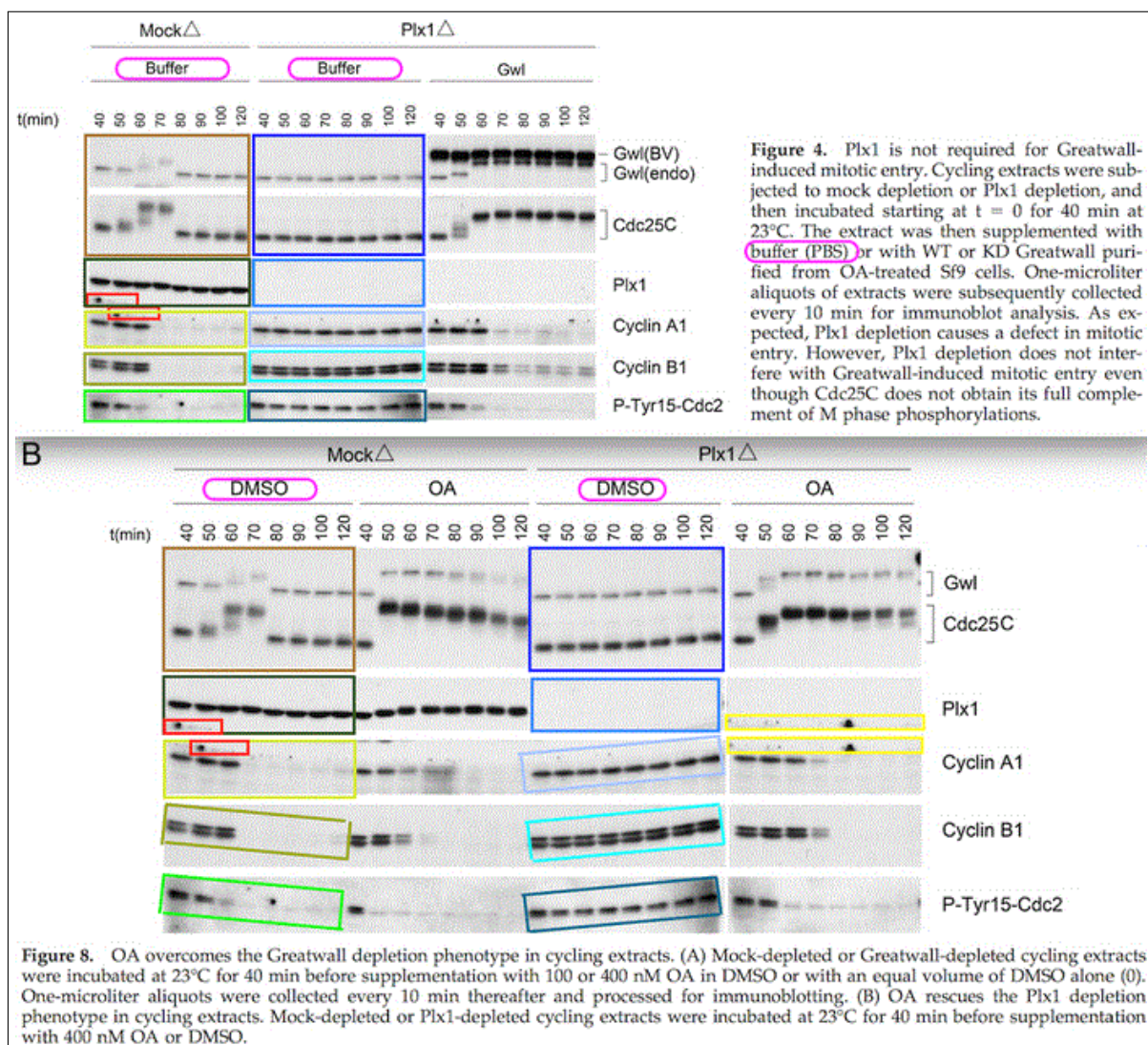


FIGURE 24 – Figures 4 et 8B du manuscrit analysées par PubPeer

migration, il est possible de réaliser deux gels différents. Le témoin interne de l'expérience devra alors subir deux *western-blot* ; le premier avec les échantillons de la figure 4 et le deuxième avec les échantillons de la figure 8. Un copier/coller d'image des échantillons témoins dans un deuxième montage n'est pas du tout équivalent à une réutilisation en amont des échantillons témoins dans un deuxième *western-blot*. Confondre les deux atteste de l'incompétence scientifique de cette commission.

Deuxième raison, l'erreur est encore plus grossière puisqu'il ne s'agit pas des mêmes échantillons, ceux de la figure 4 sont re-suspendus dans du « Buffer », alors que ceux de la figure 8B sont annoncés comme étant re-suspendus dans du DMSO (DiMéthylSulfOxide). De plus, une analyse récente dans *PubPeer*, plus scrupuleuse encore que la précédente, met en évidence qu'il n'y a pas eu qu'un seul copier/coller de réalisé, mais dix copier/coller de la figure 4 vers la figure 8B avec distorsion d'images pour tenter de masquer cette pratique illicite.

Malgré cela, la commission conclut « *qu'il n'y a là ni méconduite scientifique, ni erreur, aucun élément ne remettant en cause les messages scientifiques de l'article. Il est justifié que les témoins d'une même expérience soient réutilisés dans plusieurs figures quand celles-ci sont bien issues de cette même expérience. La commission estime qu'aucune correction n'est nécessaire* ».

La formulation d'une telle conclusion de la part d'une commission d'enquête sur l'intégrité scientifique est totalement aberrante, car elle encourage des manipulations d'images telles que celles décrites dans la figure 5 du préambule cas n°4A et 5A. Or de tels montages sont ininterprétables et ne délivrent donc aucun message scientifique si ce n'est un message totalement falsifié.

Article 8 Dupre, A., Buffin, E., Roustan, C., Nairn, A.C., Jessus, C. and Haccard, O. (2013). The phosphorylation of Arpp19 by Great-wall renders the auto-amplification of MPF independently of PKA in *Xenopus* oocytes. J. Cell Sci. 126, 3916-3926.⁹

PubPeer a révélé des manipulations d'images dans les figures 4D et S4 de cet article.

Concernant la figure 4D :

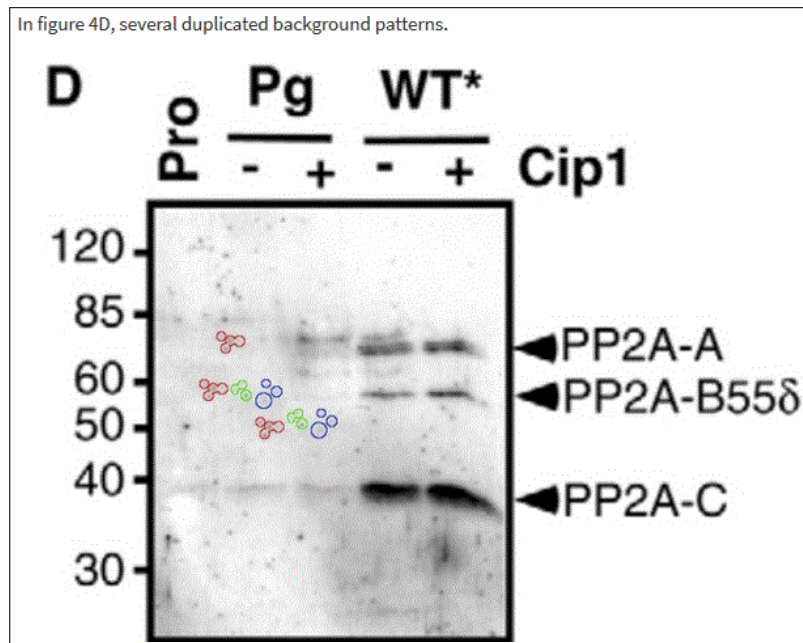


FIGURE 25 – Figure 4D du manuscrit analysée par *PubPeer*

Nous sommes tout à fait d'accord avec la commission, l'atténuation sur certaines parties du gel, mais pas de façon homogène sur la totalité du gel, est effectivement une mauvaise pratique scientifique. La commission prétend que la figure originale a été envoyée par les auteurs à *J. Cell. Science* pour remplacement. Pour autant, aucun correctif n'a été publié par le journal à ce jour, ce qui nous fait douter de l'honnêteté de la commission.

Concernant la figure S4, La commission reconnaît que la piste 5 du panneau pMAPK a été découpée d'une autre partie du même gel, et insérée entre les pistes 4 et 6.

Si cette piste avait été réalisée à partir du même gel, elle aurait également subi le même transfert sur membrane de nitrocellulose et la même détection que les échantillons du même gel. Or le bruit de fond de cette piste est clairement moins intense que celui des bandes 1 à 4 et 6 à 8. Cette piste a donc été découpée à partir d'une membrane ayant subi une détection immuno-chimique différente des autres pistes. Comme nous l'avons expliqué dans le préambule (voir page 8) son intensité ne peut pas être comparée aux autres bandes du même sous panneau. Par conséquent, il s'agit d'une manipulation intentionnelle qui, à l'époque, n'était pas plus acceptable qu'elle ne le serait aujourd'hui, et qui relève de la fraude scientifique.

Nous sommes très étonnés que la commission ne qualifie pas cette insertion délibérée de mauvaise pratique scientifique et n'exige pas un remplacement de la figure par une nouvelle figure non manipulée.

Quant à l'argument récurrent : « L'époque de publication de cet article correspond à un moment de transition dans les modes de présentation des figures où l'indication souhaitable

9. Corresponding author : O. Haccard doi : 10.1242/jcs.126599, pubmed : 23781026, issn : 0021-9533 issn : 1477-9137.

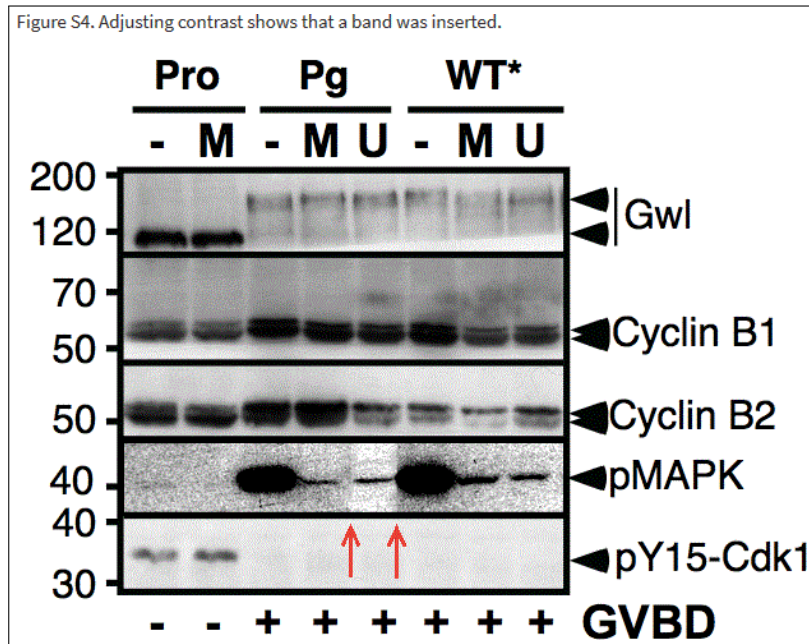


FIGURE 26 – Figure S4 du manuscrit analysée par *PubPeer*

des insertions n'était pas encore la norme ». Nous l'avons plusieurs fois réfuté en prouvant qu'une bonne pratique ou qu'une mauvaise pratique scientifique est indépendante de l'année de publication, et en donnant plusieurs exemples, montrant que dès 1997, l'usage de traits verticaux noirs ou blancs indiquant des montages entre membranes différentes était bien la norme, pratiqué par la communauté scientifique, et même par C. Jesus co-auteur de cet article.

Quoi qu'il en soit avec ou sans traits verticaux, ce type d'insertion transgresse les limites d'interprétation d'un *western-blot*. Ne pas le reconnaître est un aveu d'incompétence de la commission d'enquête.

Article 9 Dupre, A., Daldello, E.M., Nairn, A.C., Jesus, C., and Haccard, O. (2014). Phosphorylation of ARPP19 by protein kinase A prevents meiosis resumption in *Xenopus* oocytes. *Nature communications* 5, 3318.¹⁰

PubPeer a révélé des manipulations d'images dans les figures 2A et 3B de cet article :

- Concernant la figure 2A : nous sommes, pour une fois, entièrement d'accord avec les arguments techniques avancés par la commission pour expliquer la similitude des bandes encadrées en jaune. Il s'agit du cas n°2 décrit dans la figure 4 du préambule.
- Concernant la figure 3B : nous avons également pu observer la figure originale présentée dans les data supplémentaires (*supplementary data*) de l'article. Il s'agit effectivement d'un montage de bandes provenant d'un même gel comme celui schématisé dans la figure 5 (cas B) du préambule.

10. Corresponding author : O. Haccard. Two first authors : equal contribution, pubmed : 24525567, doi : 10.1038/ncomms4318, issn : 2041-1723.

Article 10 Daldello, E.M., Le, T., Poulhe, R., Jessus, C., Haccard, O., and Dupre, A. (2015). Fine-tuning of Cdc6 accumulation by Cdk1 and MAP kinase is essential for completion of oocyte meiotic divisions. J Cell Sci. 128, 2482-2496.¹¹

PubPeer a révélé des manipulations d'images dans la figure 4B de cet article.

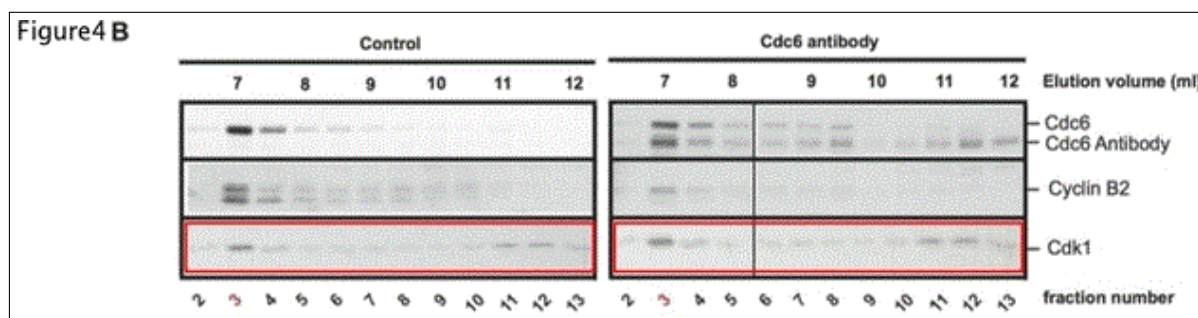


FIGURE 27 – Figure 4B du manuscrit analysée par *PubPeer*

Dans son rapport, la commission d'enquête précise qu'elle a eu accès aux résultats originaux et reconnaît qu'il y a eu « *une erreur grossière lors du montage de la figure* » autrement dit un grossier copier/coller (encadrés rouges) du panneau inférieur gauche en lieu et place du panneau inférieur droit. La commission d'enquête a demandé et obtenu un correctif de la part des auteurs. Ce correctif a été envoyé à la revue *Journal of Cell Science* qui l'a accepté et publié le 1^{er} février 2018.

On peut se réjouir que la commission d'enquête ait enfin reconnu un montage falsifié en le qualifiant d'« erreur grossière ». C'est effectivement typiquement un montage falsifié de type 5 B (voir la figure 5) retrouvé plusieurs fois dans les articles précédents mais présentés alors comme des « réutilisations correctes ». On notera la totale incohérence du travail de la commission entre le début et la fin de son rapport.

11. Corresponding author : A. Dupré, pubmed : 26092930, doi : 10.1242/jcs.166553, issn : 0021-9533 issn : 1477-9137.

Article 11 Dupre, A., Haccard, O. and Jessus, C. (2017). The greatwall kinase is dominant over PKA in controlling the antagonistic function of Arpp19 in Xenopus oocytes. Cell Cycle 16, 1440-1452.¹²

PubPeer a révélé des manipulations d'images dans les figures S1B et S2B de cet article.

Dans son rapport, la commission indique qu'elle a eu accès aux originaux et a donc pu confirmer des assemblages à l'intérieur des trois panneaux (indiqués par les flèches rouges dans *PubPeer*). Elle indique également que certains de ces assemblages (sans préciser lesquels) ont consisté à rapprocher des parties éloignées d'un même gel et d'autre à rapprocher des gels différents. Nous avons expliqué à plusieurs reprises (voir la figure 5 du préambule et nos commentaires pour les articles précédents) que ce dernier type de montage (rapprocher des gels ou des membranes différents) est scientifiquement non rigoureux et rend la figure ininterprétable ; la commission aurait dû reconnaître une telle manipulation comme intention-

12. Corresponding author : A. Dupré. Three authors : equal contribution, signature by alphabetical order, pub-med : 28722544, doi : 10.1080/15384101.2017.1338985, issn : 1538-4101 issn : 1551-4005.

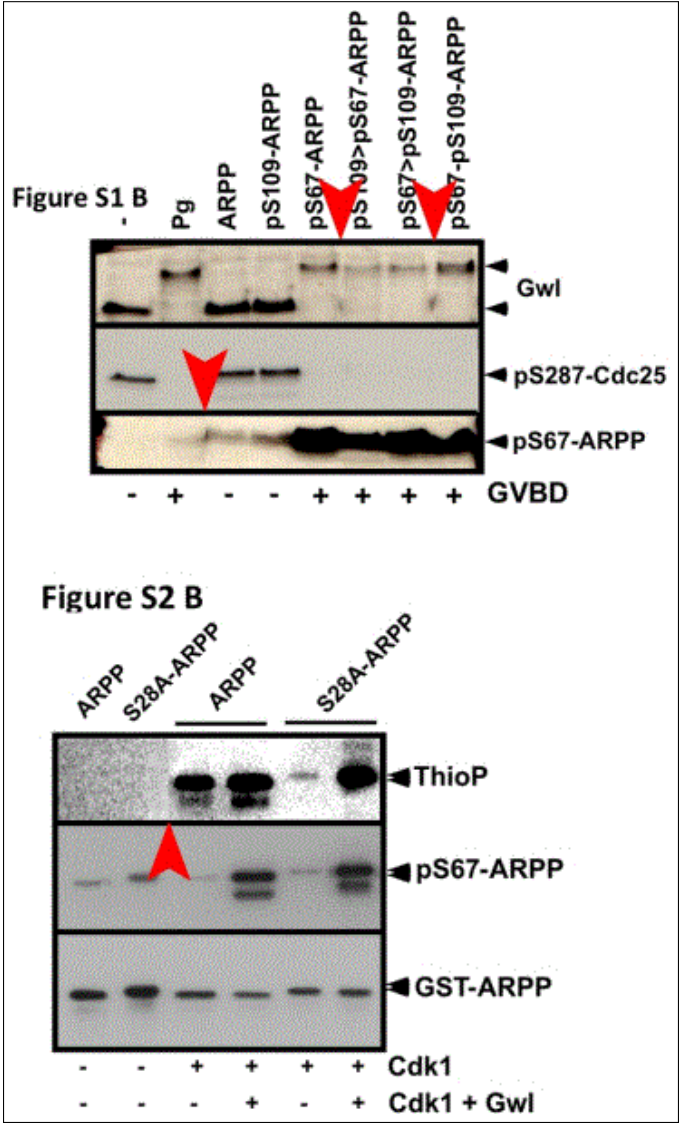


FIGURE 28 – Figures S1B et S2B du manuscrit analysées par *PubPeer*

nellement frauduleuse, au lieu de la justifier.

En revanche l'assemblage de parties éloignées d'un même gel (ou d'une même membrane) est scientifiquement acceptable (voir cas n°1B à 3B dans la figure 4 du préambule).

Cependant, lorsqu'on analyse attentivement l'organisation et le bruit de fond des figures S1B et S2B comme nous l'avons fait pour les articles précédents, il ne s'agit pas d'assemblage de parties éloignées d'une même membrane (cas d'assemblage n°3 du préambule), mais d'assemblages de morceaux de membrane différents (cas d'assemblage n°6), très clairement réalisés pour donner l'illusion qu'il s'agit d'une même membrane, donc parfaitement frauduleux.

Encore une fois, et en dépit de l'observation des originaux, la commission n'a pas été capable de faire la différence entre des assemblages légitimes et des assemblages scientifiquement ininterprétables relevant de manipulation intentionnellement frauduleuse.

La commission signale que les auteurs ont envoyé à *Cell Cycle* des corrections ne concernant pas les deux figures incriminées par *PubPeer* (S1B, S2B) mais concernant trois autres figures S1A, 1A et 2A.

La nécessité d'adresser un tel correctif indique explicitement que cet article de contenait pas deux figures, mais cinq figures issues d'assemblages incorrects.

Avec ces nouvelles figures corrigées, et leurs originaux fournis, les lecteurs peuvent maintenant interpréter les résultats d'une façon correcte mais ne peuvent toujours pas le faire pour les figures S1B et S2B, lesquelles n'ont toujours pas été corrigées.

La commission termine son analyse par une note bien étrange à propos de ces trois nouvelles figures corrigées par les auteurs et acceptées par *Cell Cycle* : « A noter qu'à cette occasion, le journal n'a pas demandé d'adjoindre une ligne verticale pour marquer les jonctions de ré-assemblage. »

Les traits verticaux, comme nous l'avons expliqué dans le préambule et illustré dans la figure 8 de l'Article 1, servent à signaler l'assemblage de deux membranes distinctes. Dans le cas des trois nouvelles figures que les auteurs ont soumis à la revue *Cell Cycle*, les originaux accessibles en ligne nous permettent de constater très clairement qu'il n'y a pas de montages réalisés à partir de membranes distinctes mais un seul montage réalisé à partir de bandes éloignées d'une même membrane. Il aurait par conséquent été hors de propos que *Cell Cycle* demandât d'adjoindre un trait vertical !

Que cherche la commission en écrivant cela ? A induire la confusion ? A justifier l'absence de trait verticaux des figures S1B, S2B non corrigées ? Ou alors est-ce simplement le reflet de sa propre confusion face à un domaine scientifique qu'elle ne maîtrise absolument pas ?

5 Conclusion

A l'exception des commentaires et des conclusions concernant les deux figures de l'article 9, l'ensemble des arguments et des conclusions de cette commission nous laissent tous très perplexes quant à la rigueur et au professionnalisme avec lesquels elle a mené son enquête.

La totalité des allégations de *PubPeer* portant sur d'éventuelles manipulations d'images de *western-blot* ou d'autoradiographie, le travail d'une telle commission d'enquête doit consister à comparer les *western-blot* et autoradiographies originales avec les figures publiées incriminées.

Par conséquent son travail doit commencer par la recherche des documents originaux dans les archives du laboratoire. Pour autant, il semblerait que la commission se soit contenté, comme elle l'indique dans les conclusions de son rapport (« *La commission a demandé à Madame Jessus, de fournir les documents originaux ayant servi à l'assemblage des figures incriminées* ») de les demander à Madame Jessus qui n'en aurait fourni que les deux tiers puisque la commission affirme qu'au moins 7 documents originaux (sur les 21) n'ont pas été retrouvés. Alors que la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche stipule clairement que « Tous les résultats bruts (qui appartiennent à l'Institution) ainsi que l'analyse des résultats doivent être conservés de façon à permettre leur vérification. », il est étrange qu'une commission d'enquête sur l'intégrité scientifique ne fasse aucun commentaire sur l'absence d'un nombre aussi important de documents originaux et ne les recherche pas elle-même dans les différents cahiers de laboratoires des auteurs des articles incriminés.

Quoi qu'il en soit, la commission d'enquête constate et admet la presque totalité des manipulations d'images mise en évidence par *PubPeer*. Soit une atténuation non homogène du bruit de fond (article 8 figure 4D) et 18 réutilisations (de type copier/coller) d'images (articles 1 à 8 et 10 à 11).

La commission reconnaît que l'atténuation non homogène du bruit de fond ne soit « *pas conforme aux bonnes pratiques de publication* », en revanche, elle n'admet aucunement que les 18 réutilisations d'images puissent être intentionnellement frauduleuses. Alors qu'il s'agit de 18 falsifications d'images caractérisées, la commission, en utilisant une argumentation confuse et scientifiquement aberrante, tente de justifier la majorité d'entre elles après les avoir classées en trois catégories distinctes :

- sont classés dans la première catégorie, les réutilisations (ou duplications) d'images d'échantillons témoins dans plusieurs figures (articles 2, 3, 4, 5 et 7). La commission prétend que ce sont des réutilisations « *légitimes* », affirme qu'« *il n'y a pas d'erreur la réutilisation est voulue* », ou encore que « *les conditions témoins de chaque expérience ont été reproduites* ». Elle explique qu'il est « *justifié que les témoins d'une même expérience soient réutilisés dans plusieurs figures quand celles-ci sont bien issues de cette même expérience* » et va même jusqu'à mentionner trois figures de plus, contenant des réutilisations d'images d'échantillons témoins, que celles détectées par *PubPeer* (dans l'article 5).

Or la commission confond, manifestement, réutilisation d'échantillons témoins et copier/coller d'images d'échantillons témoins, ce qui n'est pas du tout la même chose ! Dans le premier cas, la réutilisation est scientifiquement correcte, elle consiste à refaire subir aux échantillons témoins un *western-blot* supplémentaire avec d'autres échantillons d'une même expérience. Dans le deuxième cas (qui est le cas des articles incriminés), elle est scientifiquement incorrecte. En effet, les échantillons témoins n'ont pas subi un deuxième *western-blot*, seules leurs images ont été récupérées et accolées aux images d'autres échantillons de la même expérience, rendant les figures qui en résulte ininterprétables ! Cette confusion de la commission d'enquête, qui lui fait conclure

indûment et de manière réitérative « *qu'il n'y a là ni méconduite scientifique, ni erreur, aucun élément ne remettant en cause les messages scientifiques de l'article.* » met en évidence sa totale incompétence.

- sont classés dans la deuxième catégorie, des manipulations d'images ne concernant pas des échantillons témoins et consistant à rapprocher (ou insérer) des parties éloignées d'une même membrane (articles 8 [figure S4] et 11) ou de membranes différentes (articles 1, 6 [figure 5C] et 11).

Nous avons expliqué à plusieurs reprises (voir la figure 5 du préambule et nos commentaires pour les articles 1, 6 et 11) que ce dernier type de montage (rapprocher des gels ou des membranes différentes) est scientifiquement non rigoureux puisque les échantillons dont les images sont artificiellement rapprochées n'ont pas subi le même *western-blot* ou la même autoradiographie, ils ne sont donc pas comparables, ce qui rend les figures ininterprétables. La commission aurait dû reconnaître de telles manipulations comme intentionnellement frauduleuses, au lieu de les justifier.

En revanche l'assemblage de parties éloignées d'un même gel (ou d'une même membrane) est scientifiquement acceptable (voir préambule page 9). Cependant, lorsqu'on analyse attentivement l'organisation et le bruit de fond des figures S4 de l'article 8 et S1B et S2B de l'article 11, il ne s'agit pas d'assemblage de parties éloignées d'une même membrane (cas d'assemblage n°3 du préambule), mais d'assemblages de morceaux de membrane différents (cas d'assemblage n°6 du préambule), très clairement réalisés pour donner l'illusion qu'il s'agit d'une même membrane, donc parfaitement frauduleux.

Encore une fois, et en dépit de l'observation de certains originaux, la commission n'a pas été capable de faire la différence entre des assemblages « *légitimes* » et des assemblages scientifiquement ininterprétables relevant de manipulation intentionnellement frauduleuse visant à faire croire que les échantillons d'une même figure ont tous subi le même *western-blot* ou la même autoradiographie.

- sont classés dans la troisième catégorie des réutilisations (ou duplications) d'images d'échantillons non témoins qui se retrouvent deux fois dans un même panneau (sous partie d'une figure de *western-blot* – figures 3 et 5B de l'article 3, figures 6 et 7 de l'article) ou des réutilisations d'images d'échantillons témoins qui se retrouve dans deux panneaux différents (article 10).

Alors qu'il s'agit exactement du même type de copier/coller d'images frauduleux que les cas précédents, la commission cette fois reconnaît que ce sont des erreurs. Cependant, par un raisonnement tout à fait fallacieux consistant à faire croire qu'un panneau serait un assemblage de différentes pièces (comme l'est en quelque sorte un puzzle) la commission minimise ces erreurs en les faisant passer pour des erreurs non intentionnelles, de malencontreuses étourderies qui auraient conduit les auteurs à se tromper de pièces au moment de l'assemblage ! Or ici l'erreur ne consiste pas à se tromper de pièce lors de l'assemblage mais bien à réaliser de tels assemblages ! De plus, la commission précise que ces erreurs ont été corrigées. Or, jusqu'à ce jour seule la figure 4B de l'article 10 fait l'objet d'un *corrigendum* publié par *J. Cell Science*.

On peut se demander ce qu'a cherché la commission en réalisant un tel classement des 18 manipulations d'images en trois catégories ? Manifestement à tenter d'en disculper 13 d'entre elles et à minimiser l'intention frauduleuse des 5 autres.

Cette tentative est veine, comme nous l'avons démontré article par article, figure après figure, les 18 réutilisations d'images sont toutes des falsifications visant à faire croire que les échantillons d'un même panneau ont subi les mêmes *western-blot*, pour certaines, ou visant à masquer un résultat original, pour d'autres.

Puisque la commission y fait référence à maintes reprises dans son analyse, il est à noter que la grande majorité des journaux à comité de lecture en Biologie éditent depuis quelques années dans la rubrique intitulée instructions aux auteurs un paragraphe sur les manipulations d'images acceptables ou non pour la publication (pour revue voir [Rossner and Yamada, 2004] et l'Annexe I). Ce paragraphe qui était inexistant dans les années 1990 est apparu au cours des quinze dernières années et est devenu de plus en plus détaillé pour tenter de diminuer les cas de fraude constatés par les éditeurs.

Pour autant les conseils préconisés dans ce paragraphe ne font pas figure de loi, avec effet non rétroactif, pour déterminer ce qui est une bonne ou une mauvaise pratique scientifique puisque les bonnes ou les mauvaises pratiques scientifiques sont indépendantes de l'année de parution de ce paragraphe dans les revues. Les bonnes ou les mauvaises pratiques sont en effet déterminées par les limites d'interprétation de chaque technique et de chaque expérience comme nous l'avons expliqué dans le préambule. Réaliser, analyser et présenter avec rigueur chaque expérience en respectant ces limites (en l'occurrence, pour la technique du *western-blot*, tous les échantillons à comparer doivent avoir subi du début jusqu'à la fin le même *western-blot*) est une bonne pratique, enfreindre ces limites, démontre une absence de rigueur et constitue une mauvaise pratique scientifique.

Contrairement à ce que tente d'insinuer la commission tout au long de son analyse, pour disculper les auteurs, si une bonne pratique scientifique n'est pas spécifiquement formulée dans les recommandations des journaux aux auteurs, cela n'autorise pas le non-respect de cette bonne pratique. Le non-respect d'une bonne pratique est une mauvaise pratique quoi qu'il arrive, en 1997 comme en 2017 !

Quant à l'argument avancé par la commission dans les articles 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7, il est particulièrement déconcertant. Pour tous ces articles, la commission termine son analyse en déclarant qu'aucun élément ne remet en cause les messages scientifiques de l'article. A cette occasion, nous souhaitons indiquer à la commission qui ne semble pas être familière avec les sciences expérimentales, qu'une expérience scientifique est conçue pour répondre à une question et la réponse à cette question est apportée par le résultat brut (ou original) de l'expérience et lui seul. Or pour les articles 1 à 7, les documents originaux n'ont précisément pas été ou pas tous été retrouvés. Sur quoi se base la commission pour déclarer que le message scientifique de l'article n'est pas modifié alors qu'elle n'a pas pu le consulter ?

Au contraire, l'accumulation des pratiques frauduleuses de ce laboratoire sur une période de 20 ans, associée à une perte importante des documents originaux, aurait dû sérieusement alerter la commission d'enquête quant au message scientifique délivré par les articles.

En conclusion, tous les commentaires de la commission d'enquête montrent qu'elle ne maîtrise absolument pas les techniques utilisées dans les articles, qu'elle néglige l'importance fondamentale des témoins internes de chaque expérience, qu'elle confond un assemblage de panneaux légitimes avec assemblage de sous-panneaux illégitimes, et enfin, qu'elle confond erreurs non intentionnelles avec manipulations intentionnelles visant à falsifier délibérément un résultat original.

Tous les arguments de cette commission d'enquête, qui s'apparentent plus à un exercice de rhétorique ou à un plaidoyer malhonnête, n'ont rien à voir avec une argumentation scientifique. Ils sont de plus irresponsables, car ils encouragent les manipulations d'images. Ils ne peuvent en aucun cas être pris en considération ni par les Institutions ni par les revues *Developmental Biology*, *Journal of Cell Science*, *Development*, *Molecular Biology of The Cell* et *Cell Cycle*.

Bibliographie

- [Davidson, 1986] Davidson, E. H., editor (1986). *Gene Activity in Early Development (Third Edition)*. Academic Press, New York, third edition edition.
- [Rossner and Yamada, 2004] Rossner, M. and Yamada, K. M. (2004). What's in a picture ? the temptation of image manipulation. *The Journal of Cell Biology*, 166(1) :11–15.
- [Smith et al., 1984] Smith, L. D., Richter, J. D., and A., T. M. (1984). Regulation of translation during oogenesis. *Molecular Biology of Development*, pages 129 – 143.

Annexe I Extraits des instructions aux auteurs

Les articles incriminés par *PubPeer* ont été publiés dans les revues scientifiques suivantes : « *Cell cycle* », « *Development* », « *Journal of cell science* » et « *Developmental Biology* ». Chacune de ces revues publie des instructions aux auteurs. Voici pour chacune d'elles, l'extrait de ces instructions concernant les manipulations d'images.

Dans « *Cell cycle* »

« Since blots are used as primary evidence in many scientific articles, editors may require deposition of the original photographs of blots on the journal's website. »

Dans « *Development* »

- « Do not add to, alter, enhance, obscure, move or remove a specific feature of an image – the focus should be on the data rather than its presentation (e.g. do not 'clean up' backgrounds or remove/obscure imperfections and non-specific bands).
- Adjustments should be applied to the whole image so no specific feature of the original data, including background, is obscured, eliminated or misrepresented as a consequence. Any non-linear adjustments must be disclosed in the appropriate figure legends and in the Materials and Methods section.
- The splicing of multiple images to suggest they represent a single micrograph or gel is not allowed.
- Any grouping or consolidation of data (e.g. removal of lanes from gels and blots or cropping of images) must be made apparent (i.e. with dividing lines or white spaces) and should be explicitly indicated in the figure legends.
- A positive and a negative control and a set of molecular weight markers must be indicated on all images of gels and blots.
- High-contrast gels and blots are unacceptable (i.e. no white backgrounds) – grey backgrounds are expected.
- The same data in whole or part should not be presented in multiple figures (e.g. loading controls ; different exposures of the same gel), unless explicitly stated and justified.
- Previously published data in whole or in part (e.g. loading controls) should not be presented.
- All figures containing micrographs must contain a scale bar.
- Image acquisition methods must be described in the Materials and Methods or figure legends.
- Individual data should not be used across multiple figures, unless this is because of experimental design (for example, when multiple experiments are performed simultaneously using a single control experiment), in which case this must be clearly stated in each figure legend.

Dans « *Journal of cell science* »

- Adjustments should be applied to the whole image so no specific feature of the original data, including background, is obscured, eliminated or misrepresented as a consequence. Any alterations, such as non-linear adjustments (e.g. changes to gamma settings), must be disclosed in the appropriate figure legends and in the Materials and Methods section.

- The splicing of multiple images to suggest they come from a single micrograph or gel is not allowed.
- Any grouping or consolidation of data (e.g. removal of lanes from gels and blots or cropping of images) must be made apparent (i.e. with dividing lines or white spaces) and should be explicitly indicated in the figure legends.
- At least several band widths should be retained above and below cropped bands.
- A positive and a negative control and a set of molecular weight markers must be indicated on all images of gels and blots.
- High-contrast gels and blots are unacceptable (i.e. no white backgrounds) – grey backgrounds are expected unless otherwise justified.
- The same data in whole or part should not be presented in multiple figures (e.g. loading controls ; different exposures of the same gel), unless explicitly stated and justified.
- Previously published data in whole or in part (e.g. loading controls) should not be presented.

Dans « *Developmental Biology* »

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy : no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.