



GUIDE LCA *- AMPS*

*Co-auteurs : Besserer Clara, Hettal Liza, Hufschmitt-Henry Sylvain,
Lahmar Imran, Landron Teddy, Martinet-Kosinski Florian, Zarrouk
Medhi*

Table des matières

I. Introduction :	3
A. La démarche scientifique/les expériences	3
1. Démarche hypothético-déductive	3
2. L'hypothèse de recherche	3
3. Le modèle	3
4. Les paramètres biologiques.....	4
5. La technique	4
6. Le design expérimental.....	5
7. Les résultats et leur conclusion	5
B. Les différents types :	6
1. D'articles	6
2. De revues	6
C. Les conflits d'intérêts	6
D. Trouver un article intéressant.....	6
II. La lecture d'un article de recherche	7
A. Se poser les bonnes questions.....	7
1. Chercher les informations dans l'article	7
2. La partie conclusion.....	8
3. La discussion	8
III. Rédaction	9
A. Prérequis et forme	9
B. L'analyse	9
1. Introduction.....	9
2. Méthodes	10
3. Résultats	10
4. Discussion	10
5. Commentaire du papier	11
6. Phrase de conclusion	12
C. La justification	12

I. Introduction :

Un article scientifique est la restitution d'un travail de recherche scientifique. Donc d'expériences, de résultats d'expériences et de leurs interprétations par les auteurs de l'article. Il est donc nécessaire de bien connaître la démarche scientifique expérimentale pour analyser minutieusement chaque paramètre permettant d'estimer la force et la valeur de preuve des résultats d'un travail de recherche scientifique. Il faut garder à l'esprit que lire un article scientifique de manière critique c'est garder sans cesse en tête les questions suivantes : « Suis-je convaincu par ce qui est dit dans l'article ? Pourquoi ? ». En lisant un article de cette manière on peut se forger un avis critique qui peut être positif (on peut trouver l'article très convaincant) ou négatif (on peut trouver que l'article est peu convaincant).

A. La démarche scientifique/les expériences

1. Démarche hypothético-déductive

Une expérience scientifique se construit en plusieurs étapes :

- Tout d'abord il faut poser une question ou formuler une hypothèse de recherche.
- Il est ensuite nécessaire de choisir un modèle dans lequel sera réalisée l'expérience.
- Un ou plusieurs paramètres pertinents pour répondre à la question sont alors déterminés.
- Ce qui conduit à choisir une ou plusieurs techniques appropriées pour mesurer ce paramètre.
- Il faut ensuite fixer un design expérimental approprié à la question posée.
- L'expérience génère enfin des données à analyser puis interpréter.
- A noter que l'expérience apporte souvent de nouvelles questions.

Dans le cadre d'un article de recherche scientifique, il y a plusieurs expériences qui sont toutes liées les unes et les autres. Il faut donc également analyser les liens entre les différentes expériences. Pour cela, il faut savoir analyser en détail une expérience isolée des autres, et donc examiner chacun des éléments de la démarche suivie par les scientifiques.

2. L'hypothèse de recherche

La question/l'hypothèse de recherche est un questionnement visant à améliorer les connaissances scientifiques dans un domaine où elles sont imprécises ou inexistantes. Elle sert de socle au travail de recherche.

Il est important de comprendre :

- D'où elle vient ? : C'est à dire d'analyser les données expérimentales qui la justifient.
- Son importance : C'est à dire de comprendre comment la réponse à la question posée pourrait modifier la connaissance scientifique et les applications qui pourraient en découler.

Pour garder un esprit critique, il faut avoir à l'esprit qu'il existe probablement des hypothèses alternatives auxquelles les chercheurs n'ont pas pensé.

3. Le modèle

Très souvent il n'est pas possible pour un chercheur de réaliser une expérience dans des conditions optimales. Prenons l'exemple de quelqu'un qui voudrait étudier le cancer :

Premièrement il ne pourra pas le faire chez l'homme, il devra donc choisir un animal modèle.

Dans la plupart des cas, il n'attendra pas que l'animal développe naturellement la maladie mais l'induera soit par des produits chimiques, soit par la génétique : ce sera le modèle de la maladie qu'il étudie. C'est la notion de modèle : c'est à dire que l'on suppose que les résultats que l'on obtient dans un modèle plus simple pourront au moins en partie être extrapolés dans des situations plus complexes. Chaque modèle a des avantages et des inconvénients. Le but est de trouver le modèle le plus pertinent pour l'hypothèse testée.

On trouve plusieurs types de modèles :

- *In Silico* : l'expérience n'implique aucun matériel biologique et est menée uniquement bioinformatiquement.
- *In Vitro* : l'expérience n'implique aucun organisme entier. Pour les êtres multicellulaires cela signifie que l'expérience est menée à l'échelle de l'organe isolé, du tissu, de la cellule, de l'organite ou d'une molécule.
- *In Vivo* : l'expérience est menée directement dans un organisme entier.

4. Les paramètres biologiques

Pour répondre à leur question, les scientifiques vont chercher à mesurer un ou plusieurs paramètres biologiques à l'aide d'une technique appropriée.

Exemples de paramètres biologiques :

- La vitesse de croissance d'une tumeur.
- La concentration d'une protéine dans un tissu.
- La concentration d'un ARNm.
- La présence de certaines mutations.
- Des biomarqueurs.

Remarque : Quelquefois les scientifiques utilisent des biomarqueurs qui ont été validés par des études antérieures afin de mesurer un phénomène biologique, cela évite de devoir refaire des expériences. Certains marqueurs peuvent également identifier des sous-types de cellules.

Exemples : Certaines protéines sont des marqueurs d'une activation du système immunitaire ; Les lymphocytes T cytotoxiques peuvent être identifiés par le marqueur CD8.

Un spécialiste d'un sujet sera capable de critiquer les différents marqueurs/paramètres biologiques utilisés selon leur pertinence/limite. Pour l'Ecole de l'INSERM (EdILB), il est important de savoir expliquer à quoi sert le paramètre biologique utilisé par les auteurs.

5. La technique

Pour chaque paramètre que l'on va étudier, il existe une ou plusieurs techniques permettant de le mesurer. Chaque technique a des avantages, des inconvénients et des limites qui lui sont propres. Deux techniques différentes mesurant le même paramètre peuvent aboutir à des résultats divergents. La technique a donc un impact très important sur la fiabilité et la reproductibilité des résultats générés par une expérience. Il est donc très important de se renseigner sur les techniques utilisées.

Exemple de cas où un paramètre peut être mesuré par différentes techniques : si on veut mesurer la proportion de lymphocyte T CD8 dans un tissu.

- On peut réaliser un single cell RNA seq : cette technique donne le transcriptome d'une cellule unique, elle mesure donc des ARNm. L'avantage est qu'il s'agit d'une technique non biaisée, on ne s'intéresse pas à un marqueur en particulier, elle est cependant très chère et l'analyse des résultats est complexe.
- On peut utiliser de la cytométrie en flux : cette technique mesure l'expression de protéines à l'aide d'anticorps (nombre de marqueurs limité). Elle peut analyser un très grand nombre de cellules à un coût raisonnable, et produit des résultats très faciles à analyser et statistiquement fiables.
- On peut réaliser une coupe histologique et un marquage en immunofluorescence : dans ce cas le nombre de marqueurs est très limité (4 max) ce qui rend cette méthode peu appropriée pour l'analyse de sous-populations. En revanche elle permet d'obtenir des informations sur la localisation dans l'espace des cellules.

On voit dans cet exemple que chaque technique a ses avantages/inconvénients/limites. Il faut adapter la technique à la question et surtout le fait que deux techniques différentes aboutissant à la même conclusion est un indicateur de fiabilité/solidité de l'hypothèse.

6. Le design expérimental

Une fois que les scientifiques ont choisi le modèle, le paramètre et la technique. Il faut qu'ils définissent les différentes conditions expérimentales qu'ils vont tester ainsi que les différents contrôles qu'ils vont inclure dans l'expérience, cela définit le schéma de leur expérience. Globalement on doit retrouver :

- Des contrôles négatifs
- Des contrôles positifs

Pour illustrer avec un exemple de schéma expérimental :

Si on cherche à étudier l'impact du microbiote intestinal chez la souris sur la proportion de lymphocyte T CD8 qu'on mesure par la technique de cytométrie en flux, on va avoir les conditions suivantes :

- Condition 1 : Souris sans microbiote (contrôle négatif)
- Condition 2 : Souris avec un microbiote (contrôle positif)
- Condition 3 : Souris avec un microbiote que l'on va dépléter de leur microbiote
- Condition 4 : Souris sans microbiote auxquelles on va greffer un microbiote.

Il faut analyser rigoureusement les conditions expérimentales d'une expérience. C'est elles qui vont conditionner ce que l'on va pouvoir conclure.

7. Les résultats et leur conclusion

Toutes expériences vont générer des données qu'il faudra représenter et analyser. L'analyse statistique des résultats doit être vérifiée, souvent les auteurs utilisent un mauvais test. Il est important de s'intéresser aux intervalles de confiance et aux « p-value ».

Ce qui pourra être conclu des résultats dépend grandement du modèle, du paramètre biologique, de la technique utilisée et du design expérimental. Dans tous les cas une bonne conclusion s'appuie uniquement sur les résultats et se fait avec le moins d'extrapolation possible.

B. Les différents types :

1. D'articles

Un article scientifique correspond au fruit d'une étude menée dans le but de répondre à une problématique que des chercheurs se sont posée. C'est donc une publication détaillée, retraçant le début des expérimentations, les méthodes utilisées, les résultats, ainsi que la réflexion faite tout au long de l'étude.

2. De revues

Les revues sont des écrits moins détaillés que les articles scientifiques, dans la mesure où on « résume » un ou plusieurs articles dans une publication. Cela peut être intéressant pour parcourir plusieurs avancées scientifiques, puis se focaliser sur un sujet que l'on pourra étudier plus en détail en se référant à l'article correspondant.

C. Les conflits d'intérêts

Un conflit d'intérêts est une situation dans laquelle au moins un auteur présente de multiples intérêts en dehors la conduite pure de sa recherche académique (ex : financier par la valorisation d'un brevet). Une recherche qui ne serait pas désintéressée pourrait conduire à la production de biais (du simple embellissement des conclusions à la fraude scientifique). Dans cette situation, il convient d'être particulièrement vigilant et critique quant au design de l'étude et aux conclusions présentées. On peut notamment citer l'exemple d'un essai clinique où l'un des auteurs ferait partie de l'industrie pharmaceutique qui produit la molécule testée.

D. Trouver un article intéressant

Pour trouver un article, ou une revue « intéressante », plusieurs sites internet s'offrent à nous. Il faut par ailleurs savoir que la majorité des articles seront en langue anglaise, contrairement aux revues qui peuvent être présentes en plusieurs langues, comme en français. Le plus simple reste toujours de se rendre sur Google et de taper un sujet qui nous passionne, en y rajoutant « articles » (par exemple « genetics articles »), pour se retrouver sur la plateforme universitaire de Google : [Google Scholar](#). Nous avons par ailleurs accès au site de la revue « [médecine/sciences](#) » qui se veut de mettre à disposition des écrits en langue française. Enfin, la base de données [PubMed](#) reste la référence en termes d'archivage d'articles. De plus, les articles ne seront pas toujours en accès public, et un accès via les services informatiques de l'Université seront nécessaires (Sans compter d'autres moyens d'accès plus au moins controversés, tels que le site « Sci-Hub »).

II. *La lecture d'un article de recherche*

L'article de recherche est la restitution organisée d'un travail scientifique tel que décrit ci-dessus. Il se divise en plusieurs parties : un titre, un abstract, une introduction, des résultats, des figures, une partie matériel et méthodes, et une partie discussion.

A. *Se poser les bonnes questions*

Lire un article de manière critique c'est le remettre en question. À chaque partie de l'article ses questions :

- **Le titre** de l'article donne les découvertes majeures de l'article. On peut commencer par se poser la question : *quelles sont les expériences que je m'attends à trouver qui pourraient permettre d'aboutir à ces découvertes ?*
- **Introduction** : *Quelle est l'état actuel de la connaissance scientifique sur le sujet ? Quelles sont les connaissances bien établies, démontrées et vérifiées par de multiples articles (ce qui est connu) ? Qu'est ce qui n'est pas connu ? Quelle est l'hypothèse principale de l'article et quelles sont les données expérimentales qui la justifient ? Quel est l'intérêt de l'étude ? Quelles applications pourraient être rendues possibles ?*
- **Matériel et méthodes** : *Quelles sont les limites des techniques utilisées ? Comment surpasser ces limites ? (Grâce à quelles techniques ? Quels modèles ?)*
- **Résultats** : Toutes les questions relatives à la démarche expérimentale longuement décrites ci-dessus.

1. Chercher les informations dans l'article

Connaître la structure globale d'un article permet de rechercher des informations rapidement.

L'**introduction** est elle-même divisée en 3 sous-parties :

- D'abord une introduction globale du champ de recherche de l'article.
- Puis, une introduction particulière au sujet d'intérêt de la recherche présenté.
- Enfin, le but de l'étude. Dans le cas particulier d'une étude clinique, il s'agit de l'objectif principal. C'est à cette question au minimum que doit répondre l'article.

La partie **matériel et méthodes** regroupe :

- Les différents "matériels" qui ont été utilisés dans cette étude : patients, animaux, lignées cellulaires, réactifs...
- Les méthodes employées pour répondre à la question posée : expériences, critères de jugement, méthodologies d'analyse...

La partie **résultats** répond à la question posée et donne les résultats des expériences menées de façon factuelle. Elle peut être structurée par différentes sous-parties reprenant les résultats intermédiaires.

La **discussion** remet en perspective les résultats au regard de la littérature. Les auteurs y donnent leur interprétation et y discutent leur biais. La **conclusion** répond à la question posée dans l'introduction et ouvre les perspectives de l'étude.

2. La discussion

Il faut confronter sa propre analyse à celle des auteurs, pour cela il est conseillé d'analyser les figures soi-même avant de lire la partie résultats. Dans la partie résultat on trouve les conclusions relatives à une expérience. Dans la partie discussion on trouve des conclusions relatives à l'étude en général. On prendra soin à relever :

- Les nuances éventuelles apportées par les auteurs.
- Les éventuelles extrapolations.
- Les autres interprétations possibles des résultats (particulièrement si la vôtre diffère de celles des auteurs).
- Les éventuelles critiques de l'article.

3. La conclusion

Cette partie va essayer de remettre les résultats de l'étude dans le contexte des connaissances scientifiques les plus récentes. On relèvera les points suivants :

- Comment la connaissance scientifique est-elle modifiée : quelles sont les connaissances nouvelles apportées par l'article ? Certains résultats viennent-ils confirmer des résultats de la littérature scientifique connus et les renforcer (reproductibilité) ? Au contraire, certains viennent-ils contredire d'autres résultats obtenus par d'autres équipes ? Dans ce cas comment expliquer ces contradictions ?
- Quelles sont les nouvelles questions soulevées par l'article, les futures expériences à mener ? Les applications directes de l'étude ?
- Quelles sont les principales conclusions et limites que l'on peut tirer de l'article ?

III. Rédaction

A. Prérequis et forme

Comme explicitement indiqué sur le portail GAIA de l'INSERM lors de la constitution du dossier de candidature, l'analyse porte sur un article original - à différencier des revues (review), article d'opinions (opinions), etc. Un article original présente des résultats issus de travaux de recherche (observations, expériences, modélisations, etc.) dans la section **résultats** (results) obligatoirement accompagnés de la description des méthodes utilisées pour les obtenir dans la section **méthodes** (materials and methods). À noter que la section **méthodes** peut se trouver après la section **résultats** et qu'elles-deux peuvent n'être décrites que partiellement dans l'article original. Dans ce cas, il est important d'aller se procurer les méthodes et/ou résultats supplémentaires (supplementaries) pour une analyse complète.

En 2019, l'EdILB demande de sélectionner un article original paru l'année en cours dans une des quatre revues en libre-accès suivantes : eLife, PLoS Biology, Nature Communications ou Cell Reports. Il est précisé sur le portail de candidature de bien veiller à ne pas choisir le même article « que vos collègues ». Il est évident que « vos collègues » concernent les proches collègues, ceux issus du même double-cursus local et/ou de la même université - étant difficile de connaître tous les candidats à l'EdILB de France.

Pratiquement, sur le portail de candidature, il faudra :

- renseigner le titre de l'article,
- renseigner la revue de parution,
- renseigner jusqu'à trois mots-clés thématiques de l'article (les mots-clés fournis par les auteurs sont une très bonne source !),
- renseigner le DOI de l'article,
- télécharger l'article (« l'uploader » sur le portail),
- écrire l'analyse (8 000 mots maximum),
- justifier ce choix (4 000 mots max.).

B. L'analyse

1. Introduction

L'introduction fournit le contexte scientifique ainsi que la **démarche intellectuelle (la logique scientifique)** qui ont conduit les auteurs à se poser leur(s) question(s) de recherche et à - essayer d' - y répondre. Il est important de comprendre la logique scientifique et de la montrer en :

- identifiant le thème général de l'article et de brièvement le décrire, identifiant les principaux éléments de contexte et problèmes pour les résumer en quelques phrases de façon **concise et efficace**, ex :
 - o tel type de tumeur/cancer - tumeurs localement avancées et non-résécables = difficilement traitables conventionnellement,
 - o maladie d'Alzheimer - pas de traitement efficace contre la maladie Alzheimer,
 - o interfaces neurales directes - problème de bio-compatibilité pour les interfaces neurales actuelles,

- modèle computationnel de comportement - sous-optimalité de la prise de décision sous incertitude,
- etc.

Quel est le domaine de recherche ? Quel est le sujet de recherche ? En quoi est-il intéressant/important de s'y intéresser ? Où en sont les connaissances actuelles ?

Cette mise en contexte s'enchaîne avec la problématique de l'article et la question (et potentielles sous-questions) scientifiques que se sont posées les auteurs, ex :

- Utilisation d'une souche atténuée de bactérie anaérobie proliférant en milieu hypoxique pour lyser les cellules des tumeurs localement avancées et non-résécables ?
- Développement d'un anticorps spécifique inhibant une protéine impliquée dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer possible/efficace ?
- Fabrication d'interfaces neurales directes ayant une meilleur biocompatibilité à base de protéine de la matrice extracellulaire ?
- Modèle bayésien de prise de décision tenant compte des *a priori* des individus, biaisés ou non ?

2. Méthodes

Il s'agit d'exposer comment les auteurs ont traduit la problématique/question scientifique en question(s) expérimentale(s), c'est-à-dire, accompagnée(s) de mesures quantifiables. Attention à ne pas tomber dans le piège de la paraphrase : le but est de montrer que vous avez compris les méthodes suffisamment pour en extraire leurs points-clés et les décrire de façon concise.

3. Résultats

Similairement, les principaux résultats peuvent être - factuellement - synthétisés avec une certaine fluidité (toujours penser à la logique sous-tendant ce que les auteurs ont décrits, l'effet catalogue est à éviter). Il peut être intéressant de corroborer les figures clés avec le texte, pour témoigner de l'attention prêtée à celles-ci, sans pour autant re-décrire l'entièreté des figures (ex : « [...] comme cela l'est bien résumé dans la figure F »).

De même, nul besoin de re-décrire les statistiques (sauf si celles-ci sont sujettes à critique, comme expliqué ci-dessous).

4. Discussion

Bien identifier la conclusion des auteurs et la discuter au vu des résultats obtenus. Remettre les résultats et la conclusion en perspective de la problématique initiale : les auteurs ont-ils bien répondu à la question posée ?

Souligner les limites que les auteurs reconnaissent, ce qui permet d'enchaîner avec votre commentaire critique du papier.

5. Commentaire du papier

Chaque domaine ayant ses spécificités, il est difficile d'établir une liste exhaustive des questions à se poser. On peut cependant s'attarder sur quelques points généraux qui seront adaptés au champ de recherche de l'article sélectionné :

- question scientifique par rapport à la problématique/au contexte,
- validité de la traduction de la question scientifique (des concepts vers les mesures),
- choix et mises en place des méthodes :
 - o pertinence de la (des) technique(s) ainsi que du (des) modèle(s) pour répondre à la question,
 - les techniques : de la biologie moléculaire, à la procédure d'ajustement de modèles computationnels en passant par les outils épidémiologiques ou même aussi bien les techniques de biologie moléculaire, etc.
 - les modèles : de comportement, de maladie ; animaux, cellulaires ; computationnels, épidémiologiques ; etc.

→ Quelles sont les limites de la méthode scientifique utilisée ? Quels en sont les points forts ?

- résultats et interprétation de ceux-ci :
 - o validité des statistiques et significativité des résultats : méthodes statistiques appropriées, significativité statistique (« p-values »), significativité biologique (taille de l'effet = « effect size »). Un effet peut être hautement significatif statistiquement (il est quasiment certain que l'effet existe) mais l'effet en lui-même peut être tellement faible qu'il n'a pas de significativité biologique bien qu'existant (ex : une taille d'effet de 0.01% avec une $p < 10^{-6}$),
 - o validité de l'extrapolation des résultats : représentativité du groupe testé par rapport à la population considérée en discussion par les auteurs, ex :
 - molécule anti-Alzheimer efficace chez le rongeur concluante \neq nouveau traitement contre Alzheimer chez l'humain,
 - o découle de la significativité des résultats et leur extrapolation une possible « survente » des résultats,
 - o limites de l'étude mentionnées par les auteurs : ceux-ci mentionnent souvent d'eux-mêmes certaines limites de leurs travaux. Il peut parfois être intéressant de les relever sans pour autant s'étendre dessus au risque de les paraphraser et de ne rien apporter soi-même,
 - o autres points de limites non discutés.

« Ce qui aurait pu être fait » : mettre en lumière certaines limites est bien, mais ce qui peut être encore mieux est d'esquisser sur comment les dépasser : proposer un autre modèle, questionner certains choix de méthodes plutôt que d'autres, identifier les potentielles prochaines étapes pour faire avancer la question de recherche, etc.

6. Phrase de conclusion

Assez libre, par exemple : une ultime phrase résumée complétée par les perspectives qu'apportent les travaux relatés dans l'article – « malgré » les limites soulignées.

En conclusion,

- la critique (positive et/ou négative) est importante, la compréhension mais surtout les capacités de recul et de réflexion - l'esprit critique donc - sont à l'épreuve.
- plus généralement, il ne s'agit pas de simplement résumer l'article : il faut montrer une bonne maîtrise de l'enjeu de la question posée, de la démarche mise en œuvre et des conclusions des auteurs, mais aussi et surtout que vous êtes capables de vous en détacher pour questionner leur travail.
- cependant, l'EdILB ouvre les portes à une formation précoce à la recherche, il ne peut vous être demandé une analyse digne d'un expert du domaine, soyez honnête et poussez votre réflexion aussi loin que vous le pouvez tout en restant humble et conscient de vos limites,
 - o notamment, il existe de mauvais articles, parfois même issus des revues aussi prestigieuses que celles dont l'article analysé doit être extrait. Face à un article qualifié comme tel, il peut être sage de se questionner sur sa propre compréhension de l'article, mais aussi de s'assurer de sa capacité à justifier ce choix dans la section prochaine.
- relecture, relecture et relecture : les fautes n'ont pas leur place dans un dossier de candidature !
- faciliter la tâche aux examinateurs :
 - o phrases courtes, simples et efficaces,
 - o un paragraphe = une idée/une partie.

C. La justification

Il s'agit de justifier le choix d'article mais aussi d'en profiter pour préciser ses intérêts actuels et futurs :

- l'article peut être intéressant en lui-même pour des raisons scientifiques, d'applications à la médecine, etc.,
- apportez une touche personnelle : expliquer l'intérêt particulier de ce domaine (méthodologie particulière, résultats particulièrement en lien avec une ou des spécialités d'intérêt, etc.). Ne pas hésiter à terminer en soulignant ses projets de carrière.