



REPRODUCTIBILITÉ : UN QUATRIÈME R?

Point de vue du CCPA sur la reproductibilité et les préoccupations liées en matière d'applicabilité de la recherche, d'optimisation des données expérimentales et de réduction du nombre d'animaux utilisés en science

DATE DE PUBLICATION : Mars 2019

PRÉSENTATION ET PROBLÈME

Les Trois R (remplacement, réduction et raffinement) sont universellement reconnus comme les principes éthiques fondamentaux qui régissent la science faisant appel à des animaux. C'est d'ailleurs sur ces principes, fidèles aux valeurs de la population canadienne, que le Conseil canadien de protection des animaux (CCPA) fonde ses normes et ses critères d'évaluation et de certification des établissements. Il pose les exigences suivantes : une justification pour utiliser des animaux à des fins scientifiques, une justification solide quant au nombre d'animaux nécessaires, ainsi que la réduction au minimum de toute douleur ou détresse potentielles.

Comme c'est le cas ailleurs, la mise en œuvre complète des Trois R dans les activités scientifiques au Canada demande la collaboration de nombreux intervenants du milieu de la recherche. Bien que certains éléments associés à cette approche puissent être directement influencés par le CCPA, d'autres relèvent plutôt des bailleurs de fonds de la recherche, des établissements et des chercheurs eux-mêmes, et doivent donc être considérés comme une responsabilité partagée.

Depuis quelques années, on observe une inquiétude croissante quant à la reproductibilité des recherches scientifiques. En effet, certains ont fait état de l'incapacité à reproduire des résultats publiés dans des revues scientifiques (voir par exemple Begley et Ellis (2012) et Prinz et coll. (2011)), et les médias grand public ont aussi abordé la question (par exemple *The Economist* (2013)).

Non seulement les lacunes en matière de reproductibilité ont une incidence sur les avancées scientifiques et l'application thérapeutique (pour les humains ou les animaux) des résultats d'études chez les animaux, mais elles portent atteinte à la réputation de la science biomédicale, avec à la clé une perte de confiance du public à l'égard de la recherche faisant appel aux animaux et un gaspillage de fonds et de vies animales.

Ceux qui utilisent des animaux pour la recherche ont la responsabilité morale de veiller à ce que leurs travaux respectent les normes internationales, afin que les données recueillies de chaque individu puissent contribuer de façon pertinente aux objectifs du projet de recherche. Cette responsabilité exige de porter une attention exceptionnelle aux détails à chaque étape de l'étude : planification, financement, examen éthique, exécution, analyse et publication. Dans plusieurs

domaines, des analyses indépendantes ont mis en lumière des failles dans tout le cycle, autant de facteurs qui peuvent nuire à la reproductibilité des études chez les animaux.

Selon la définition qu'en donne Goodman et coll. (2016), la reproductibilité ne concerne pas uniquement les résultats scientifiques, mais inclut également les méthodes et les inférences (possibilité de généralisation, fiabilité, etc.). Les sections ci-dessous décrivent les principaux aspects pouvant influencer la reproductibilité de la recherche sur les animaux au Canada, et présentent les initiatives actuelles et envisagées pour corriger les problèmes relevés.

PLANIFICATION

La mauvaise conception des études est l'un des principaux facteurs pointés du doigt pour expliquer le manque de reproductibilité, les chercheurs utilisant des animaux dans leurs recherches ne s'appuyant pas toujours sur les modèles les plus efficaces (Kilkenny et coll., 2009). En 2012, le CCPA et des partenaires internationaux ont publié un article faisant la promotion de la synthèse périodique des données comme composante d'une bonne planification de la recherche sur les animaux (Leenars et coll., 2012). Ironiquement, des examens systématiques (une méthode de synthèse des données disponibles) ont d'ailleurs fait ressortir la piètre qualité de la planification dans de nombreuses disciplines, ce qui souligne le besoin d'améliorer la compréhension des modèles expérimentaux (voir par exemple Egan et coll. (2016)).

La communauté commence à reconnaître ce besoin de mieux planifier les études. Les lignes directrices PREPARE (Planning Research and Experimental Procedures on Animals: Recommendations for Excellence (planification de la recherche et des procédures expérimentales avec des animaux : recommandations visant l'excellence)), publiées récemment par NORECOPA (plateforme nationale de consensus de la Norvège pour la promotion des Trois R), s'apparentent ainsi à une tentative d'encourager la planification complète et réfléchie des études intégrant des animaux, afin d'assurer leur utilisation optimale (Smith et coll., 2018). De plus, en Europe, on a publié des résultats destinés à la formation des chercheurs, en lien notamment avec la conception des procédures et des projets (Autorités nationales compétentes pour la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, 2014).

Par ailleurs, BioCanRx a récemment organisé (octobre 2018) à l'intention de ses chercheurs un [atelier sur la conception expérimentale préclinique et la production de rapports](#), dont le but était d'améliorer les connaissances sur la conception et l'analyse en recherche ainsi que la production de rapports sur les principaux aspects méthodologiques. Ce genre d'exercice est bienvenu étant donné le manque de compréhension observé en matière de plan d'expérimentation (Egan et coll., 2016), mais il n'en demeure pas moins qu'on devrait consacrer plus de temps à former les chercheurs à l'importance de bien concevoir les expériences (Fry, 2014). Certains articles récents rendent compte d'initiatives de formation, menées aux États-Unis par les National Institutes of Health et au Canada par les Instituts de recherche en santé du Canada, qui traitent de la prise en compte du sexe comme variable biologique (Tannenbaum et coll., 2016; Clayton, 2018). La promotion de plans efficaces, tel le dispositif en tiroirs, peut favoriser la réduction du nombre d'animaux nécessaires à une étude tout en conservant (ou en améliorant) sa puissance statistique. Selon les conclusions de Walker et coll. (2016), un modèle efficace, appliqué à l'échelle mondiale, pourrait entraîner au bas mot une réduction annuelle d'au moins 10 % (soit trois millions d'individus) du nombre de souris d'expérimentation, et ce, sans dégradation de la qualité des données.

FINANCEMENT

Les organismes de financement doivent veiller à ce que les programmes de recherche soient bien conçus. Au Royaume-Uni, le Biotechnology and Biological Sciences Research Council, le Medical Research Council et le Wellcome Trust exigent maintenant, dans la foulée des recommandations issues de l'examen dirigé par Sir Patrick Bateson, que « pour chaque proposition de recherche faisant appel à des animaux, les examinateurs et les comités de financement (...) évaluent si le recours aux animaux est nécessaire, si les avantages potentiels de l'étude justifient ses effets négatifs sur les animaux, et si l'espèce et le nombre d'individus utilisés sont adéquats [notre traduction] » (Bateson et coll., 2011). Aux États-Unis, les National Institutes of Health ont élaboré des lignes directrices et du matériel de formation dans le but d'améliorer la rigueur et la reproductibilité des études qu'ils financent (NIH, 2018), tandis qu'au Canada, le Cadre de référence des trois organismes sur la conduite responsable de la recherche (2016) traite d'aspects qui contribuent à accroître la reproductibilité. De plus, lors du récent North American Gender Summit, on a souligné le besoin de formation pour les pairs évaluateurs (Holmes et coll., 2018). Le collège des évaluateurs des Instituts de recherche en santé du Canada, dont le but est d'offrir à ses membres les connaissances et les ressources nécessaires à des examens uniformes et de qualité, représente aussi un forum où l'on peut discuter de questions directement liées à l'amélioration de la reproductibilité.

D'autres éléments ont aussi été mis en avant comme critères potentiels pour le financement. Par exemple, à certains moments stratégiques, on pourrait inciter les chercheurs à mener un examen systématique grâce auquel ils s'assureraient que leur modèle est en mesure de répondre à la question de recherche (De Vries et coll., 2014). En outre, ceux dont les recherches précliniques sur des animaux ont atteint le stade de validation pourraient être tenus de préenregistrer leurs protocoles, comme c'est le cas dans les études cliniques. Ces exigences, ainsi que l'obligation de publier tous les résultats, visent à réduire la duplication des études et à prévenir le biais de publication (voir par exemple Vogt et coll. (2016)).

EXAMEN ÉTHIQUE

Au Canada comme aux États-Unis, la question de savoir dans quelle mesure les comités de protection des animaux (CPA) (ou comités institutionnels de protection et d'utilisation des animaux chez nos voisins du sud) devraient tenir compte des aspects scientifiques autres que ceux ayant une incidence directe sur le bien-être et l'utilisation éthique des animaux fait l'objet d'un débat important.

Dans le cadre d'une série du *Lancet* sur le gaspillage en recherche, Salman et coll. (2014) avancent que les comités éthiques sont à pointer du doigt pour la réduction du nombre d'individus et l'affaiblissement de la puissance statistique des études qui en a découlé. Par la suite, Avey et coll. (non publié) ont constaté en menant un sondage auprès des CPA au Canada que ces derniers ne cherchaient pas consciemment à réduire le nombre d'animaux; cette question doit toutefois faire l'objet d'un examen plus poussé. Quels que soient les facteurs en cause, on observe, chez les chercheurs comme chez les CPA, une tendance à sous-estimer le nombre d'individus nécessaire pour assurer à une étude une puissance statistique suffisante (voir par exemple Button et coll. (2013) et Jennion et Møller (2003)), ce qui met en jeu la validité des données obtenues.

Mis à part le problème du nombre d'animaux, certains doutent de la capacité ou de la compétence des CPA à analyser, adéquatement et dans le détail, les protocoles de recherche pour s'assurer de

la reproductibilité des études qu'ils approuvent. Everitt et Berridge (2017) soutiennent malgré tout que les comités de protection des animaux ont un rôle important à jouer dans les établissements pour favoriser une culture d'ouverture et de confiance qui met en avant l'utilisation optimale des animaux, dans le cadre d'études reproductibles de grande qualité pouvant alimenter les applications thérapeutiques. Par exemple, les comités de protection des animaux peuvent agir sur la reproductibilité en portant attention aux aspects scientifiques lors des étapes de planification du projet de recherche. Ils sont aussi en mesure de faire émerger des discussions interdisciplinaires dans les établissements pour encourager une culture scientifique de premier ordre.

EXÉCUTION

Plusieurs enquêtes ont montré que les chercheurs ne sont pas pleinement conscients de l'importance de se protéger contre une mésinterprétation de leurs travaux (voir par exemple Abdel-Sattar et coll. (2015)). En 2009, Kilkenny et coll. ont constaté que les chercheurs recourant à des animaux déclaraient faire appel à la distribution aléatoire et à la distribution à l'insu dans seulement 13 % et 14 % de leurs études, respectivement. Avec la mise en œuvre de directives sur la production de rapports, comme les lignes directrices ARRIVE (Animal Research Reporting of In Vivo Experiments (production de rapports sur les expériences in vivo en recherche sur les animaux)), on se serait attendu à une amélioration de ces résultats, mais des études subséquentes ont révélé qu'elle était limitée. Cela a amené le National Centre for the Replacement, Reduction and Refinement of Animals in Research (NC3Rs) du Royaume-Uni à proposer une [révision des lignes directrices ARRIVE](#) pour favoriser leur mise en œuvre optimale. En outre, certains auteurs, dont Garner et coll. (2017), se sont penchés sur les problèmes de validité externe et interne des études chez les animaux, un aspect qui devrait être pris en compte lors de la planification afin que ni la méthode d'expérimentation (p. ex. absence de mesures pour habituer les animaux aux manipulations) ni les paramètres ayant été ignorés (p. ex. incidence du type de litière, sources de variation non systématique) ne viennent fausser les données.

ANALYSE

On trouve aujourd'hui dans la littérature de nombreuses recherches révélant une utilisation inappropriée des méthodes statistiques (voir par exemple Baker et coll. (2014) et Ioannidis (2005)), ce qui montre un manque de connaissances généralisé parmi les chercheurs et les évaluateurs. Weissgerber et coll. (2016) ont dressé une liste des erreurs courantes, comme le recours à des tests erronés ou sous-optimaux, l'agrégation, en tant qu'écart moyen et écart type ou erreur type, de données analysées avec des techniques non paramétriques, la présentation de valeurs P qui ne correspondent pas aux variables à tester, le triturage de données ainsi que l'analyse de données non indépendantes comme si elles étaient indépendantes. Les auteurs relèvent également d'autres problèmes découlant d'une présentation inadéquate des méthodes statistiques, dont l'omission d'inclure le calcul de la puissance statistique, d'indiquer le test statistique utilisé, de détailler adéquatement celui-ci (p. ex. test t pour échantillons appariés ou non appariés) ou encore de préciser si ses hypothèses ont été examinées. Fitzpatrick et coll. (2018) ont quant à eux conclu, à partir d'entretiens avec des chercheurs en science biomédicale, des décideurs, des bailleurs de fonds et des organismes de réglementation, que les scientifiques entretenant une bonne collaboration avec des statisticiens sont plus confiants dans l'analyse de leurs données. Bref, on ne manque pas de preuves indiquant que les chercheurs doivent être mieux formés en statistiques.

PRODUCTION DE RAPPORT

Depuis au moins 30 ans, la qualité des rapports sur les recherches avec des animaux est préoccupante. Depuis peu, cette inquiétude s'est d'ailleurs accentuée avec l'importance accordée à la reproductibilité. Lorsque les composantes essentielles de la méthode utilisée ainsi que l'ensemble des données obtenues ne sont pas accessibles, il devient impossible de reproduire les résultats d'une recherche. C'est pourquoi plusieurs lignes directrices en matière de publication ont vu le jour : liste de référence Gold Standard, lignes directrices ARRIVE, conseils de l'Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) sur la description des recherches sur les animaux dans les publications scientifiques, liste de contrôle proposée par S.C. Landis dans *Nature*, etc. Une étude récente a montré que l'obligation d'utiliser une liste de vérification lors de la proposition d'un article augmentait la qualité des rapports de recherche préclinique dans le domaine biomédical, alors que d'autres travaux n'ont décelé aucun effet. L'International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) a tenté d'améliorer la qualité des rapports à l'échelle mondiale avec une initiative d'harmonisation visant à synthétiser les notions importantes dans « une norme minimale facilement applicable sur laquelle pourrait être édifié un cadre plus structuré ». Comme l'avance Smith et coll. (2018), le fait de prendre en compte les éléments pertinents lors de la rédaction d'un protocole de recherche intégrant des animaux devrait assurer l'accessibilité des données importantes à présenter au moment de préparer la publication de l'étude. À ce chapitre, les CPA peuvent jouer un rôle central en veillant à ce que les composantes essentielles listées dans les lignes directrices ARRIVE ont été prises en considération lors de l'examen du protocole.

PUBLICATION

Dans l'étude de Fitzpatrick et coll. (2018) reposant sur des entretiens, le principal problème cité par les chercheurs concernant la reproductibilité découle de la pression qu'ils subissent pour publier dans des revues à fort indice de citations, même si la qualité des travaux qu'on y trouve n'est pas supérieure à la moyenne (Macleod et coll., 2015). Le dossier de publication (c'est-à-dire le nombre de publications et les articles dans les revues « prestigieuses ») demeure un facteur important dans les évaluations du rendement annuelles et dans l'attribution des promotions et des postes permanents à l'université, et influence directement les perspectives de financement de la recherche. Les scientifiques sont donc peu incités à réaliser des recherches de la plus haute exigence. En fait, c'est probablement le contraire : on encourage les chercheurs à éviter les pratiques rigoureuses comme la distribution à l'insu et la distribution aléatoire (qui réduisent les chances de trouver des résultats « significatifs » à publier (Holman et coll., 2015)), dans un système qui valorise actuellement les publications plutôt que les véritables découvertes (Smaldino et McElreath, 2016). Comme il a été mentionné lors de l'atelier organisé par l'ILAR en 2014, la course aux publications peut donner lieu à des travaux de mauvaise qualité qui sont impossibles à reproduire, n'apportent rien de valable à la recherche, et représentent, par conséquent, un gaspillage de vies animales et un risque potentiel pour la vie des personnes (ILAR, 2015). C'est pourquoi des initiatives visant à repenser l'évaluation de l'excellence en recherche, comme celles décrites dans le rapport du Gender Summit, sont sans doute précieuses dans un contexte d'amélioration de la reproductibilité (Holmes et coll., 2018).

L'omission de publier les résultats « négatifs » des études faisant appel à des animaux entraîne aussi des problèmes : ces données ne peuvent être intégrées dans les méta-analyses et les examens systématiques, sans compter que d'autres pourraient sans le savoir refaire ces mêmes travaux. De façon générale, ces problèmes proviennent du fait que les chercheurs n'ont pas envie de consacrer

du temps à rédiger des articles rapportant des résultats négatifs – probablement publiés dans des revues à faible indice de citations – et que les revues, surtout celles à fort indice de citations, veulent seulement présenter des résultats inédits. Ce biais de publication a été étudié dans le cadre d'un suivi de la publication d'articles découlant des résumés soumis à un congrès sur les soins intensifs (Joffe et Conradi, 2017), et d'un sondage auprès de chercheurs travaillant avec des animaux (ter Riet et coll., 2012). Différentes méta-analyses ont aussi mis en évidence cette tendance en considérant les résultats négatifs comme des « données manquantes » (voir par exemple McLeod et coll. (2004)).

CONCLUSIONS

Conformément à la vision originale de Russell et Burch, la mise en œuvre des Trois R (auxquels nous ajoutons la reproductibilité) devrait être une entreprise globale destinée à améliorer les pratiques en recherche faisant appel à des animaux. Comme nous l'avons mentionné plus haut, les bailleurs de fonds de la recherche, les organismes de réglementation, les revues spécialisées, les établissements et les chercheurs ont tous un rôle à jouer pour que les études faisant appel à des animaux soient de haute qualité.

Les établissements doivent assurer cette qualité dans les recherches menées par leur personnel, et veiller à ce que les travaux leur confèrent une image positive. De plus, les chercheurs, les établissements et les bailleurs de fonds ont tout intérêt à utiliser au maximum chaque précieux dollar voué à la recherche. Bien que ces paramètres n'aient peut-être pas été considérés par le passé comme relevant du domaine d'action du CCPA, ils ont une incidence directe sur les animaux utilisés, et donc sur la dimension éthique de leur utilisation.

Pour connaître la meilleure voie à suivre afin de régler les problèmes de reproductibilité, les différents groupes, bailleurs de fonds de la recherche, établissements de recherche et centres concernés par l'évolution des pratiques de recherche (tel l'Institut de la santé des femmes et des hommes) travaillent de concert. Cette approche interdisciplinaire s'avérera des plus précieuses pour la production de connaissances scientifiques plus solides et l'amélioration des méthodes de recherche (Holmes et coll., 2018).

Selon Freedman et coll. (2015), plus de la moitié des recherches précliniques ne peuvent être reproduites, une situation qui entraînerait des coûts annuels d'environ 28 milliards de dollars américains rien qu'aux États-Unis. Les lacunes de reproductibilité constituent un problème non seulement dans les études précliniques, mais aussi dans tous les domaines de la science reposant sur le recours aux animaux (Gerlai, 2018). Une estimation prudente établit à 58 millions le nombre d'animaux utilisés annuellement pour la recherche scientifique dans le monde, ce qui laisse penser que plusieurs millions de vies animales sont gaspillées dans des études de piètre qualité (Taylor et coll., 2008). Tout porte à croire que le Canada n'est pas épargné par ces dérives. Dans ses efforts pour s'assurer que les études intégrant des animaux respectent des normes rigoureuses d'éthique et de soins, le CCPA continuera de collaborer avec les différents intervenants à la mise en œuvre de pratiques favorisant la reproductibilité de ce type de recherches au pays.

RÉFÉRENCES

Abdel-Sattar M., Krauth D., Anglemeyer A. et Bero L. (2015) [The relationship between risk of bias criteria, research outcomes, and study sponsorship in a cohort of preclinical thiazolidinedione animal studies: a meta-analysis](#). *Evidence-Based Preclinical Medicine* 1(1):e00005 (consulté le 2019-01-31).

Autorités nationales compétentes pour la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (2014) [Education and Training Framework: A working document on the development of a common education and training framework to fulfil the requirements under the Directive](#) (consulté le 2019-01-31).

Baker D., Lidster K., Sottomayor A. et Amor S. (2014) [Two years later: Journals are not yet enforcing the ARRIVE guidelines on reporting standards for pre-clinical animal studies](#). *PLoS Biology* 12(1):e1001756 (consulté le 2019-01-31).

Bateson P., Johansen-Berg H., Jones D.K., Keverne E.B. Matthews P.M., Milner A.D., Prescott M., Ragan I., Shattock R., Strauss J. III et Peck H. (2011) [Review of Research Using Non-Human Primates](#). Report of a panel chaired by Professor Sir Patrick Bateson FRS, 53 p. (consulté le 2019-01-31).

Begley C.G. et Ellis L. (2012) [Raise standards for preclinical cancer research](#). *Nature* 483:531-533 (consulté le 2019-01-31).

Button K.S., Ioannidis J.P.A., Mokrysz C., Nosek B.A., Flint J., Robinson E.S.J. et Munafò M.R. (2013) [Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience](#). *Nature Reviews Neuroscience* 14(5):365-376 (consulté le 2019-01-31).

Clayton J.A. (2018) [Applying the new SABV \(sex as biological variable\) policy to research and clinical care](#). *Physiology and Behavior* 187:2-5 (consulté le 2019-01-31).

Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (1989) [Politique du CCPA : principes régissant la recherche sur les animaux](#). Ottawa ON: CCPA (consulté le 2019-01-31).

De Vries R.B., Wever K.E., Avey M.T., Stephens M.L., Sena E.S. et Leenars M. (2014) The usefulness of systematic reviews of animal experiments for the design of preclinical and clinical studies. *ILAR Journal* 55(3):427-437.

Egan K.J., Vesterinen H.M., Beglopoulos V., Sena E.S. et MacLeod M.R. (2016) [From a mouse: systematic analysis reveals limitations of experiments testing interventions in Alzheimer's disease mouse models](#). *Evidence-based Preclinical Medicine* 3(1):e00015.

Enserink M. (2017) Sloppy reporting on animal studies proves hard to change. *Science* 357(6358):1337-1338.

Everitt J.I. et Berridge B.R. (2017) [The role of the IACUC in the design and conduct of animal experiments that contribute to translational success](#). *ILAR Journal* 58(1):129-134.

Fitzpatrick B.G., Koustova E. et Wang Y. (2018) Getting personal with the “reproducibility crisis”: Interviews in the animal research community. *Lab Animal* 47(7):175-177.

Freedman L.P., Cockburn I.M. et Simcoe T.S. (2015) [The economics of reproducibility in preclinical research](#). *PLoS Biology* 13(6):e1002165 (consulté le 2019-01-31).

- Fry D. (2014) [Teaching experimental design](#). *ILAR Journal* 55(3):457-471 (consulté le 2019-01-31).
- Garner J.P., Gaskill B.N., Weber M., Ahloy-Dallaire J. et Pritchett-Corning K.R. (2017) [Introducing therioepistemology: The study of how knowledge is gained from animal research](#). *Lab Animal* 46(4):103-113 (consulté le 2019-01-31).
- Gerlai R. (2018) Reproducibility and replicability in zebrafish behavioral neuroscience research. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (sous presse).
- Goodman S.N., Fanelli D. et Ioannidis J.P.A. (2016) [What does research reproducibility mean?](#) *Science Translation Medicine* 8-(341):ps12 (consulté le 2019-01-31).
- Han S., Olonisakin T.F., Pribis J.P., Zupetic J., Yoon J.H., Holleran K.M., Jeong K.H., Shaikh N., Rubio D.M. et Lee J.S. (2017) [A checklist is associated with increased quality of reporting preclinical biomedical research: A systematic review](#). *PLoS ONE* 12(9):e0183591 (consulté le 2019-01-31).
- Holman L., Head M.L., Lanfear R. et MJennions M.D. (2015) [Evidence of experimental bias in the life sciences: Why we need blind data recording](#). *PLoS Biology* 13(7):e1002190 (consulté le 2019-01-31).
- Holmes A. et Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie – CRSNG (2018) [Vers une nouvelle norme. L'équité, la diversité et l'inclusion comme facteurs d'excellence en recherche et en innovation : modèles de réussite](#). Résultats du Gender Summit 11 d'Amérique du Nord tenu à Montréal du 6 au 8 novembre 2017, Ottawa ON, CRSNG (consulté le 2019-01-31).
- Hooijmans C.R., Leenars M. et Ritskes-Hoitinga M. (2010) A gold standard publication checklist to improve the quality of animal studies, to fully integrate the Three Rs, and to make systematic reviews more feasible. *Alternatives to Laboratory Animals* 38(2):167-182.
- Institute for Laboratory Animal Research – ILAR (2011) *Guidance for the Description of Animal Research in Scientific Publications*, Washington DC: National Academies Press.
- Institute for Laboratory Animal Research – ILAR (2015) [Roundtable on Science and Welfare in laboratory Animals: Reproducibility Issues in Research with Animals and Animal Models: Workshop in Brief](#) (consulté le 2019-01-31).
- Ioannidis J.P.A. (2005) [Why most published research findings are false](#). *PLoS Medicine* 2(8):e124 (consulté le 2019-01-31).
- Jennions M. et Møller A. (2003) [A survey of statistical power of research in behavioral ecology and animal behavior](#). *Behavioural Ecology* 14(3):438-445 (consulté le 2019-01-31).
- Joffe A.R. et Conradi U. (2017) [Publication bias in animal research presented at the 2008 Society of Critical Care Medicine Conference](#). *BMC Research Notes* 10:262 (consulté le 2019-01-31).
- Kilkenny C., Browne W.J., Cuthill I.C., Emerson M. et Altman D.G. (2010) [Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research](#). *PLoS Biology* 8(6):e1000412 (consulté le 2019-01-31).
- Kilkenny C., Parsons N., Kadyszewski E., Festing M.F.W., Cuthill I.C., Fry D. Hutton J. et Altman D.G. (2009) [Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals](#) *PLoS ONE* 4–4(11):e7824 (consulté le 2019-01-31).

Landis S.C., Amara S.G., Asadullah K., Austin C.P., Blumenstein R., Bradley E.W., Crystal R.G., Darnell R.B., Ferrante R.J., Fillit H., Finkelstein R., Fisher M., Gendelman H.E., Golub R.M., Goudreau J.L., Gross R.A., Gubitza A.K., Hesterlee S.E., Howells D.W., Huguenard J., Kelner K., Koroshetz W., Krainc D., Lazic S.E., Levine M.S., Macleod M.R., McCall J.M., Moxley R.T. 3rd, Narasimhan K., Noble L.J., Perrin S., Porter J.D., Steward O., Unger E., Utz U. et Silberberg S.D. (2012) A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490(7419):187-191.

Leenars, M., Ritskes-Hoitinga M., Griffin G. et Ormandy E. (2012) [Background to the Montréal declaration on the synthesis of evidence to advance the 3Rs principles in science, as adopted by the 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montréal, Canada, on August 25, 2011](#). Proceedings of the 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montréal QC, 21 au 25 août 2011. *Altex Proceedings* 1/12, p. 35-38 (consulté le 2019-01-31).

Macleod M.R., Lawson McLean A., Kyriakopoulou A., Serghiou S., de Wilde A., Sherratt N., Hirst T., Hemblade R., Bahor Z., Nunes-Fonseca C., Potluru A., Thomson A., Baginskitaie J., Egan K., Vesterinen H., Currie G.L., Churilov L., Howells D.W. et Sena E.S. (2015) [Risk of bias in reports of in vivo research: A focus for improvement](#). *PLoS Biology* 13(10):e1002273 (consulté le 2019-01-31).

Macleod M.R., O'Collins T., Howells D.W. et Donnan G.A. (2004) [Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias](#). *Stroke* 35(5):1203-1208 (consulté le 2019-01-31).

National Institutes of Health – NIH (2018) [Rigor and Reproducibility](#) (consulté le 2019-01-31).

Osborne N., Avey M.T., Anestidou L., Ritskes-Hoitinga M. et Griffin G. (2018) [Improving animal research reporting standards – HARRP, the first step of a unified approach by ICLAS to improve animal research reporting standards worldwide](#). *EMBO Reports* 19(5):e46069 (consulté le 2019-01-31).

Prinz F., Schlange T. et Asadullah K. (2011) [Believe it or not: How much can we rely on published data on potential drug targets?](#) *Nature Reviews. Drug Discovery* 10(9):712 (consulté le 2019-01-31).

Russell W.M.S. et Burch R.L. (1959) [The Principles of Humane Experimental Technique](#). UFAW (consulté le 2019-01-31).

Salman R.A.-S., Beller E., Kagan J., Hemminki E., Phillips R.S., Savulescu J., Macleod M., Wisely J. et Chalmers I. (2014) [Increasing value and reducing waste in biomedical research, regulation and management](#). Research: Increasing value, reducing waste. *The Lancet* 383(9912):176-185 (consulté le 2019-01-31).

Secrétariat sur la conduite responsable de la recherche (2016) [Cadre de référence des trois organismes sur la Conduite responsable de la recherche](#). 21 p. Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Instituts de recherche en santé du Canada : Ottawa ON (consulté le 2019-01-31).

Smaldino P. et McElreath R. (2016) [The natural selection of bad science](#). *Royal Society Open Science* 3(9):160384 (consulté le 2019-01-31).

- Smith A.J., Clutton R.E., Lilley E., Hansen K.E.A. et Brattelid T. (2018) [PREPARE: guidelines for planning animal research and testing](#). *Laboratory Animals* 52(2):135-141 (consulté le 2019-01-31).
- Tannenbaum C., Schwarz J.M., Clayton J.A., De Vries G.J. et Sullivan C. (2016)) [Evaluating sex as a biological variable in preclinical research: The devil in the details](#). *Biology of Sex Differences* 7:13-16 (consulté le 2019-01-31).
- Taylor K., Gordon N., Langley G. et Higgins W. (2008) Estimates for worldwide laboratory animal use in 2005. *Alternatives to Laboratory Animals* 36(3):327-342.
- ter Riet G., Korevaar D.A”, Leenaars M., Sterk P.J., Van Noorden C.J.F., Bouter L.M., Lutter R., Elferink R.P.O. et Hooft L. (2012) [Publication bias in laboratory animal research: A survey on magnitude, drivers, consequences and potential solutions](#). *PLoS ONE* 7(9):e43404 (consulté le 2019-01-31).
- The Economist* (2013) [Unreliable research: Trouble at the lab](#) (consulté le 2019-01-31).
- Vogt L., Reichlin T.S., Nathues C. et Würbel H. (2016) [Authorization of animal experiments is based on confidence rather than evidence of scientific rigor](#). *PLoS Biology* 14(12):e2000598 (consulté le 2019-01-31).
- Walker M., Fureix C., Palme R., Newman J.A., Ahloy-Dallaire J. et Mason G. (2016) [Mixed-strain housing for female C57BL/6, DBA/2, and BALB/c mice: Validating a split-plot design that promotes refinement and reduction](#). *BMC Medical Research Methodology* 16:11 (consulté le 2019-01-31).
- Weissgerber T.L., Garovic V.D., Milin-Lazovic J.S., Winham S.J., Obradovic Z., Trzeciakowski J. P. et Milic N.M. (2016) [Reinventing biostatistics education for basic scientists](#). *PLoS Biology* 14(4):e1002430 (consulté le 2019-01-31).