

Université Paris Descartes

Ecole doctorale 393 Pierre Louis de Santé Publique : Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

*Centre de recherche en épidémiologie et statistiques Sorbonne Paris Cité
Equipe Méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques
(METHODS)*

Essais randomisés conduits en Afrique Sub- Saharienne : épidémiologie, méthodologie et description des interventions

Par Lee Aymar NDOUNGA DIAKOU

Thèse de doctorat d'Epidémiologie

Dirigée par Isabelle BOUTRON et co-dirigée par Francine NTOUMI

Présentée et soutenue publiquement le 17 Novembre 2017

Devant un jury composé de :

François DABIS, Prof. Université Bordeaux Segalen
(Rapporteur)

Gonzague JOURDAIN, Chargé de recherche IRD
(Rapporteur)

Michel COT, Directeur de recherche IRD – (Examineur)

Bruno GIRAUDEAU, Prof. Université de Tours – (Examineur)

Francine NTOUMI, Prof. Université Marien Ngouabi
(Co-directrice de thèse)

Isabelle BOUTRON, Prof. Université Paris Descartes
(Directrice de thèse)

A Olivier...

Remerciements

Au **Professeur Philippe RAVAUD**, pour m'avoir accueilli dans son équipe depuis mon cursus Master et permis de bénéficier de l'esprit et la culture scientifique qui s'y rattachent.

Au **Professeur Isabelle BOUTRON**, pour m'avoir encadré durant ces dernières années et proposé ce projet de thèse. Votre appui a été déterminant pour l'aboutissement de ce travail et j'espère transmettre à mon tour, les connaissances acquises auprès de vous.

Au **Professeur Francine NTOUMI** et à la **Fondation Congolaise pour la Recherche Médicale (FCRM)**, pour avoir cru en ce projet et pour l'avoir soutenu pour l'obtention de son financement. Comme vous, j'espère apporter ma contribution à la construction du Congo.

Aux **Professeurs François DABIS et Gonzague JOURDAIN**, pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail.

Au **professeurs Michel COT et Bruno GIRAUDEAU** pour avoir accepté de juger ce travail.

Aux **chercheurs de l'équipe METHODS**, en particulier Ludovic TRINQUART, Agnès DECHARTRES et Raphaël PORCHER pour leurs conseils et critiques au travers de l'animation scientifique de l'équipe.

A mes **collègues doctorants** (Romana, Alexandre, Ignacio, Michail, Stéphanie, Youri, Anthony), aux **jeunes chercheurs** (Thi, Aïda, Clément, Amélie, Perrine, Cécile), pour tous nos échanges, ainsi qu'au **personnel administratif et technique de l'équipe METHODS** (Audrey, Elise, Isabelle, Michael, Stéphanie) pour leur aide.

A **mon oncle André et sa compagne Marie-Agnès, ma tante Annick, mes cousins Dany, Tino et Chris**, pour leur soutien moral et matériel durant mes années de formation universitaire.

A **ma compagne Emilie**, pour tout, **ainsi que sa famille** pour les preuves de gentillesse et d'ouverture d'esprit.

A **mes parents**, ainsi que **mes frères et sœurs**, pour leurs encouragements permanents.

Vous êtes ma force !

Résumé

L'Afrique sub-saharienne (SSA) se caractérise par une croissance démographique rapide et une pauvreté notoire. Cette région du monde fait face à une charge de morbidité causée à la fois par les maladies infectieuses traditionnelles et par l'émergence des maladies chroniques. Les essais contrôlés randomisés (ECR) prenant en compte le contexte local sont nécessaires pour renforcer les politiques de santé publique et améliorer l'état de santé des populations. Toutefois à cause des capacités limitées de recherche, les ECR conduits en ASS doivent répondre à des questions prioritaires, les biais doivent être évités dans les méthodes, et les interventions de santé évaluées doivent être décrites complètement pour faciliter leur implémentation dans la pratique clinique courante. Ces mesures permettent d'éviter le « gâchis de la recherche ».

Nos objectifs étaient de décrire l'épidémiologie des ECR conduits en ASS, et d'évaluer la qualité méthodologique ainsi que le « reporting » des interventions évaluées. Nos travaux ont montré d'une part qu'en ASS, les ECR portent fréquemment sur les maladies ayant la charge de morbidité la plus élevée dans cette région, mais que les financements de ces recherches proviennent surtout des pays à haut revenu (Europe occidentale et Amérique du Nord), et que les auteurs correspondants sont majoritairement affiliés aux institutions des pays à haut revenu. D'autre part, nous avons montré que les méthodes à haut risque de biais peuvent être évitées au moyen d'ajustements méthodologiques simples au coût mineur, et que le « reporting » complet des interventions peut être amélioré en particulier grâce à l'adhérence aux recommandations CONSORT.

L'amélioration de la qualité méthodologique des ECR conduits en ASS implique une large diffusion des méthodes à faible risque de biais ainsi que celle des recommandations pour le « reporting » complet des interventions. En outre, une compréhension des barrières et des facilitateurs de l'adhérence à ces méthodes et à ces recommandations est également nécessaire.

Mots clés : Afrique Sub-Saharienne, essai contrôlé randomisé, épidémiologie, risque de biais, qualité du « reporting », gâchis de la recherche.

Abstract

Sub-saharan Africa (SSA) is characterized by a high population growth and a significant poverty. In addition, this area deals with a burden of disease due to traditional infection diseases and to the emerging chronic diseases. Randomized controlled trials (RCTs) taking into account the local context are needed to strength health policy and to improve the population health. However, because of constraint research capacities, RCTs performed in SSA must investigate relevant research questions, biases must be avoided in methods, and health interventions evaluated must be reported completely for easing implementation in current clinical practice. Such efforts help to avoid waste of research.

Our objectives were to describe the epidemiology of SSA RCTs, and then to evaluate the methodological quality as well as the reporting of evaluated interventions. On the one hand, our works highlighted that SSA RCTs mainly focused on diseases of the highest burden in that area, although they were frequently funded by high-income countries, and most of the corresponding authors were affiliated to those countries. In the other hand, we have shown that methods at high risk of bias can be avoided through simple methodological adjustments of minor cost, and adequate reporting of interventions can be improved via the adherence to reporting guidelines including the CONSORT statement.

Improving the methodological quality of SSA RCTs implies a large dissemination of available methods at low risk of bias and guidelines on the complete reporting of interventions. Furthermore, understanding barriers and facilitators to the uptake of those methods and guidelines is equally required.

Key words: Sub-Saharan Africa, randomized controlled trial, epidemiology, risk of bias, reporting quality, waste of research.

Abréviations et acronymes

ANRS : Agence nationale de recherche sur le sida

ASS : Afrique Sub-Saharienne

BPC : Bonnes pratiques cliniques

CENTRAL: Cochane central of register of controlled trials

CMM: charge mondiale de morbidité

CONSORT: Consolidated standards of reporting trials

DALY: Disability adjusted lost years

EBM: Evidence-based medicine

ECR: Essai contrôlé randomisé

EDCTP: European and developing countries clinical trials partnership

EQUATOR: Enhancing the quality and transparency the of health research

IMA: Index medicus africain

IHME: Istitute for health metrics and evaluation

IRD : Institut de recherche pour le développement

MCTA: Malaria clinical trials alliance

MRC: Medical research council

NIH : National institute of health

ODD : Objectifs de développement durable

OMD : Objectifs du millénaire pour le développement

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des nations unies

ONUSIDA : Programme commun des nations unies sur le VIH/sida

ORSTOM : Office de la recherche scientifique et technique outre-mer

PACTR: Pan-african clinical trial registry

PVVIH : Personnes vivants avec le VIH-sida

TIDieR : Template for intervention description and replication

VIH-sida : virus de l'immunodéficience acquise – syndrome de l'immunodéficience acquise

YLD: Years lost to disability

YLL: Years of life lost

Laboratoire d'accueil

Centre de Recherche Epidémiologies et Statistique INSERM U1153 ; Sorbonne Paris Cité

Équipe METHODS : Méthodes d'évaluation thérapeutique des maladies chroniques,

Dirigée par le Professeur Philippe RAVAUD.

Centre d'épidémiologie clinique Hôpital Hôtel Dieu

1, place du parvis Notre-Dame

75181 Paris Cedex 4, France.

Ce projet de thèse a bénéficié d'une bourse de mobilité doctorale (2015) de l'Université Paris Descartes. Il a été rendu possible grâce à une allocation doctorale (Tims ID : B40091) du programme spécial de recherche et de formation sur les maladies tropicales de l'OMS (Tdr-WHO) via la Fondation Congolaise pour la recherche médicale (FCRM) dirigée par le Professeur Francine NTOUMI.

Productions scientifiques

Publications en rapport avec la thèse

- **Ndounga Diakou LA**, Ntoumi F, Ravaud P, Boutron I. Avoidable waste related to inadequate methods and incomplete reporting of interventions: a systematic review of randomized trials performed in Sub-Saharan Africa. *Trials*. 2017 Jul 5;18(1):291. doi: 10.1186/s13063-017-2034-0.
- **Ndounga Diakou LA**, Ntoumi F, Ravaud P, Boutron I. Published randomized trials performed in Sub-Saharan Africa focus on high-burden diseases but are frequently funded and led by high-income countries. *J Clin Epidemiol*. 2017 Feb; 82:29-36.e6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.10.008. Epub 2016 Nov 16.

Autres articles non liés à la thèse

- **Ndounga Diakou LA**, Trinquart L, Hróbjartsson A, Barnes C, Yavchitz A, Ravaud P, Boutron I. Comparison of central adjudication of outcomes and onsite outcome assessment on treatment effect estimates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 10; 3:MR000043. doi: 10.1002/14651858.MR000043.pub2.
- Ndounga M, Pembe Issamou Mayengue, Casimiro PN, Koukouikila-Koussounda F, Bitemo M, Diassivy Matondo B, **Ndounga Diakou LA**, Basco LK, Ntoumi F. Artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine for the treatment of acute uncomplicated malaria in Congolese children under 10 years old living in a suburban area: a randomized study. *Malar J*. 2015 Oct 29; 14:423. doi: 10.1186/s12936-015-0918-6.

Présentations orales

- REWARD/EQUATOR Conference: Increasing value and reducing waste in biomedical research. 28-30th September 2015. Edinburgh, Scotland.
- EMTRAIN PhD Workshop, hosted by Bayer, 24-27 April 2016. Berlin, Germany.

Poster

- Séminaire annuel de l'école doctorale (ED 393), 19-21 octobre 2016. Saint Malo, France.

Crédits doctoraux

- Epidémiologie sociale. Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et Santé Publique (UMRS 1136, Inserm - Sorbonne Universités UPMC).
- Pratiques managériales. Département des formations et carrières (DFC). Institut de formation doctorale (IFD)
- Analyse exploratoire des données multidimensionnelles. Ecole d'Eté de Santé Publique et d'Epidémiologie 2015. Faculté de Médecine, Université Paris Descartes
- Journées de rencontre avec les industriels de santé, janvier 2016. French Clinical Research Infrastructure Network (F-CRIN). Institut Pasteur, Paris.
- Séminaire "la e-médecine en question : perspective, développement humaine et limites éthiques", Juin 2017. Cardiovascular Research Center European Georges Pompidou Hospital (PARCC), Paris.
- La chaîne du médicament. Ecole d'Eté du labex LERMIT (Laboratoire d'excellence en recherche sur le médicament et l'innovation thérapeutique), juillet 2017. Faculté de pharmacie, Université Paris Sud.

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	19
1.1. CHARGE DE MORBIDITE ET CONTEXTE DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE.....	21
1.1.1. <i>La charge mondiale de morbidité.....</i>	<i>21</i>
1.1.2. <i>La charge de morbidité en Afrique Sub-Saharienne.....</i>	<i>22</i>
1.1.3. <i>Recherche biomédicale et essais cliniques en Afrique Sub-Saharienne</i>	<i>28</i>
1.2. PROBLEMATIQUE DU GACHIS DE LA RECHERCHE	33
1.2.1. <i>Financement et questions prioritaires de recherche</i>	<i>34</i>
1.2.2. <i>Améliorations dans la planification, les méthodes et l'analyse de la recherche</i>	<i>35</i>
1.2.3. <i>Inefficacité de la régulation et du management de la recherche</i>	<i>38</i>
1.2.4. <i>Accès intégral à l'information de la recherche</i>	<i>39</i>
1.2.5. <i>Importance d'une description complète et utilisable des interventions de santé dans les articles publiés.....</i>	<i>40</i>
2. OBJECTIFS DE LA THESE.....	45
3. CARACTERISTIQUES DES ESSAIS CONTROLES RANDOMISES CONDUITS EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE : IMPLICATION DES ACTEURS ET PRISE EN COMPTE DE LA CHARGE DE MORBIDITE.....	49
3.1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	51
3.2. OBJECTIFS	51
3.3. METHODES	51
3.4. RESULTATS.....	53
3.5. DISCUSSION ET LIMITES	54
3.6. ARTICLE.....	55
4. RISQUE DE BIAIS ET DESCRIPTION DES INTERVENTIONS EVALUEES DANS LES ESSAIS RANDOMISES CONDUITS EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE	58
4.1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	60
4.2. OBJECTIFS	60
4.3. METHODES	60
4.4. RESULTATS.....	62
4.5. DISCUSSION ET LIMITES	63
4.6. ARTICLE.....	64
5. SYNTHESE ET PERSPECTIVES.....	67
5.1. PRINCIPAUX RESULTATS.....	69
5.2. IMPLICATIONS	70
5.2.1. <i>Planification des essais contrôlés randomisés.....</i>	<i>70</i>
5.2.2. <i>Conduite des essais contrôlés randomisés.....</i>	<i>71</i>
5.2.3. <i>« Reporting » ou description des interventions.....</i>	<i>73</i>
5.3. PERSPECTIVES	74
6. CONCLUSION	77
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	81
ANNEXES	97

Table des illustrations

Figure 1 : Causes de décès et de traumatismes en Afrique Sub-Saharienne.

Figure 2 : Taux spécifiques de mortalité standardisés sur l'âge en Afrique Sub-Saharienne.

Figure 3 : Catégorisation de la connaissance scientifique fondée sur les preuves.

Figure 4 : Distribution régionale et composition nationale de réseaux d'excellence de recherche clinique en Afrique Sub-Saharienne.

Figure 5 : Etapes de survenue du gâchis de la recherche clinique.

Figure 6 : Evaluation du risque de biais des essais contrôlés randomisés inclus dans une revue systématique.

1. Introduction

1.1. Charge de morbidité et contexte de la recherche biomédicale en Afrique Sub-Saharienne

1.1.1. La charge mondiale de morbidité

a. Définition

La charge mondiale de morbidité (CMM) ou « Global burden of disease » est une représentation globale des phénomènes de santé qui handicapent ou tuent les personnes à travers les pays en temps réel, en fonction de l'âge et du sexe ¹.

Il s'agit d'une ressource essentielle pour informer la politique de santé publique à mettre en œuvre à l'échelle d'un pays ou d'une région. En effet, les décideurs de santé ont besoin de connaître et de comprendre la nature des défis de santé auxquels ils font face, ainsi que la manière dont ces derniers évoluent dans le temps. Ainsi, La CMM intègre non seulement la prévalence des maladies ou des facteurs de risque donnés, mais aussi le préjudice qu'ils causent. Elle fournit un outil pour quantifier la perte du capital santé par des centaines de maladies, de traumatismes et de facteurs de risque ; de telle sorte que les systèmes de santé peuvent être améliorés par des actions ciblées.

b. Evaluation

La CMM est évaluée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) afin de donner une image complète de l'état de santé mondial en utilisant les années de vie corrigées de l'incapacité (Disability Adjusted Life Years ou DALY). Cette évaluation dans le temps combine les années de vie perdues du fait d'une mortalité prématurée et celles qui le sont du fait des années vécues sans être en pleine santé. L'espérance de vie corrigée de l'incapacité (ou DALY) est donc la somme de la durée de vie avec handicap (Years Lost to Disability ou YLD) et du nombre d'années de vie

perdues par décès précoce (Years of Life Lost ou YLL) par rapport à l'espérance de vie attendue ².

La mesure des DALY a été mise au point dans l'étude originale sur la CMM qui a été menée pour la première fois en 1990 afin d'évaluer la charge de morbidité de manière cohérente, à l'époque pour 107 maladies, 483 séquelles ou conséquences non fatales des maladies. Cette étude couvrait 8 régions et 5 groupes d'âge ¹. Depuis, des estimations actualisées ont été publiées pour une série chronologique complète. Elles intègrent à ce jour 310 maladies et traumatismes, 79 facteurs de risque, plus de 2600 séquelles, par sexe et par âge, pour 195 pays ².

L'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) coordonne la méthodologie d'évaluation de la CMM depuis 2013. La dernière mise à jour présente les estimations de toutes les causes de mortalité, les années de vie corrigées de l'incapacité, le ratio-maternel de mortalité etc. Un nouvel indice sociodémographique a été introduit pour identifier la place des régions géographiques sur l'échelle du développement. C'est une mesure synthétique (de 0 à 1) est une moyenne composite du classement des revenus par habitant, du niveau de scolarité moyen et des taux de fertilité de toutes les régions considérées ².

1.1.2. La charge de morbidité en Afrique Sub-Saharienne

L' Afrique Sub-Saharienne (ASS) se caractérise par un sous-développement notoire ³. Cette région demeure frappée par de nombreux fléaux sanitaires que les systèmes locaux de santé et de recherche peinent souvent à contenir ^{4 5}. C'est par exemple le cas de la meurtrière épidémie d'ébola ayant sévi en Afrique de l'Ouest en 2014 ⁶.

En comparaison à d'autres régions du monde, la prévalence des maladies infectieuses transmissibles demeure plus élevée en ASS ⁷. Les Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) y ont été atteints de manière inégale, en fonction des cibles et des localités, avec quelques

succès encourageants notamment dans la lutte contre les maladies infectieuses (paludisme, VIH-sida et paludisme) ⁸. En outre, les limites des OMD (priorités sanitaires au détriment des cibles sociétales, économiques et environnementales) ont favorisé la définition de nouveaux Objectifs de Développement Durable (ODD) ⁹ adoptés à échéance des OMD en 2015.

La lutte contre la mortalité maternelle et infantile, la malnutrition ainsi que les maladies infectieuses transmissibles ne demeurent pas moins des priorités de santé publique en ASS. En 2015 par exemple, la mortalité maternelle a été estimée à plus de 500 décès pour 100.000 naissances vivantes dans la région Afrique de l'OMS, contre seulement 16 décès dans la région Europe ¹⁰. De plus, la région Africaine est celle qui a enregistré le taux de mortalité infantile le plus élevé, soit 81,3 pour 100 naissances vivantes, quasiment le double du taux global ¹¹. En outre, les récents indicateurs relatifs à la malnutrition aigüe ou chronique sont particulièrement inquiétants dans nombre de pays d'ASS (République démocratique du Congo, Burundi, Malawi, Niger, Mali, Sierra Léone, Nigéria) ^{12 13}.

La dernière étude sur la CMM permet de visualiser la part du poids global de la maladie en ASS ². La figure ci-dessous représente l'arborescence, pour les deux sexes et pour tout âge, des causes de mortalité ou de traumatismes en DALY pour la région sub-saharienne. Chaque cause est représentée par un carré ou rectangle coloré et distinct dont la surface est fonction du pourcentage de DALY de la cause de décès, par rapport à l'ensemble des causes. Par exemple, le paludisme représente 12% de la totalité des DALY, le VIH-sida 8%, les infections respiratoires basses (LRI) ainsi que les maladies diarrhéiques 7% respectivement.

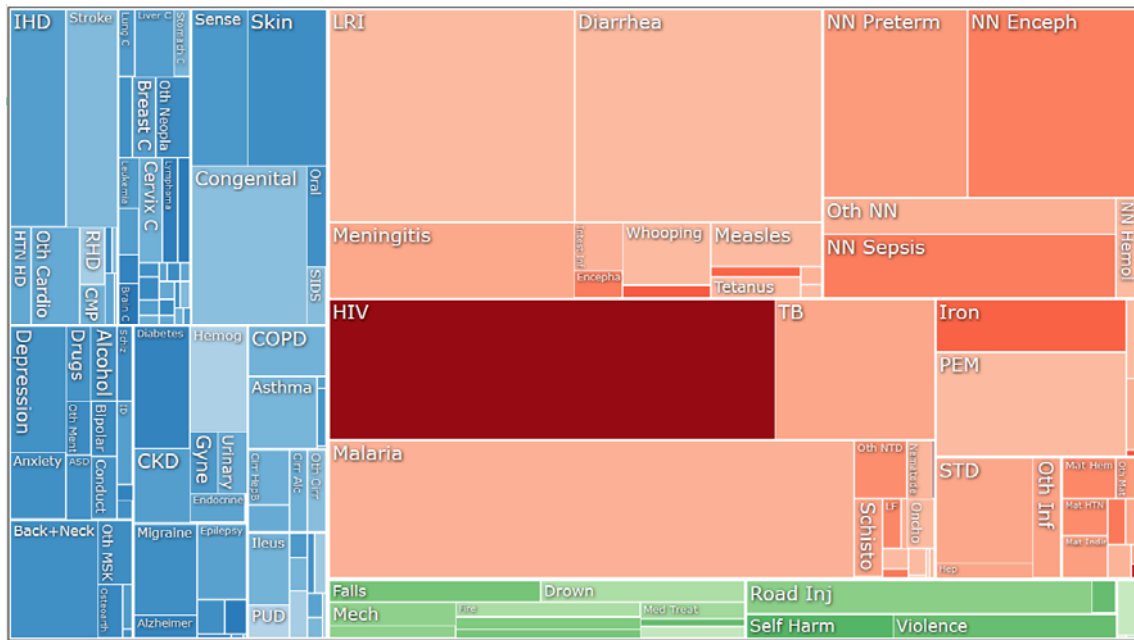


Figure 1 : Causes de décès et de traumatismes en Afrique Sub-Saharienne. **Source** : Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2017. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.

a. Le paludisme

Avec une incidence mondiale estimée à 212 millions en 2015 (incertitude : 148-304 millions), le paludisme est la principale cause de mortalité au monde. Quatre-vingt-quatorze pourcent des 6,8 millions de décès imputables à cette maladie entre 2001 et 2015 étaient observés dans la région Afrique de l’OMS ¹⁴.

Néanmoins, il est important de signaler qu’entre 2000 et 2015, l’incidence du paludisme clinique ainsi que le taux de mortalité dû à cette maladie ont respectivement baissé de 40 et 57% ^{15 16}. Ces progrès sont surtout le fait de la couverture des zones endémiques en traitements antipaludéens (combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d’artémisinine) et des programmes de prévention (utilisation des moustiquaires imprégnées d’insecticides ou pulvérisation intra domiciliaire d’insecticides) ^{17 18}. En outre, des recherches actives de vaccins antipaludéens restent d’actualité à ce jour ^{19 20}.

En 2015, l'OMS a publié sa stratégie mondiale 2016-2030 de lutte contre le paludisme qui vise à soutenir les pays dans leurs efforts pour accélérer le progrès vers l'éradication du paludisme. La stratégie a pour but de réduire au plan mondial, l'incidence du paludisme et la mortalité associée d'au moins 90 % par rapport à 2015, d'éliminer le paludisme dans au moins 35 pays où il y avait une transmission en 2015, et enfin d'empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts ²¹.

b. Le VIH-sida et la tuberculose

En 2016, 25,5 des 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH-sida (PVVIH) étaient localisées en ASS. Cela en fait la région la plus touchée au monde avec environ deux-tiers des nouvelles infections ²². La maladie continue d'être une priorité de santé publique pour l'ASS malgré des avancées considérables dans le développement des choix de prévention (dépistage et conseils, prophylaxies pré et post exposition) et l'extension de la gratuité du traitement antirétroviral à environ 53% de toutes les PVVIH en 2016 ²². Ces progrès permettraient d'éviter 21 millions de décès liés au sida et 28 millions d'infections nouvelles d'ici à 2030 ²³. Entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida en ASS a baissé de plus de 30 % ²².

La tuberculose reste la principale cause de décès chez les PVVIH, soit environ un décès sur trois liés au sida. Bien que les décès liés à la tuberculose chez les PVVIH aient diminué de 33 % entre 2005 et 2015, 57% des cas de tuberculose chez les PVVIH ne sont pas diagnostiqués ou traités. Cette situation a entraîné environ 390 000 décès liés à la tuberculose en 2015 ²².

Le prochain objectif fixé par le programme commun des Nations Unies sur le VIH-sida (ONUSIDA) à l'horizon 2020, appelé le « 90-90-90 », consiste à améliorer les différentes étapes de la « cascade de soins » : 90% des personnes porteuses du virus au courant de leur séropositivité, 90% des personnes diagnostiquées traitées et 90% des personnes traitées avec une charge virale indétectable. L'OMS collabore avec les pays afin de mettre en œuvre la stratégie

mondiale contre le VIH-sida d'ici à 2020. Celle-ci comporte les orientations stratégiques pour diriger les actions prioritaires à mener par les pays pour atteindre efficacement les cibles mondiales relatives à la pandémie ²⁴.

c. Transition épidémiologique et maladies chroniques non transmissibles

La baisse générale du taux des maladies infectieuses et transmissibles en ASS a eu pour conséquence une amélioration de l'espérance de vie. Par ailleurs, la croissance démographique et économique entraîne une extension des foyers urbains et une amélioration des conditions de vie, occasionnant ainsi de nouveaux comportements à risque (sédentarité, surconsommation d'alcool, tabagisme, obésité). Cette évolution du contexte socio-culturel, économique et sanitaire a été théorisée par Omran ²⁵ et dénommée *transition épidémiologique*. La transition épidémiologique est une période de baisse de la mortalité qui accompagne la transition démographique. Elle se caractérise par une amélioration de l'hygiène, de l'alimentation et de l'organisation des services de santé et d'une transformation des causes de décès : les maladies infectieuses disparaissant progressivement au profit des maladies chroniques et dégénératives, ainsi que des accidents ²⁶.

Les preuves de la transition démographique et épidémiologique en ASS ont été rapportées ^{26 27}. La résistance de certains agents infectieux aux médicaments actuels ²⁸ (plasmodium falciparum et antipaludéens, VIH et antirétroviraux), la persistance de certaines maladies tropicales négligées ²⁹ (helminthes transmis par le sol), ou la (re) émergence de nouvelles infections (chikungunya, zika) ^{30 31} se conjuguent à une augmentation du taux des maladies chroniques et non-transmissibles (diabète, cancers, maladies cardiovasculaires et maladies mentales) ^{32 33 34 35}. Ainsi, les cardiopathies ischémiques étaient par exemple classées comme huitième principale cause de mortalité en Afrique il y a quelques années ^{36 37}.

En outre, une méta-analyse rapporte une augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle de 55% en ASS entre 2001 et 2013 ³⁸. Cette prévalence plus élevée dans les zones

urbaines ³⁹. Les données relatives aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) montrent également une tendance croissante avoisinant grossièrement les prévalences observées dans les pays à haut revenus ⁴⁰. Dans une large étude épidémiologique incluant plusieurs pays, la proportion la plus élevée des AVC ischémiques revenait à l' ASS, soit 34% ⁴¹. D'autres données épidémiologiques rapportent une augmentation significative de la prévalence du diabète sucré en ASS : de 2,3% dans les années quatre-vingt à 4,6% en 1996 pour la Tanzanie ; et de 1,6% dans les années quatre-vingt-dix à 6,6% en 2003 pour les populations urbaines du Cameroun ⁴². Par ailleurs, il y a eu au fil du temps, une augmentation de l'incidence des cancers et des prévisions annoncent qu' 1 décès sur 5 dû aux maladies chroniques non transmissibles chez les adultes de plus de 45 ans en ASS sera imputable au cancer ^{43 44}.

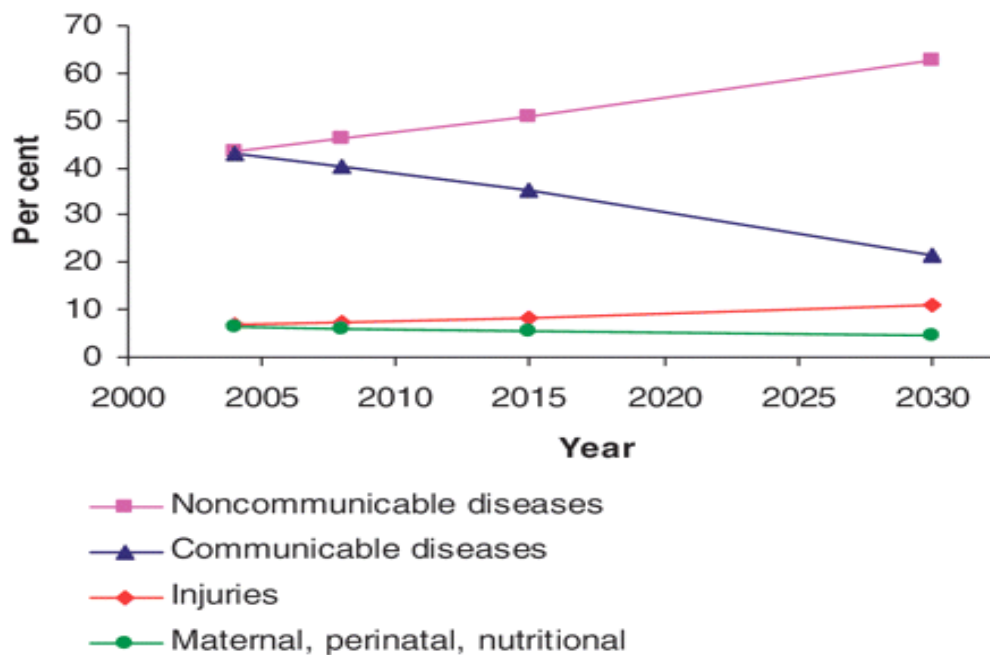


Figure 2 : Proportions estimées des taux spécifiques de mortalité standardisés sur l'âge en Afrique Sub-Saharienne. Estimations de mortalité standardisées sur la base de la population mondiale de référence par l'OMS ³⁴.

1.1.3. Recherche biomédicale et essais cliniques en Afrique Sub-Saharienne

a. Besoin d'essais contrôlés randomisés

L'ASS publie moins de 2% de la littérature biomédicale mondiale alors qu'elle concentre une grande part de la CMM^{1 45}. Dans le domaine de l'évaluation thérapeutique, les essais contrôlés randomisés (ECR) sont la référence grâce à leur méthodologie de minimisation des biais⁴⁶. Ils occupent avec les revues systématiques, le sommet de la pyramide de la médecine fondée sur les preuves ou « Evidence-based Medicine » (EBM) (Figure 3)^{47 48}. Par conséquent, compte tenu de l'importante charge de morbidité en ASS, il est primordial de réaliser des ECR pour permettre l'adoption de politiques de santé efficaces visant à réduire la morbi-mortalité dans cette région. En pratique, les professionnels doivent disposer d'interventions de santé efficaces et/ou efficaces basées sur des preuves scientifiques solides pour améliorer la santé des populations.

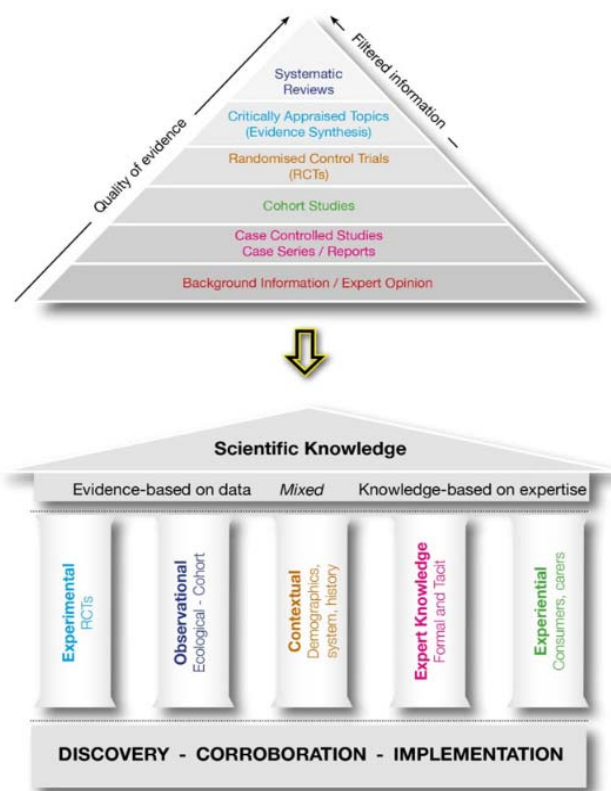


Figure 3 : Catégorisation de la connaissance scientifique fondée sur les preuves⁴⁹.

La réalisation adéquate des ECR permet de générer des données probantes sur les interventions préventives et thérapeutiques à implémenter⁵⁰. Toutefois, pour une applicabilité optimale des résultats dans la pratique clinique courante, les ECR doivent prendre en compte les particularités du contexte local dès leur planification^{51 52 53}. L'efficacité de la prise en charge médicale des populations d'ASS ne peut uniquement s'appuyer sur l'application des connaissances validées ailleurs. En effet, les résultats des ECR conduits dans les pays à haut revenu ne peuvent facilement être transposés à l'ASS pour diverses raisons : l'histoire naturelle de certaines maladies n'est pas exactement la même et les populations peuvent différer en termes de tolérance aux médicaments (comorbidités et adhérence aux traitements) ; facteur important pour le choix du schéma thérapeutique. De plus, le contexte de soins n'est pas le même en termes d'organisation (accès), de moyens (structures et équipements), mais également au regard des conditions professionnelles et de l'environnement familial. En conséquence, pour valider des interventions de santé efficaces, les maladies, les traitements et leur applicabilité doivent être étudiés dans le contexte où les populations ont besoin d'être aidé^{54 55}.

b. Structuration et capacités de recherche

L'organisation de la recherche biomédicale en ASS s'appuie traditionnellement sur les réseaux d'institutions autrefois mises en place par les puissances coloniales. Il s'agit par exemple, dans les pays francophones comme le Sénégal et le Cameroun, des instituts Pasteur ou de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) anciennement l'Office de la Recherche Scientifique et Technologique d'Outre-Mer (ORSTOM). Dans les pays anglophones comme l'Afrique du Sud et la Gambie, le Medical Research Council (MRC) est un exemple représentatif de ce type d'institutions⁵⁶. Le développement de la recherche en ASS s'inscrit donc en partie dans la continuité de ces structures.

En outre, force est de constater que les gouvernements des pays d'ASS ont peu investi dans la recherche biomédicale et l'innovation thérapeutique en particulier ; et que les institutions de

recherche locales disposent de capacités limitées à conduire des recherches ⁵⁷. De nos jours par exemple, le développement des essais cliniques en ASS se structure essentiellement avec le soutien d'organismes partenaires financés principalement par les pays à haut revenu ⁵⁸. C'est le cas de l'OMS, de la Commission Européenne, de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS), des National Institutes of Health (NIH) ou d'organisations non gouvernementales (ONG) comme la fondation *Bill and Melinda Gates* ou du *Wellcome Trust*.

Le Partenariat entre les Pays Européens et les Pays en Développement pour les Essais Cliniques (EDCTP) est un exemple de collaboration actuelle entre l'ASS et l'Europe. Formé en 2003, l'EDTCP vise à accélérer le développement de médicaments nouveaux ou améliorés, de vaccins, de microbicides et des méthodes de diagnostic du VIH-sida, de la tuberculose, du paludisme ou d'autres maladies infectieuses liées à la pauvreté en ASS par le biais d'essais cliniques ⁵⁹. Outre développer des interventions de santé, l'EDCTP entend renforcer les capacités de recherche des pays accueillant les projets de recherche et promeut la coopération « Nord-Sud » et « Sud-Sud » au travers du réseautage ^{60 61 62}. Un autre exemple de collaboration réussie est celui de l'alliance Africaine des centres d'essais cliniques sur le paludisme (MCTA). Lancée en 2006 avec le soutien de la Fondation *Bill and Melinda Gates*, la MCTA a facilité le développement rapide d'un réseau de centres ayant la capacité de réaliser des essais cliniques conformes aux bonnes pratiques cliniques (BPC). Elle a soutenu les centres investigateurs dans le but d'en faire des structures autonomes de recherche capables de guider les politiques locales de santé ⁶³.



Figure 4 : Carte de l’Afrique montrant la distribution régionale et la composition nationale des quatre Réseaux Régionaux d’Excellence financés par le partenariat Europe-pays en développement pour la conduite des essais cliniques (EDCTP) ⁶⁴.

S’agissant de l’industrie pharmaceutique, son implication et son intérêt en ASS restent limités ⁶⁵. Les grandes firmes pharmaceutiques y conduisent peu d’essais cliniques, possiblement à cause du manque de structures opérationnelles capables d’accueillir des essais d’envergure internationale, mais également du fait des retours sur investissement peu profitables ⁶⁶. De plus, des problèmes éthiques graves ont entaché la réputation de ce secteur par le passé. Il s’agit par exemple de l’enrôlement, sans consentement éclairé préalable de leurs tuteurs, d’enfants dans un essai clinique par le groupe *Pfizer* en 1996 au Nigeria ayant occasionné un décès ^{67 68}.

c. Difficultés

La réalisation des essais cliniques en ASS se heurte au contexte socio-culturel (analphabétisme, traditions et croyances) et économique (accès limité aux services et pauvreté) des pays hôtes ^{69 51} ⁷⁰. Ce contexte peut constituer une barrière à la mise en œuvre des standards de la méthodologie des essais cliniques.

En outre, les défis au développement des essais cliniques en ASS incluent d'une part des difficultés organisationnelles liées à la planification telles que la faisabilité des projets en termes de budget, des échéances raisonnables, la compréhension des méthodes, l'adaptation au contexte local ou l'implication du personnel local ⁷¹. D'autre part, il existe des difficultés structurelles couvrant des questions liées aux conditions de travail, aux perspectives de carrière et au management de la recherche ⁷¹.

Dans ce contexte spécifique, l'examen de l'éthique de la recherche en ASS peut s'avérer difficile dans la mesure où elle doit statuer sur la capacité locale à réaliser ladite recherche, le caractère adéquat du consentement éclairé des participants, l'implication et le bénéfice pour la communauté ou encore à l'accès au terme de la recherche à l'intervention évaluée ^{72 73}.

De plus, la recherche biomédicale et les essais cliniques réalisés en ASS manquent de visibilité à cause des difficultés de dissémination (protocoles et articles) ⁷⁴. Le registre panafricain des essais cliniques (PACTR) est une des initiatives visant à remédier au problème de la traçabilité des essais cliniques réalisés en ASS ⁷⁵. Au-delà de la capacité limitée à conduire des recherches souvent liée au manque de financement ou d'expertise, les difficultés à publier la recherche sont dans certains pays d'ASS une conséquence directe de la barrière que représente la langue anglaise ⁷⁶. En outre, les inégalités mondiales d'accès à l'information sanitaire constituent un important problème éthique qui aggrave les inégalités de santé ^{77 78}. Bien que les bases de données majeures de la littérature biomédicale (Medline, EMBASE etc.) offrent une riche information sur les pays en

développement en général, les publications africaines sont insuffisamment représentées ⁷⁹. Pour réduire les difficultés d'accès à l'information biomédicale produite en ASS, le bureau régional de l'OMS a développé conjointement avec l'association des bibliothèques africaines pour l'information sanitaire, une base de donnée appelée « Index Medicus Africain » (IMA) ⁸⁰. Les principaux objectifs de l'IMA sont d'améliorer l'accès aux ressources relatives à la santé en ASS, et d'assurer une plus grande visibilité de la recherche biomédicale réalisée dans cette région notamment aux travers des textes intégraux d'articles de journaux locaux ^{79 80}.

1.2. Problématique du gâchis de la recherche

En 1994, le Prof. Altman revendiquait la nécessité de faire moins de recherche, mais en revanche une recherche de meilleure qualité, réalisée pour de bonnes raisons. Cette assertion faisait suite à son constat de la qualité médiocre de la recherche biomédicale (essais thérapeutiques compris) à l'échelle mondiale ⁸¹.

En 2009, Ian Chalmers et Paul Glasziou estimaient que 85% de l'investissement dans la recherche était « gaspillé » durant le processus allant de la production à la dissémination. Ce gâchis de la recherche représenterait 200 milliards de dollars américains en 2010 ⁸² et concernerait tous les niveaux du processus à savoir : 1) les questions posées par les chercheurs, 2) les méthodes de conduite et d'analyse de la recherche, 3) les procédures de régulation et de management, 4) l'inaccessibilité des rapports (protocoles et articles), 5) le caractère incomplet et inutilisable des rapports de recherche ⁸³.

Une série du *Lancet* publiée en 2014 a exploré ces différents niveaux du « gâchis de la recherche » et a proposé des recommandations (Annexe 1) adressées aux financeurs, aux régulateurs, aux journaux, aux institutions académiques et aux chercheurs, afin d'accroître la valeur de la recherche ^{84 85 86 87 88}. Ces recommandations ont ensuite été évaluées pour déterminer leur impact auprès des

destinataires et pour répertorier les initiatives entreprises pour remédier au gâchis de la recherche

89.

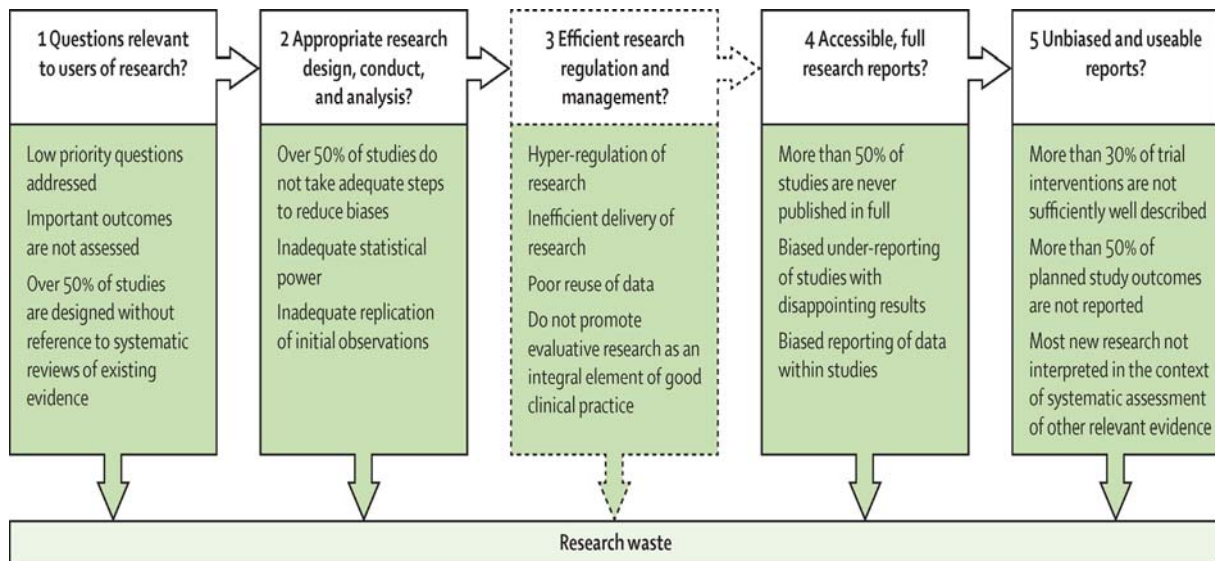


Figure 5 : Niveaux du processus de recherche pouvant conduire au gâchis de la recherche ⁸⁹.

1.2.1. Financement et questions prioritaires de recherche

La question du « gâchis de la recherche » peut être considérée au moment de la détermination des priorités de recherche. En effet, toute catégorie de recherche n'a pas les mêmes effets médicaux, sociaux et économiques ^{90 91}. Les décisions de financement de la recherche varient souvent en fonction des priorités fixées par les chercheurs ou des appels à projets des financeurs sur les questions qu'ils jugent importantes ^{92 93}. Les décisions à propos de quelle recherche entreprendre peuvent être soutenues par la charge de morbi-mortalité ⁹⁴.

De nos jours, la priorisation des recherches à financer prend de plus en plus compte de « l'expertise » des patients ou des utilisateurs la recherche. En effet, si les chercheurs ne satisfont pas les besoins des usagers de la recherche, les preuves d'efficacité des interventions de santé auront moins d'impact sur la santé publique ^{84 95}. Ce changement de paradigme dans la

priorisation des questions de recherche est une conséquence de la constante frustration ressentie par les patients et les cliniciens à propos du décalage entre les incertitudes qu'ils voudraient voir résolues par la recherche et les questions que les chercheurs décident d'investiguer. D'autres considérations du financement de la recherche prennent compte des aspects liés au travail à forte dimension collaborative avec échange de compétences ⁹⁶.

Par ailleurs, les recommandations sur le gâchis évitable de la recherche lors de la fixation des priorités mettent un accent crucial sur la réalisation des revues systématiques qui sont essentielles pour savoir ce qui existe déjà et pour ensuite décider quelle nouvelle recherche entreprendre ⁸⁴. Les revues systématiques permettent ainsi d'identifier la recherche à reproduire, d'éviter une duplication inutile, et d'aboutir à une recherche qui répond aux insuffisances de travaux précédents ⁹⁷. Dans une étude méta-épidémiologique de 1523 ECR évaluant les citations d'ECR antérieurs sur les mêmes interventions, moins de 25% d'études correspondantes étaient cités ⁹⁸.

1.2.2. Améliorations dans la planification, les méthodes et l'analyse de la recherche

Les défauts dans la planification, la conduite et l'analyse de la recherche peuvent produire des résultats biaisés et occasionner un gâchis des ressources ⁸⁵. Les problèmes dans la planification ou la méthodologie des études vont au-delà de simples considérations statistiques liées à la formation du personnel et sont aggravés par la faible reproductibilité de la recherche réalisée ⁹⁹. En effet, plus de reconnaissance devrait être accordée aux chercheurs qui œuvrent pour la reproductibilité et la validité de la recherche, et non seulement pour de nouvelles découvertes ^{100 101}.

Par exemple, concernant les aspects méthodologiques liés aux ECR, des méthodes inadéquates (à haut risque de biais) conduisent à une exagération de l'effet traitement estimé, surtout lorsque le critère de jugement est subjectif ¹⁰². L'estimation de l'effet traitement était exagéré de 11%, 7% et 13% dans les ECR avec une méthode inadéquate respectivement pour la génération de la liste

de randomisation, l'assignation secrète et « l'aveugle » (absence) ¹⁰². Des études méta-épidémiologiques ont également montré que l'évaluation des critères de jugement par des évaluateurs qui n'étaient pas en aveugle du critère d'intérêt favorisait une exagération de l'effet traitement de 36 à 68% selon la nature du critère ^{103 104}. En outre, dans une revue systématique d'ECR rapportant des informations sur les méthodes de gestion des données manquantes, 33% des résultats d'essais n'étaient plus significatifs sous l'hypothèse considérée comme la plus plausible selon laquelle l'incidence des événements chez les participants perdus de vue était plus élevée dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle ¹⁰⁵.

Il y a donc une impérieuse nécessité d'adopter des méthodes adéquates lors de la conduite des ECR afin de minimiser les biais et de générer des résultats fiables pour la pratique clinique ¹⁰⁶.

La collaboration Cochrane a introduit en 2008, un outil d'évaluation du risque de biais pour les ECR (Annexe 2) ¹⁰⁷. Cet outil passe en revue la méthode de génération de randomisation et d'assignation secrète, « l'aveugle » (participants, personnel, évaluateurs du critère d'intérêt), la prise en compte des écarts au protocole ou la présentation sélective des résultats pour des critères de jugement donnés ¹⁰⁸. Évaluer le risque de biais avec l'outil de la Cochrane revient à formuler, pour chaque aspect méthodologique, un jugement critique argumenté d'un risque de biais élevé, faible ou pas clair (« unclear ») en l'absence de détails suffisants. Un jugement final basé sur les réponses des évaluations individuelles de chaque domaine peut être formulé. Les évaluations ou les jugements sont possibles à partir de ce qui est rapporté dans l'article original de l'ECR, complété le cas échéant par le protocole de l'étude, ou après avoir contacté les investigateurs ¹⁰⁸.

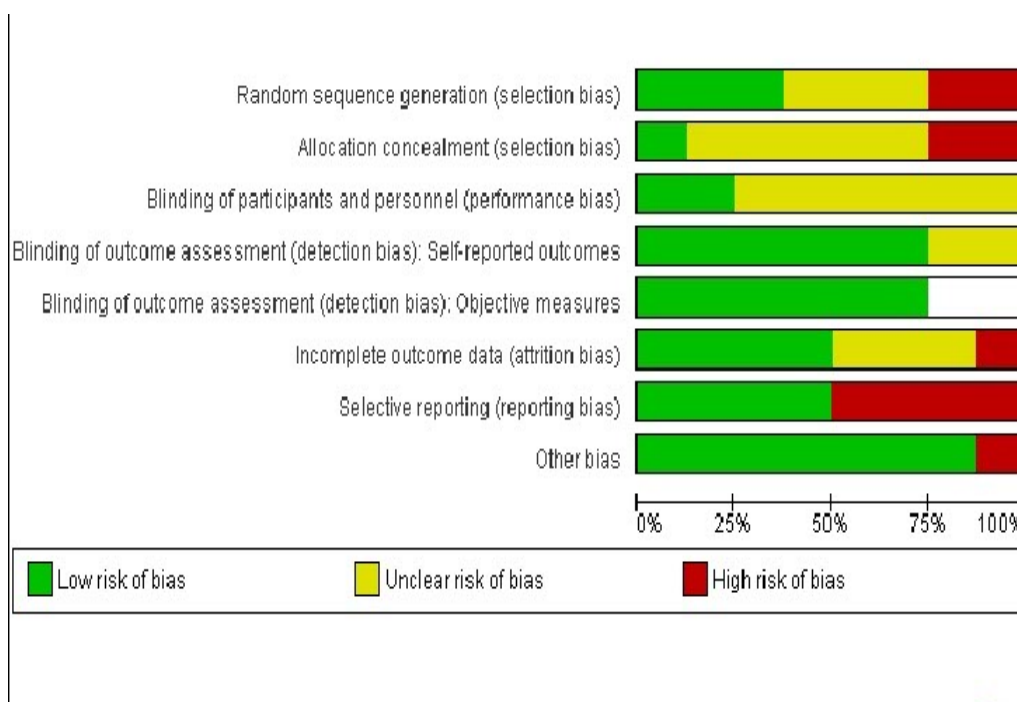


Figure 6 : Exemple d'évaluation du risque de biais des essais contrôlés randomisés inclus dans une revue systématique Cochrane ¹⁰⁹.

Dans un échantillon de 142 ECR inclus dans des méta-analyses Cochrane et confirmés à haut risque de biais pour au moins un domaine méthodologique, les problèmes méthodologiques identifiés étaient évitables dans 71 essais (50%) en appliquant des ajustements simples avec un coût mineur. Les domaines à haut risque de biais pouvaient ainsi être changés en domaines à faible risque de biais dans 17 essais, soit 12% de gâchis évitable ¹¹⁰.

En général, l'utilisation des méthodes inadéquates (uniquement à haut risque de biais) a baissé au cours du temps : de 14,8 à 4,6% pour la méthode de randomisation et de 32,7 à 11,6% pour l'assignation secrète, en considérant les périodes de 1986-1990 et 2011-2014 respectivement ¹¹¹.

1.2.3. Inefficacité de la régulation et du management de la recherche

La régulation et la gouvernance de la recherche et des essais cliniques en particulier impliquent des mesures et procédures supposées être justifiées dans l'intérêt des patients ou du public. Toutefois, la gestion inefficace des procédures peut parfois conduire à un faible enrôlement des participants dans des études même bien conçues et censées répondre à des questions pertinentes. La complexité de l'obtention des approbations par les comités d'éthique est parfois contraignante et disproportionnée par rapport aux potentiels risques encourus par les participants ^{112 113}. L'examen réglementaire des protocoles de recherche est souvent lourd et lent, entraînant des retards additifs en particulier lorsque le projet nécessite l'approbation de différents régulateurs (cas des essais cliniques internationaux) à réglementations possiblement contradictoires ; dupliquant ainsi des efforts parfois inutiles. Cette inefficacité peut être préjudiciable dans les situations de réponses épidémiques urgentes ¹¹⁴.

Les comités d'éthique devraient exiger des chercheurs de nouveaux projets de recherche prenant en compte les leçons et limites de précédentes recherches sur le même sujet, ainsi que l'enregistrement systématique des protocoles de recherche.

Il est donc important pour les régulateurs de la recherche de travailler en étroite collaboration avec les chercheurs, patients et professionnels de santé pour harmoniser les lois et procédures qui gouvernent la faisabilité de la recherche, et de s'assurer qu'elles sont proportionnelles aux risques plausibles associées au type de recherche entrepris ⁸⁶. Enfin, les gestionnaires des systèmes de santé peuvent aider à améliorer l'efficacité de la recherche en promouvant l'implémentation des résultats dans la pratique clinique courante ¹¹⁵.

1.2.4. Accès intégral à l'information de la recherche

Les méthodes et résultats de la recherche doivent être documentés à travers des protocoles enregistrés, des rapports complets d'études détaillant toutes les analyses, les publications transparentes dans des journaux scientifiques ainsi que des bases de données individuelles des participants à la recherche. Malheureusement, tous ces documents ne sont pas toujours accessibles ¹¹⁶. Les bénéfices d'une intervention de santé ne peuvent être réalisés que lorsque les méthodes et les résultats sont entièrement disséminés ⁸⁷. Toutefois, malgré les avancées considérables dans la dissémination des informations liées aux études cliniques, la moitié d'entre-elles demeure non publiée et peu de protocoles ou de données individuelles sont partagés ou demeurent accessibles ^{117 118}.

Le biais lié à la communication sélective des résultats (reporting bias) est une cause importante du gâchis évitable de la recherche. Il concerne des études entières (publication bias) ¹¹⁹ ou des critères de jugement spécifiques aux études (selective outcome reporting) ¹²⁰. Il a par exemple été démontré que les essais cliniques ayant des résultats positifs ou significatifs avaient 3 fois plus de chance d'être publiés que ceux ayant des résultats négatifs ou nuls ¹²¹. Cette probabilité supérieure de publication était associée à un financement externe ainsi qu'à une collecte de données sur de sites multiples ¹²². De plus, ces essais étaient publiés plus tôt ; en moyenne 4-5 ans après la fin de l'étude, contre 5-8 ans pour les essais avec des résultats négatives ou nuls ^{123 124 125}. Par ailleurs, dans une cohorte de revues systématiques, 76% d'ECR avaient rapporté l'événement indésirable principal de manière inadéquate, et 47% ne l'avaient pas du tout rapporté ¹²⁶. Une autre revue systématique de 20 ECR comparant les publications d'articles à leurs protocoles enregistrés avait trouvé que 40 à 62% des essais inclus avaient au moins un critère de jugement principal de changé, d'introduit, ou d'omis ¹²⁷. En outre, une récente étude a montré que les essais cliniques enregistrés prospectivement avait 4 fois plus de chance d'être publiés et 5 fois plus de chance de

rapporter le même critère de jugement principal dans la publication que les essais non enregistrés

128.

Un autre obstacle à l'accessibilité aux informations de la recherche est la langue. En effet la plupart des journaux biomédicaux indexés dans les bases de données internationales sont d'expression Anglaise. Une étude a par exemple montré que moins de 6% des 2500 journaux de langue Chinoise étaient indexés dans PubMed ¹²⁹. Il en est de même de la faible visibilité des journaux de recherche biomédicale d'ASS ^{79 80}.

Il est par conséquent urgent de promouvoir la transparence des informations liés à la recherche pour l'intégrité et la reproductibilité de la science ^{130 131}. La disponibilité de l'information complète sur les méthodes et les résultats d'une étude permet l'analyse critique, son interprétation, la transposition des résultats et une réplique convenable. La littérature biomédicale représente un sous-ensemble incomplet et biaisé des résultats de la recherche mondiale. Cette situation peut conduire à l'utilisation d'interventions de santé inefficaces ou nuisibles, et par extension au gâchis de ressources dans un contexte où ces dernières deviennent ou sont déjà contraintes ⁸².

1.2.5. Importance d'une description complète et utilisable des interventions de santé dans les articles publiés

Un article de recherche devrait apporter des réponses aux questions suivantes : 1) quelle question a été abordée, 2) qu'est-ce qui a été fait (les supports matériels et les méthodes), 3) qu'est-ce qui a été montré, et 4) quelle est la signification des résultats comparativement aux autres recherches sur le sujet ¹³². Toutefois, nombre d'articles publiés n'atteignent pas ces objectifs. Les déficits ainsi observés rendent hasardeux l'interprétation des études ainsi que leur réplique ; éléments essentiel au progrès scientifique ^{133 134}. Ian Chalmers et Paul Glasziou rapportaient qu'au moins 50% d'articles d'ECR étaient incomplètement décrits au point d'être inutilisables en pratique,

contribuant ainsi au « gâchis de la recherche »⁸². Dans ces articles, les interventions évaluées étaient mieux rapportées pour le groupe contrôle que pour le groupe expérimental dans 58% des cas¹³⁵. La description incomplète des interventions concerne le plus souvent les interventions non-pharmacologiques. Par exemple, dans une revue de 137 interventions non-pharmacologiques évaluées dans les ECR publiés en 2009 dans six journaux généralistes de premier plan, seulement 36% étaient décrites de manière complète. Le bon « reporting » de ces interventions atteignait 59% après l'obtention d'informations essentielles manquantes auprès des auteurs correspondants¹³⁶.

Le « reporting » incomplet des interventions, c'est-à-dire leur description de manière ambiguë ou non transparente, peut entraver l'implémentation des résultats dans la pratique clinique courante^{99 137}. Il empêche en outre aux lecteurs d'évaluer si les méthodes employées sont fiables ou crédibles. Par exemple, dans une étude méta-épidémiologique de 20920 ECR inclus dans 2001 revues Cochrane et publiés dans 3136 journaux, la proportion d'essais avec un risque de biais peu clair (détails insuffisants pour juger) était respectivement de 48,7% et 57,5% pour les méthodes de randomisation et d'assignation secrète. Cette proportion Elle était de 30,6% et 24,7% respectivement pour les méthodes d'aveugle et la gestion des données manquantes¹¹¹.

Les recommandations CONSORT (Annexe 3) ont été élaborées pour améliorer la qualité du « reporting » des ECR¹³⁸. Toutefois, malgré quelques améliorations constatées¹³⁹, l'adhérence à ces recommandations n'est pas totale. Avec un focus particulier sur le « reporting » des interventions, l'outil TIDieR (Template for intervention description and replication) (Annexe 4), guide les auteurs sur les éléments à rapporter dans une publication¹⁴⁰.

Les actions pour améliorer le « reporting » de la recherche pourraient intervenir avant la soumission des articles, pendant le processus de révision de la publication ou même après^{141 142}
¹⁴³. Plusieurs initiatives soutiennent le bon « reporting » de la recherche. Il s'agit en particulier du

réseau EQUATOR qui répertorie toutes les recommandations pour les différents types d'études, ou de spécialités ^{137 144}. D'autres initiatives pour la transparence et l'intégrité de la recherche incluent les registres d'essais cliniques ^{145 75} et d'autres consortiums internationaux ^{146 147}.

2. Objectifs de la thèse

La charge de morbidité de l' Afrique Sub-Saharienne (ASS) est traditionnellement caractérisée par une forte prévalence des infections transmissibles et autres infections tropicales négligées ^{1 148}. De plus, l'augmentation du taux des maladies chroniques et non transmissibles qui accompagne la transition épidémiologique représente désormais un nouvel enjeu de santé publique pour cette région ³⁴.

Les systèmes de santé de la plupart des pays d'ASS accusent un retard important au plan des connaissances et des avancées technologiques ^{149 150}. Les essais contrôlés randomisés (ECR) sont nécessaires dans ce contexte de ressources limitées pour tester des interventions efficaces visant à améliorer la santé des populations ^{151 152}. Toutefois, les ECR conduits en ASS doivent être planifiés de manière adéquate, c'est-à-dire prendre en compte des problématiques et spécificités locales pour une applicabilité optimale ¹⁵³. De plus, les méthodes utilisées doivent systématiquement éviter tout risque de biais et les interventions évaluées complètement rapportées. Ces précautions favorisent la transposition des résultats de la recherche en pratique clinique courante et permettent d'éviter le « gâchis de la recherche » ^{82 89}. Nous nous sommes intéressés aux ECR car cette méthodologie de recherche est la référence de l'évaluation thérapeutique ¹⁵⁴.

Les objectifs de ce travail de thèse étaient, dans un premier temps, de décrire certaines caractéristiques des ECR conduits en ASS, publiés et référencés dans des bases de données internationalement reconnues. Nous nous sommes particulièrement focalisés sur les sources de financements utilisés, l'affiliation institutionnelle des auteurs correspondants ainsi que la pertinence des questions de recherche abordées au regard de la charge de morbidité en ASS.

Dans un second temps, notre objectif était d'évaluer la qualité méthodologique des ECR conduits en ASS, notamment en termes de risque de biais des méthodes utilisées. Nous avons également évalué la description ou qualité du « reporting » des interventions dans les articles publiés.

3. Caractéristiques des essais contrôlés randomisés conduits en Afrique Sub- Saharienne : implication des acteurs et prise en compte de la charge de morbidité

3.1. Justification de l'étude

L'ECR est considéré comme la méthode de référence de l'évaluation thérapeutique ¹⁵⁵. Toutefois, à cause des particularités socio-culturelles (par exemple l'organisation du système de santé et de recherche, l'accès difficile aux traitements, l'existence de comorbidités, les problèmes d'adhérence aux traitements), les résultats de l'évaluation des interventions de santé dans les pays à haut revenu ne sont pas facilement transposables à l'ASS ¹⁵³. En conséquence, il est important de procéder à une planification adéquate des ECR en ASS, c'est-à-dire répondant aux problématiques de santé affectant les populations locales.

3.2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques des ECR conduits en ASS. Nous avons porté un intérêt particulier aux sources de financement de ces essais et à l'affiliation institutionnelle de leurs auteurs correspondants. L'objectif secondaire était de déterminer à quel point les questions de recherche de ces ECR étaient en phase avec la charge de morbidité de l'ASS.

3.3. Méthodes

A partir de trois grandes bases de données de la littérature biomédicale (PubMed, l'Index Medicus Africain (IMA) et la librairie Cochrane), nous avons réalisé une revue systématique permettant d'identifier tous les ECR conduits en ASS et publiés sur une période de 14 mois (Janvier 2014-Mars 2015). Nous avons utilisé la stratégie de recherche hautement sensible de la collaboration Cochrane pour identifier les ECR ¹⁵⁶. Nous avons également appliqué un filtre géographique développé par le centre Cochrane Sud-Africain pour cibler les pays d'ASS. Les études éligibles devaient avoir au moins un site de recrutement des participants situé en ASS. Nous avons exclu les études non randomisées ou quasi randomisées, les études pilotes ou de faisabilité, les études

observationnelles et celles combinant les données de deux ou plusieurs études. Les protocoles d'études, les résumés de congrès, les lettres aux éditeurs, les commentaires ainsi que les livres étaient également exclus.

A l'aide d'une grille standardisée d'extraction des données, nous avons recueilli les informations d'intérêt de manière indépendante (2 évaluateurs différents). Tout désaccord était résolu au moyen d'un consensus faisant intervenir, si nécessaire, un tiers évaluateur. Nous avons recueilli les informations suivantes :

- Les caractéristiques générales : le type de journal (général ou spécialisé), la nature de l'intervention de santé évaluée (médicament ou traitement non pharmacologique), le plan expérimental (type d'essai), le nombre de sujets inclus, l'objet de l'étude (évaluation de l'efficacité ou de l'innocuité de l'intervention) ;
- La source de financement ainsi que le pays d'affiliation de l'auteur correspondant ;
- La charge de morbidité en DALY selon la classification mondiale de 2013. En novembre 2015, nous avons téléchargé via le site internet de l'Institute for Health Metrics and Evaluation (<http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>), la charge de morbidité de la maladie (tout sexe et tout âge) pour l'ASS et pour les pays à haut revenu.

L'analyse des données était descriptive. Nous avons utilisé le logiciel SAS 9.3 pour Windows. En outre, nous avons cartographié les pays d'ASS dans lesquels les ECR retrouvés étaient conduits avec l'origine des sources de financement et le pays d'affiliation des auteurs correspondants.

3.4. Résultats

Nous avons inclus au total 121 ECR. Plus de la moitié était publiée dans des journaux spécialisés. Quatre-vingt-dix pourcents (n=109/121) des essais étaient exclusivement conduits en ASS. L'Afrique du Sud comptabilisait à elle seule 20 ECR, suivie du Nigéria (12) et de la Tanzanie (10). Nous avons relevé 5 ECR collaboratifs entre deux ou plusieurs pays d'ASS. Parmi les 12 ECR réalisées en collaboration avec les pays à haut revenu, 10 avaient des sites d'inclusion situés en Afrique du Sud.

Pour les ECR exclusivement conduits en ASS, les auteurs correspondants étaient affiliés aux institutions de recherche des pays à haut revenu dans près de 50% des cas (contre 40% en ASS). Parmi ces essais, 70% (n=77/109) avaient un financement non industriel (à but non lucratif) provenant dans 81% des cas (n=63/77) d'organismes des pays à haut revenu.

Globalement, les ECR conduits en ASS se focalisent sur les maladies à forte morbi-mortalité en ASS. En effet, 46% des études portaient sur les 5 maladies ou états de santé les plus graves dans cette région : paludisme (25 ECR), VIH-sida (24), maladies diarrhéiques (3), maladies respiratoires inférieures (2), complications liées à la prématurité (2) (http://www.clinicalepidemio.fr/GBD_SSA/). Seulement 4 ECR concernaient les maladies considérées comme spécialement importantes pour les pays à haut revenu.

Nous avons toutefois noté que les maladies chroniques et non transmissibles en forte augmentation en ASS ne font pas l'objet de nombreuses études. Il a été dénombré 6 études sur le cancer, 2 sur le diabète et 2 sur les maladies cardiovasculaires.

3.5. Discussion et limites

Cette étude montre que le financement et la conduite des ECR conduits en ASS est l'apanage des pays à haut revenu. Néanmoins, la recherche menée se focalise sur les maladies à forte morbidité dans cette région.

Les raisons et conséquences du nombre élevé de chercheurs des pays à haut revenu dans les ECR conduits en ASS incluent notamment la délocalisation de certains chercheurs Africains dans les institutions des pays à haut revenu, la pression de publier (publish or perish)¹⁵⁷ ainsi que les difficultés liées à l'obtention de financements locaux.

Les pays à haut revenu sont très impliqués dans le contrôle des maladies graves en ASS^{158 58}. Toutefois, une trop grande implication de ces pays peut entraver l'autonomie de l'ASS en termes de capacité de recherche¹⁵⁹.

Par ailleurs, la transition épidémiologique alarme sur le fait que la planification des ECR doit évoluer et que les efforts de recherche devraient progressivement s'orienter vers le contrôle des maladies chroniques et non transmissibles qui représentent les défis futurs de santé publiques en ASS^{34 160 161}.

Cette étude a plusieurs limites. Nous avons considéré le nombre d'ECR publiés comme mesure principale de l'activité de recherche clinique. Il est en effet possible que de nombreuses autres activités de recherche non publiées soient réalisées en ASS par des institutions locales. De plus, bien que l'ECR soit la référence de l'évaluation thérapeutique, d'autres types de recherche peuvent être utiles et pertinents pour évaluer les interventions de santé en ASS¹⁶². Dans ce cas, le nombre relativement faible d'ECR inclus dans cette étude est une limite non négligeable.

3.6. Article

Published randomized trials performed in Sub-Saharan Africa focus on high-burden diseases but are frequently funded and led by high-income countries

Lee Aymar Ndounga Diakou^{a,b,c,*}, Francine Ntoumi^{a,d,e}, Philippe Ravaut^{b,c,f},
Isabelle Boutron^{b,c,f}

^aFondation Congolaise pour la Recherche Médicale (FCRM), Faculté des sciences de la santé, BP 2672, Brazzaville, République du Congo

^bINSERM, UMR 1153 Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), METHODS Team, Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame, Paris 75004, France

^cParis Descartes University, Faculty of Medicine, 15 rue de l'école de Médecine, Paris 75006, France

^dMariem Ngouabi University, Faculty of Sciences and Techniques, P.O Box 69, Brazzaville, Republic of Congo

^eInstitute for Tropical Medicine, University of Tübingen, Wilhelmstrasse 27, Tübingen 72074, Germany

^fCentre d'Épidémiologie Clinique, Hôpital Hôtel Dieu, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 1 place du Parvis Notre-Dame, Paris 75004, France

Accepted 26 October 2016; Published online 16 November 2016

Abstract

Background and Objective: In light of funding constraints in Sub-Saharan Africa (SSA), the value of research performed there must be increased. The objective of this study was to describe the epidemiology of published randomized controlled trials (RCTs) performed in SSA.

Methods: We searched PubMed, the Cochrane library, and African Index Medicus to identify reports of all RCTs performed in SSA and published between January 1, 2014 and March 31, 2015. We systematically recorded the country of the affiliation of the corresponding author and the funding source. The overall burden of disease was assessed by 2013 disability-adjusted life years (both sexes, all ages) in percentages for two locations: SSA and high-income countries (HICs).

Results: Only 12 of 121 RCTs were conducted in both Sub-Saharan Africa and another region, with 109 of 121 RCTs (90%) having trial centers exclusively located in SSA. The corresponding author's only affiliation was in SSA for 44/109 trials (40%) and was institutions in HICs for almost half of the trials. The funding source was nonprofit for 77/109 trials (70%) and was from HICs for 81% ($n = 63/77$). Overall, most RCTs targeted diseases with a high burden in SSA; 46% of the trials targeted the five diseases with the highest burden in SSA, mainly malaria ($n = 25$), HIV/AIDS ($n = 24$), lower respiratory tract infection ($n = 2$), diarrheal diseases ($n = 3$), and preterm birth complications ($n = 2$). Nevertheless, among the 25 diseases or health-related conditions with the highest burden in SSA, 9 (36%) were not assessed in any RCT.

Conclusions: Published RCTs performed in SSA were mainly funded and led by HIC institutions, although investigations concerned diseases highly prevalent in SSA. © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Sub-Saharan Africa; Global burden of disease; Epidemiology; Randomized controlled trials; Research implementation; International collaboration; Low- and middle-income countries; High-income countries

Funding: L.A.N.D. was supported by a Tropical Disease Research/WHO grant (Tims ID: B40091).

* Corresponding author. Centre de Recherche, Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS-UMR1153), INSERM/Université Paris Descartes, Centre d'épidémiologie clinique, Hôpital Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris, France. Tel.: 0033 1 42 34 89 87; fax: 00 33 1 42 34 8790.

E-mail address: leeaymar.ndounga@aphp.fr (L.A. Ndounga Diakou).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.10.008>

0895-4356/© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

What is new?**Key findings**

- Randomized controlled trials (RCTs) performed in SSA mainly focus on diseases with the highest burden in this part of the world. However some health conditions with a high burden such as chronic and non-communicable diseases are neglected. Moreover, SSA RCTs are mainly led and funded by researchers and organizations from high-income countries (HICs).

What this adds to what was known?

- This study assessed a sample of RCTs performed in SSA recently published. Our results showed that the funding and authorship of reports of RCTs performed in SSA has not improved with more than 80% funded by HIC and only 4% having a corresponding authors affiliated to SSA institution.

What is the implication and what should change now?

- SSA should stand for research autonomy. To increase the value of RCTs performed in SSA, local funding must be encouraged and locally-based researchers more involved since the planning stage.

1. Introduction

Sub-Saharan Africa (SSA) assumes a substantial global burden of disease (GBD), including infectious diseases such as HIV/AIDS or malaria [1] as well as a growing incidence of chronic and noncommunicable diseases [2,3]. Effective interventions are needed to improve health in this region.

Randomized controlled trials (RCTs) have been established as the gold standard for evaluating the effectiveness of interventions [4]. However, findings of RCTs performed in high-income countries (HICs) cannot easily be translated into practices or guidelines for SSA because the relevance of research questions, treatment side effects, and the availability and accessibility of interventions evaluated can differ considerably [5]. For SSA, with limited resources, the value of the clinical research carried out must be increased and RCTs must be adequately planned and executed.

The goal of this work was to describe the epidemiology of RCTs performed in SSA and published during 1 year (2014–2015), particularly, the funding source and the location of the lead institution, and as a secondary objective, to determine to what extent the topic of the RCT related to the public health priorities of the host country.

2. Methods*2.1. Search strategy*

We identified all reports of RCTs involving at least one center in SSA, written in any language, that were published from January 1, 2014 to March 31, 2015. We searched MEDLINE via PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the African Index Medicus (AIM). The AIM database of about 140 African journals was developed by the World Health Organization (WHO) in collaboration with the Association for Health Information and Libraries in Africa (AHILA) to give access to information published in or relating to Africa and to encourage local publishing [6]. The search strategy relied on the Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials [7] and a geographic search filter to identify RCTs in Africa [8] (Appendix 1 at www.jclinepi.com). The main coordinator (head librarian) of the WHO regional office for Africa (WHO-Afro) implemented the search strategy in AIM.

2.2. Screening process and eligibility criteria

We downloaded the retrieved citations in an Endnote data file and deleted duplicates. One researcher screened all titles and abstracts to identify the relevant studies. All the full-text articles of the citations selected were retrieved and screened by one researcher. The inclusion of all trials was confirmed by another researcher. All reports of RCTs including an SSA population were included. An RCT was defined as a clinical study that randomly allocated participants to the different interventions that were compared. RCTs including participants from SSA and non-SSA countries were included (international multicentre trials). We excluded reports of secondary publications of RCTs, phase I/II trials (pilot and feasibility studies), nonrandomized and pseudorandomized studies, observational studies, and reports of studies pooling data from more than one RCT. Protocols of RCTs, meeting abstracts, letters, comments, and books were also excluded.

2.3. Data extraction

We developed a standardized data extraction form to record the data. Data were recorded by two researchers independently. Any disagreements were discussed until consensus. If needed, a third reviewer assessed the report.

The following data were systematically recorded:

- (1) General characteristics of the report: the type of journal (general medical journal or specialty journal), type of intervention evaluated (i.e., drugs and non-pharmacological treatments), study design, sample size, and aim of intervention (efficacy or safety).
- (2) Leadership of the study: country of the affiliated institution of the corresponding author (South Africa or

Table 1. General characteristics of the selected randomized controlled trials in Sub-Saharan Africa (SSA)

Characteristics	No. (%), N = 121
Type of journal	
Specialty	67 (55.3)
General	54 (44.7)
Trial location	
South Africa only	20 (16.5)
Nigeria only	12 (9.9)
Tanzania only	10 (8.2)
Other SSA countries	62 (51.2)
Several SSA countries	5 (4.1)
South Africa and high-income countries	10 (8.2)
South Africa and other countries (not high-income countries)	2 (1.6)
Study aim	
Efficacy	81 (66.9)
Safety	7 (5.7)
Both	33 (27.2)
Design	
Parallel groups	97 (80.1)
Clusters	19 (15.7)
Factorial design	3 (2.4)
Cross-over	2 (1.6)
Experimental interventions	
Pharmacological (drugs and nutritional supplements)	76 (62.8)
Nonpharmacological	45 (37.2)
Comparators	
Active treatment	43 (35.5)
Usual care	32 (26.4)
Placebo	24 (19.8)
Other	22 (18.1)
Sample size (median [Q1–Q3])	346 [160–932]
Corresponding author affiliation for trials with centers only in SSA	N = 109
SSA	44 (40.3)
High-income countries (USA and Europe)	54 (49.5)
Mixed (SSA and high-income country)	11 (9.09)
Funding sources for trials with centers only in SSA	N = 109
Nonprofit	77 (70.6)
SSA only	3/77 (3.8)
SSA and high-income country	11/77 (14.2)
High-income country only	63/77 (81.8)
Profit	10 (9.1)
Mixed (profit and nonprofit)	2 (1.8)
No funding	5 (4.5)
Not reported	15 (13.7)

other SSA country, HICs including Europe and USA, other).

- (3) Funding source: profit or nonprofit. For nonprofit funding, we determined whether the organization was an SSA country or HICs.
- (4) The burden of disease: The disease assessed in the RCT report was classified by the 2013 burden of disease taxonomy [1]. The overall burden of disease was assessed by disability-adjusted life years (DALYs), a time-based measure that combines years of life lost due to premature mortality and years of life lost due to time lived in states of less than full health, or years

of healthy life lost due to disability [1]. Then we searched the Institute for Health Metrics and Evaluation web site (<http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>; search date November 2015) and downloaded the 2013 DALYs (both sexes, all ages) in percentages for two locations: SSA and HICs. Specifically, from the “explore” page of the GBD Compare site (<http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>), we selected the following criteria: “DALYS” in the metric field, “SSA” or “world bank high-income country” in the location field, “2013” in the year field, “all age” in the age field, “both” in the sex field, “%” in the units field, and “unlocked” in the scale field.

2.4. Statistical analysis

Descriptive statistics and qualitative data are presented mainly as number (%). SAS for Windows 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for analysis. Trial location, funding source, and affiliation of corresponding authors were mapped. For each disease category, we represented the number of RCTs by proportion of DALYs related to the disease in SSA and in HICs.

3. Results

3.1. Characteristics of RCTs selected

Among the 1,827 citations retrieved, 121 reports of RCTs including 120,007 patients were included in the final analysis (Appendices 2 and 3 at www.jclinepi.com). The general characteristics of included RCTs are in Table 1. Almost half of the reports were published in a general medical journal. Interventions evaluated were mainly pharmacologic treatments ($n = 76$, 63%) and nonpharmacological interventions ($n = 45$, 37%). The median [Q1–Q3] sample size was 346 [160–932]. Overall, 109 RCTs had centers located only in SSA; 20 (16%) were conducted in South Africa, 12 (10%) in Nigeria, 10 (8%) in Tanzania, and 5 (4%) in several SSA countries. Among 12 international and multicenter RCTs, 10 (83%) involved both South Africa and HICs.

3.2. Leadership and source of funding

Figures 1 and 2 represent the affiliation of the corresponding authors and funding sources for the 109 trials with centers exclusively in SSA. The corresponding author’s only affiliation was in SSA for 44/109 trials (40%) and was institutions in HICs for almost half. The funding source was nonprofit for 77/109 trials (70%) and was from HICs for 63/77 (81%) (Fig. 2).

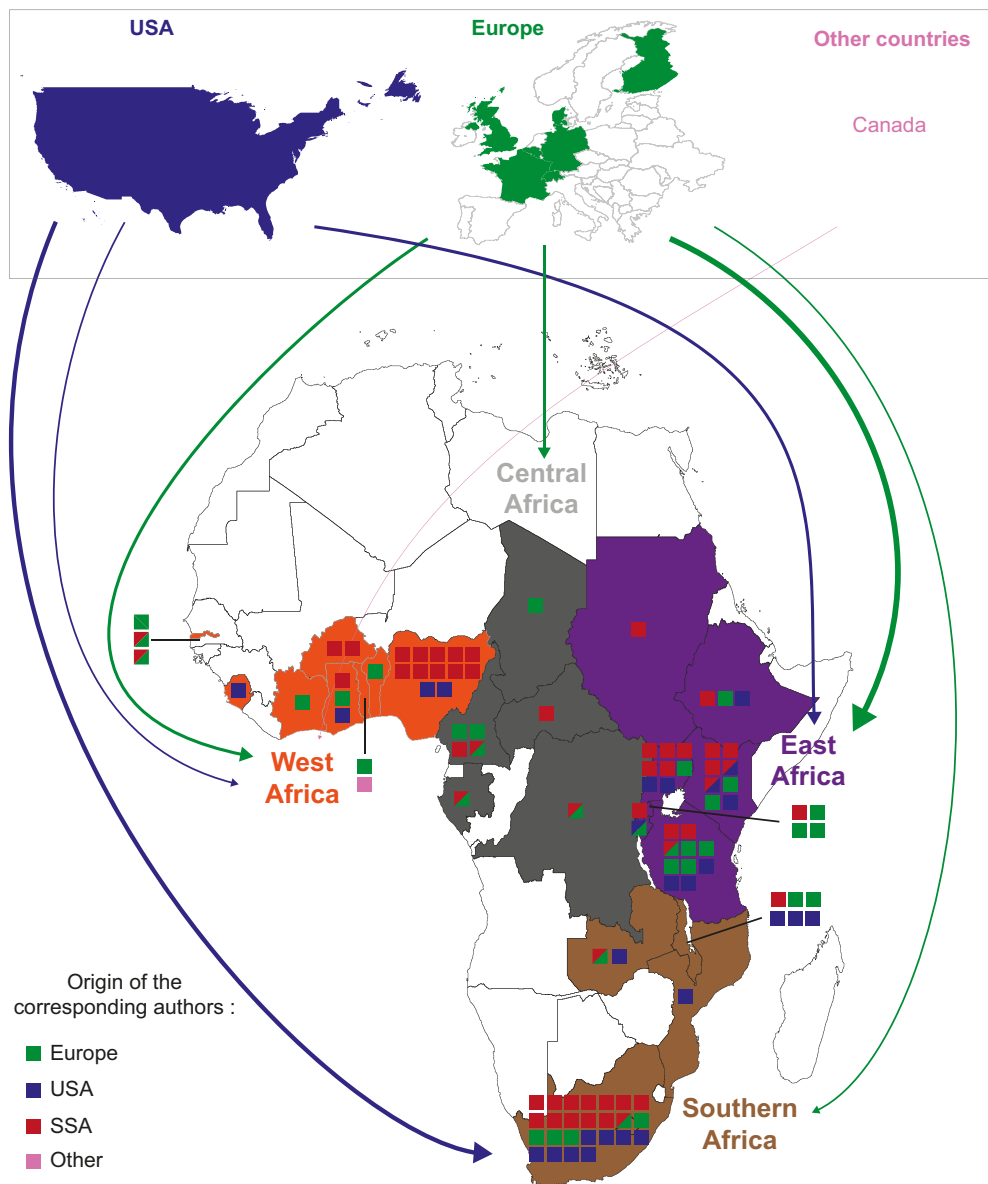


Fig. 1. Origin of corresponding authors for the 109 randomized controlled trials involving only centers located in Sub-Saharan Africa (SSA). Each trial is represented by a square colored according to the location of the affiliation of the corresponding authors, with two different colors when two affiliations were reported (one from SSA and one from a high-income country). The arrows represent the location of the corresponding author affiliation. Of note, five trials represented in South Africa actually involved South Africa and other SSA countries. The corresponding authors for these trials were affiliated with institutions in high-income countries (three USA, two UK). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article).

3.3. Burden of disease

The relation between burden of disease in SSA and HICs and number of published RCTs performed in SSA is shown in the interactive artwork available at http://www.clinicalepidemio.fr/GBD_SSA/ and in Fig. 3. Overall, most RCTs concerned diseases with a high burden in SSA; 46% of the trials focused on the five diseases with the highest burden in SSA—malaria ($n = 25$), HIV/AIDS ($n = 24$), lower respiratory infection ($n = 2$), diarrheal diseases ($n = 3$), and preterm birth

complications ($n = 2$)—but only four RCTs (3%) focused on the five diseases with the highest burden in HICs. Nevertheless, among the top 25 diseases or health-related conditions with the highest burden in SSA, 9 (36%) were not assessed in any RCT and included protein-energy malnutrition, neonatal encephalopathy due to birth asphyxia and trauma, congenital anomalies, hemoglobinopathies and hemolytic anemia, sexually transmitted diseases excluding HIV, ischemic heart disease, sense organ diseases, measles, and chronic obstructive pulmonary disease. Moreover, if most RCTs focused on acute and

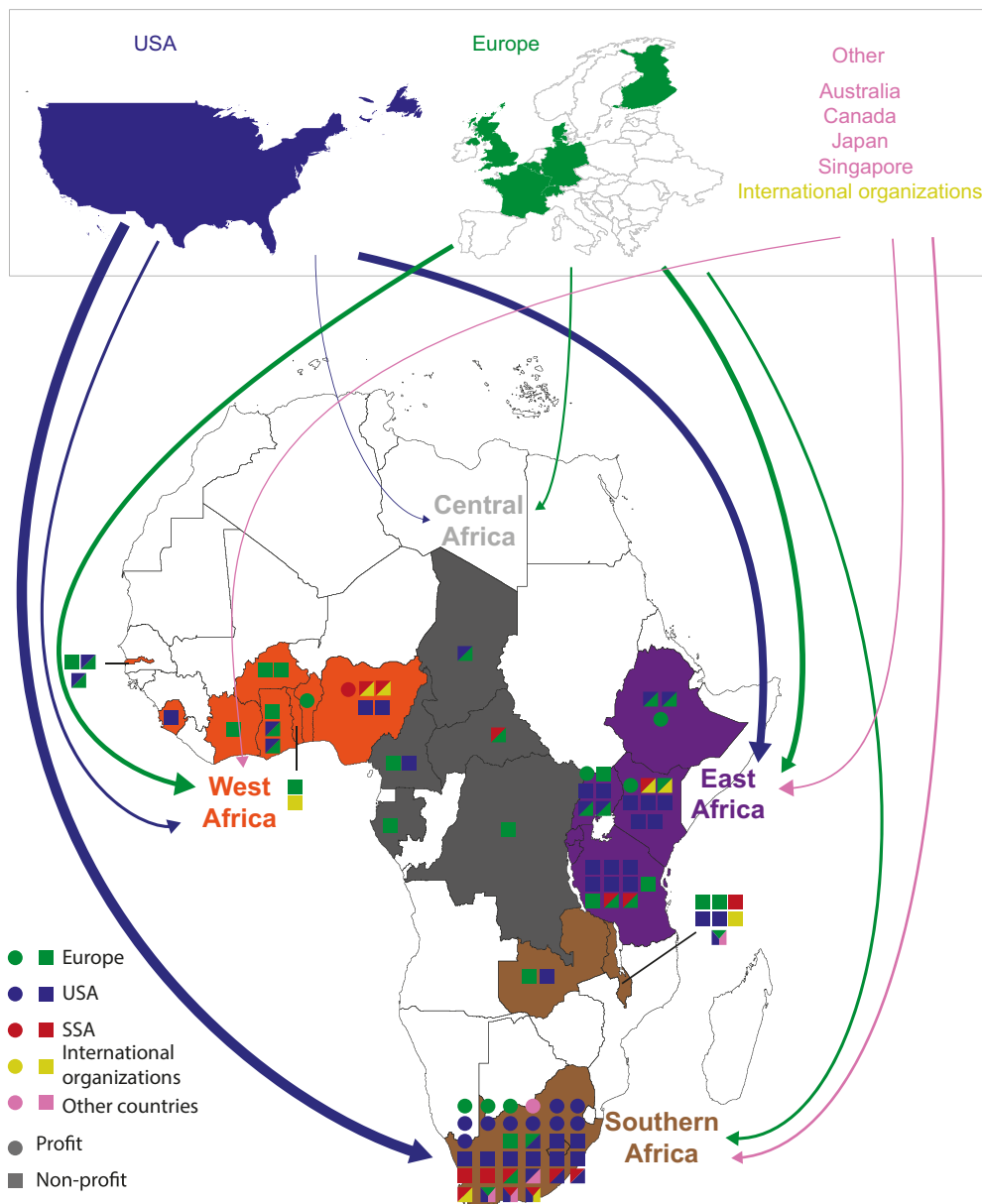


Fig. 2. Source of funding for the 109 RCTs involving only centers located in SSA. Each trial is represented by a square for nonprofit funding or a circle for for-profit funding colored according to the location of the funder. Five trials represented in South Africa actually involved South Africa and other SSA countries, four were funded by nonprofit organizations from high-income countries (two USA, one USA and Europe, one Europe) and one by a for-profit organization located in the United States. RCTs, randomized controlled trials; SSA, Sub-Saharan Africa. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article).

infectious diseases (e.g., malaria, HIV/AIDS, tuberculosis), only a few focused on chronic and noncommunicable diseases with a high burden in SSA such as cancers ($n = 6$), diabetes ($n = 2$), cardiovascular diseases including stroke, and coronary heart disease ($n = 2$).

4. Discussion

This study reports the epidemiology of RCTs performed in SSA published over 1 year, from January 2014 to March 2015. Our results show an imbalanced geographic distribution of RCTs, with some SSA countries not involved in any

RCTs. Most RCTs focused on diseases with a high burden in SSA. However, we identified some conditions with a high burden that were neglected. Despite the shift in health problems, away from acute to chronic diseases conditions in the world and in SSA, only a limited number of trials evaluated interventions dedicated to noncommunicable chronic conditions. Finally, our results highlight that the leadership and funding sources of these trials were mainly from HICs. In about half of the reports, the corresponding author was not affiliated with any SSA institution, and only three RCTs were funded exclusively by an SSA nonprofit organization.

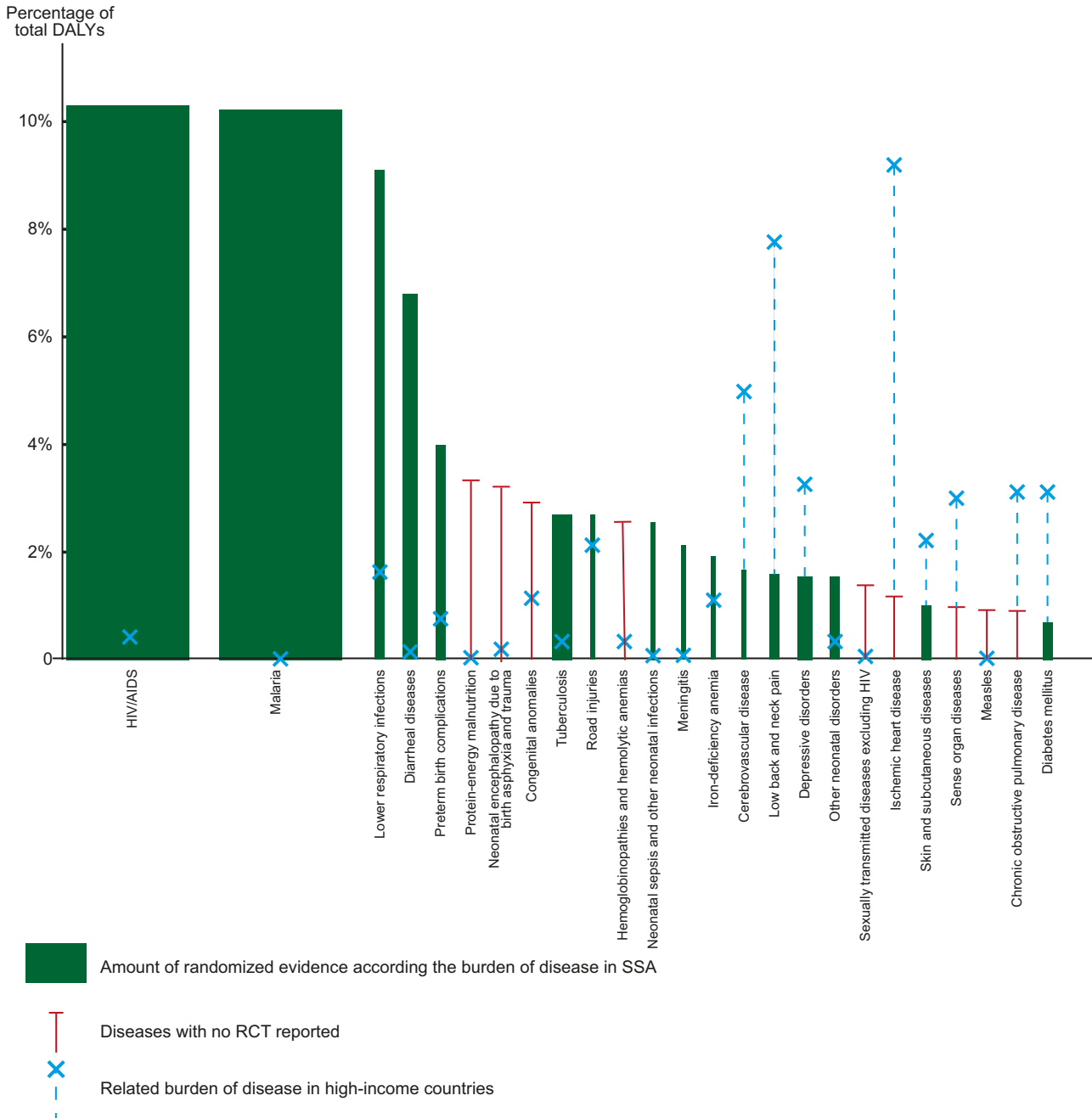


Fig. 3. Number of RCTs for the 25 diseases with the highest burden in SSA according to DALYs in SSA and high-income countries (HICs). The width of the vertical bar is proportional to the number of RCTs. The height of the bar represents the percentage of DALYs for the disease in SSA. The red line represents the percentage of DALYs for the disease in SSA when no RCT is published. The blue dotted line represents the percentage of DALYs for the disease in HICs. DALYs, disability-adjusted life years; RCTs, randomized controlled trials; SSA, Sub-Saharan Africa. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article).

The lack of clinical studies focusing on noncommunicable chronic diseases is a concern, considering the increasing burden of such health conditions in the SSA region [2,9,10]. For example, between 1990 and 2013, the number of cardiovascular diseases deaths increased by 81%, and the projected growth of diabetes is 98%, from 12.1 million in 2010 to 23.9 million in 2030 [3,11].

Our results are consistent with the results of a systematic review published more than 10 years ago [12,13]. This

review assessed reports of RCTs performed in SSA that were published before 2000 and showed a very unequal geographical distribution of RCTs, with only half of the RCTs performed in South Africa. This study also found a good correlation between the number of RCTs and the burden of diseases, with some diseases with high burden also neglected. Other comprehensive studies focusing on malaria and HIV/AIDS found consistent results in terms of especially trial authorship and funding sources [14–16]. Another

recent study evaluated the correlation between published or registered ongoing RCTs and the global burden of diseases and showed a poor correlation related to the fact that most RCTs are performed in HICs and focus on diseases with a high burden in HICs [17]. Otherwise, reasons for and consequences of the higher proportion of HIC authorship in SSA RCTs have been examined. They include, among other things, delocalization of African researchers outside of the continent, pressure to publish, and issues related to funding that hamper development of local research [14,18,19].

Clinical research in SSA is essential to improve public health. However, most of the research conducted is funded and led by researchers from HICs. This situation raises important concerns. First, it will impact the research agenda. In fact, funders have a strong influence on the research agenda, and their priorities may not be in line with the SSA countries and local researchers' priorities. As a consequence, trials conducted may not be the most relevant for SSA public health. For example, industry-funded trials performed in SSA less often focus on diseases with a high burden in SSA [13]. Second, the dependence on HIC funding may impede research development in SSA. SSA governments may consider that they do not need to invest in research because it is already funded by an HIC and the lack of local funding will be a barrier to an appropriate coordination of research activities within a country [20]. Another important concern is the lack of trials led by local researchers, which is probably a consequence of funding issues. The practice of “parachute research” in SSA, whereby fully equipped research teams from HICs arrive to conduct their research without involving local researchers and then leave, has been widely criticized [21]. The lack of involvement of local researchers will be deleterious to the quality of the research conducted. Indeed, to adequately plan and conduct clinical research, researchers must have a clear understanding of the local constraints and barriers to and facilitators of the implementation of research in practice [22–24]. Furthermore, having RCTs led by HIC researchers prevents the development of a research capacity in SSA. The presence of locally affiliated researchers can positively affect the local development of skills and training and is more relevant to the country where the research is conducted [13,14,25]. We need a sustainable collaborative partnership that would bring together researchers from SSA and HICs to share and maximize their diverse expertise, experiences, and perspectives within knowledge network [26–29]. In this way, researchers from HICs could learn from SSA researchers and expertise could flow from “South” to “North” [30].

Furthermore, the capacity for health research in SSA needs to be strengthened, and clinical research performed and led by SSA researchers needs to be developed [29,31]. To encourage high-impact publication, some researchers are calling for incentives such as allocating resources to the most productive researchers and establishing journal partnerships with agreements between funders, researchers, and journals [32,33]. SSA aims for more research autonomy,

and some infrastructure is being developed, such as the Alliance for Accelerating Excellence in Science in Africa [34].

Our study has some limitations. First, we focused on the number of publications as a measure of research activity. However, we cannot exclude that other research activities that are not published are performed in SSA by SSA institutions. Second, we focused on RCTs, but other types of research designs can be useful to assess interventions in SSA although RCTs are considered the gold standard for therapeutic evaluation. Finally, we cannot exclude that we did not identify all published RCTs performed in SSA. If so, the relatively small number of trials identified is another limitation of this work. Nevertheless, our search strategy was not restricted by medical area or language and we used the unique filter developed by South African Cochrane Centre to target RCTs performed in SSA. We also searched the major health database in the African region (AIM) to retrieve all RCT reports not indexed in PubMed.

In conclusion, RCTs performed in SSA with published results were mainly funded by and led by researchers in HICs (Europe or the United States), although investigations were of highly prevalent SSA diseases with high morbidity and mortality.

Acknowledgments

We would like to thank Elise Diard (Centre d'Epidémiologie Clinique, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris; Cochrane France) who created the figures reported in the manuscript.

References

- [1] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–71.
- [2] Dalal S, Beunza JJ, Volmink J, Adebamowo C, Bajunirwe F, Njelekela M, et al. Non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: what we know now. *Int J Epidemiol* 2011;40:885–901.
- [3] Mensah GA, Roth GA, Sampson UK, Moran AE, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. GBD 2013 Mortality and Causes of Death collaborators. Mortality from cardiovascular diseases in sub-Saharan Africa, 1990–2013: a systematic analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2013. *Cardiovasc J Afr* 2015;26(2 Suppl 1):S6–10.
- [4] Schulz KF. Randomized controlled trials. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(2):245–56.
- [5] Barreto ML. Health research in developing countries. *BMJ* 2009;339: b4846.
- [6] Atani M, Kabore MP. African Index Medicus: improving access to African health information. *S Afr Fam Pract* 2007;49(2):4–7.
- [7] Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stepinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc* 2006;94:130–6.
- [8] Pienaar E, Grobler L, Busgeeth K, Eisinga A, Siegfried N. Developing a geographic search filter to identify randomised controlled trials in Africa: finding the optimal balance between sensitivity and precision. *Health Info Libr J* 2011;28:210–5.

- [9] Holmes MD, Dalal S, Volmink J, Adebamowo CA, Njelekela M, Fawzi WW, et al. Non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: the case for cohort studies. *PLoS Med* 2010;7(5): e1000244.
- [10] Connor MD, Walker R, Modi G, Warlow CP. Burden of stroke in black populations in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2007;6: 269–78.
- [11] Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2010;375:2254–66.
- [12] Isaakidis P, Swingler GH, Pienaar E, Volmink J, Ioannidis JP. Relation between burden of disease and randomised evidence in sub-Saharan Africa: survey of research. *BMJ* 2002;324:702.
- [13] Swingler GH, Pillay V, Pienaar ED, Ioannidis JP. International collaboration, funding and association with burden of disease in randomized controlled trials in Africa. *Bull World Health Organ* 2005; 83(7):511–7.
- [14] Lutje V, Gerritsen A, Siegfried N. Randomized controlled trials of malaria intervention trials in Africa, 1948 to 2007: a descriptive analysis. *Malar J* 2011;10:61.
- [15] Zani B, Pienaar ED, Oliver J, Siegfried N. Randomized controlled trials of HIV/AIDS prevention and treatment in Africa: results from the Cochrane HIV/AIDS Specialized Register. *PLoS One* 2011;6: e28759.
- [16] Siegfried N, Clarke M, Volmink J. Randomised controlled trials in Africa of HIV and AIDS: descriptive study and spatial distribution. *BMJ* 2005;331:742.
- [17] Emdin CA, Odutayo A, Hsiao AJ, Shakir M, Hopewell S, Rahimi K, et al. Association between randomised trial evidence and global burden of disease: cross sectional study (Epidemiological Study of Randomized Trials—ESORT). *BMJ* 2015;350:h117.
- [18] Falagas ME, Bliziotis IA, Kondilis B, Soteriades ES. Eighteen years of research on AIDS: contribution of and collaborations between different world regions. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22: 1199–205.
- [19] Chersich MF, Blaauw D, Dumbaugh M, Penn-Kekana L, Dhana A, Thwala S, et al. Local and foreign authorship of maternal health interventional research in low- and middle-income countries: systematic mapping of publications 2000–2012. *Glob Health* 2016;12(1):35.
- [20] Nordling L. African nations vow to support science. *Nature* 2010; 465:994–5.
- [21] Heymann DL, Liu J, Lillywhite L. Partnerships, Not Parachutists, for Zika research. *N Engl J Med* 2016;374:1504–5.
- [22] Knottnerus JA, Tugwell P. Rapprochement of research and practice. *J Clin Epidemiol* 2014;67:121–2.
- [23] Lawoyin TO, Lawoyin OO. Translation of research into reality in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2013;381:2146–7.
- [24] Kendrick T, Hegarty K, Glasziou P. Interpreting research findings to guide treatment in practice. *BMJ* 2008;337:a1499.
- [25] Siegfried N, Clarke M, Volmink J, Van der ML. African HIV/AIDS trials are more likely to report adequate allocation concealment and random generation than North American trials. *PLoS One* 2008;3: e3491.
- [26] Smith E, Hunt M, Master Z. Authorship ethics in global health research partnerships between researchers from low or middle income countries and high income countries. *BMC Med Ethics* 2014;15:42.
- [27] Binka F. Editorial: north-south research collaborations: a move towards a true partnership? *Trop Med Int Health* 2005;10:207–9.
- [28] Rudan I. Preventing inequity in international research. *Science* 2008; 319:1336–7.
- [29] Chu KM, Jayaraman S, Kyamanywa P, Ntakiyiruta G. Building research capacity in Africa: equity and global health collaborations. *PLoS Med* 2014;11(3):e1001612.
- [30] Cohen J. Balancing the collaboration equation. *Science* 2000;288: 2155–9.
- [31] Whitworth JA, Kokwaro G, Kinyanjui S, Snewin VA, Tanner M, Walport M, et al. Strengthening capacity for health research in Africa. *Lancet* 2008;372:1590–3.
- [32] Kana MA. “Publish or perish” is good for African research. *BMJ* 2016;352:i121.
- [33] Ruggeri K. Disseminating health research in sub-Saharan Africa through journal partnerships. *Lancet Glob Health* 2014;2(4):e193–4.
- [34] Nordling L. Africa aims for research autonomy. *Nature* 2015;520: 142–3.

Appendix 1. Search strategy

1. Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format

- 1# “randomized controlled trial” [pt]
- 2# “controlled clinical trial” [pt]
- 3# “randomized” [tiab]
- 4# “placebo” [tiab]
- 5# “drug therapy” [sh]
- 6# “randomly” [tiab]
- 7# “trial” [tiab]
- 8# “groups” [tiab]
- 9#1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8.
- 10# (“Animals” [Mesh]) NOT “humans” [Mesh]
- 11# 9 NOT 10.

2. Africa search string

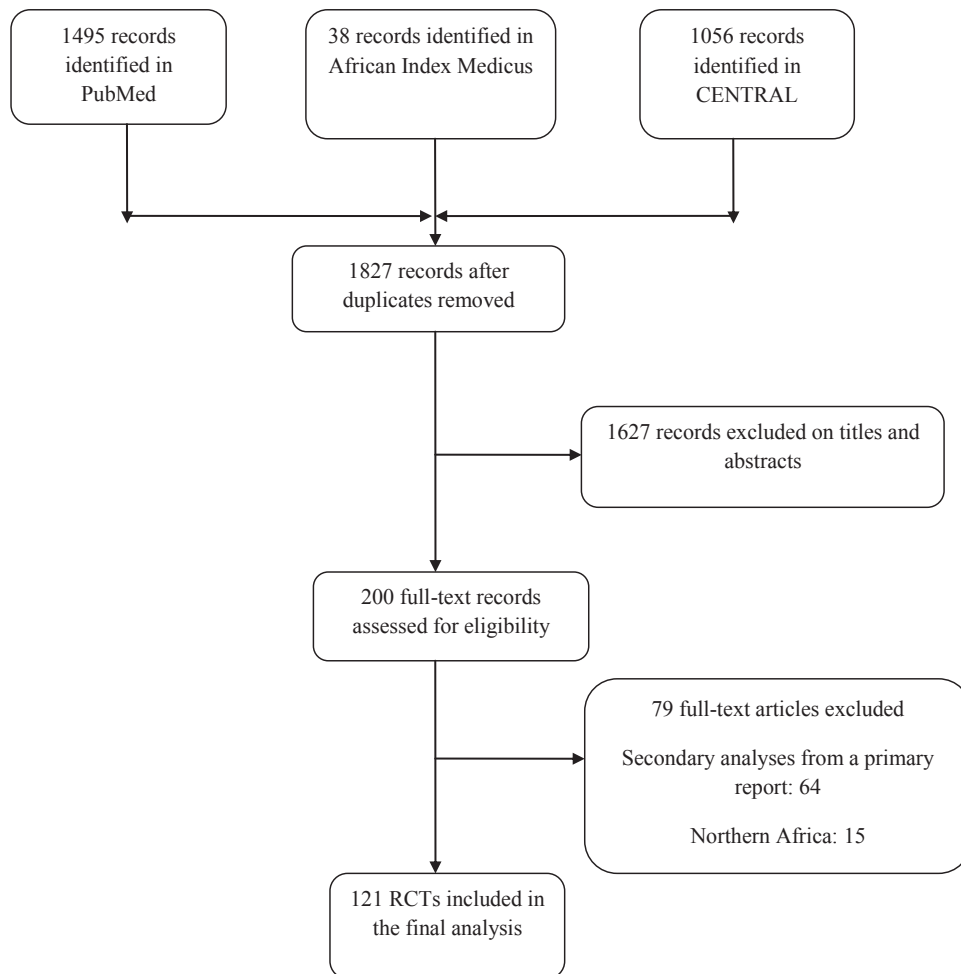
(“Africa”[MeSH] OR Africa*[tw] OR Angola[tw] OR Benin[tw] OR Botswana[tw] OR “Burkina Faso”[tw] OR Burundi[tw] OR Cameroon[tw] OR “Cape Verde”[tw] OR “Central African Republic”[tw] OR Chad[tw] OR Comoros[tw] OR Congo[tw] OR “Democratic Republic of Congo”[tw] OR Djibouti[tw] OR “Equatorial Guinea”[tw] OR Eritrea[tw] OR Ethiopia[tw] OR Gabon[tw] OR Gambia[tw] OR Ghana[tw] OR Guinea[tw] OR “Guinea Bissau”[tw] OR “Ivory Coast”[tw] OR “Cote d’Ivoire”[tw] OR Kenya[tw] OR Lesotho[tw] OR Liberia [tw] OR Madagascar[tw] OR Malawi[tw] OR Mali[tw]

OR Mauritania[tw] OR Mauritius[tw] OR Mayote[tw] OR Mozambique[tw] OR Mocambique[tw] OR Namibia[tw] OR Niger[tw] OR Nigeria[tw] OR Principe[tw] OR Reunion[tw] OR Rwanda[tw] OR “Sao Tome”[tw] OR Senegal[tw] OR Seychelles[tw] OR “Sierra Leone”[tw] OR Somalia[tw] OR “South Africa”[tw] OR “St Helena”[tw] OR Sudan[tw] OR Swaziland[tw] OR Tanzania [tw] OR Togo[tw] OR Uganda[tw] OR Zaire[tw] OR Zambia[tw] OR Zimbabwe[tw] OR “Central Africa”[tw] OR “Central African”[tw] OR “West Africa”[tw] OR “West African”[tw] OR “Western Africa”[tw] OR “Western African”[tw] OR “East Africa”[tw] OR “East African”[tw] OR “Eastern Africa”[tw] OR “Eastern African”[tw] OR “South African”[tw] OR “Southern Africa”[tw] OR “Southern African”[tw] OR “sub Saharan Africa”[tw] OR “sub Saharan African”[tw] OR “subSaharan Africa”[tw] OR “subSaharan African”[tw]) NOT (“guinea pig”[tw] OR “guinea pigs”[tw] OR “aspergillus niger”[tw])

3. Final search strategy adapted and implemented according database

((((((((((“randomized controlled trial” [Publication Type]) OR “controlled clinical trial” [Publication Type]) OR “randomized” [Title/Abstract]) OR “placebo” [Title/Abstract]) OR “drug therapy” [MeSH Subheading]) OR “randomly” [Title/Abstract]) OR “trial” [Title/Abstract]) OR “groups” [Title/Abstract])) NOT ((animals [MeSH Terms]) NOT humans [MeSH Terms])) AND ((Africa [MeSH Terms]) OR Sub-Saharan Africa [MeSH Terms])

Appendix 2. Flow diagram.



CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; RCTs, randomized controlled trials.

Appendix 3: References of the RCTs selected

- [1] Abdallah TM, Elmardi KA, Elhassan AH, Omer MB, Elhag MS, Desogi MA, et al. Comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria at Kassala hospital, Sudan. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:611–5.
- [2] Adam MB. Effectiveness trial of community-based I Choose Life-Africa human immunodeficiency virus prevention program in Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91:645–8.
- [3] Adegnika AA, Zinsou JF, Issifou S, Ateba-Ngoa U, Kassa RF, Feugap EN, et al. Randomized, controlled, assessor-blind clinical trial to assess the efficacy of single-versus repeated-dose albendazole to treat ascariis lumbricoides, trichuris trichiura, and hookworm infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2535–40.
- [4] Adeniyi AA, Odukogbe AA, Olayemi A, Oladokun O, Adeniji AO, Aimakhu CO, et al. Randomization of two dosing regimens of vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction in a low resource setting. *Niger J Clin Pract* 2014;17(3):287–91.
- [5] Adjei GO, Goka BQ, Enweronu-Laryea CC, Rodrigues OP, Renner L, Sulley AM, et al. A randomized trial of artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine in Ghanaian paediatric sickle cell and non-sickle cell disease patients with acute uncomplicated malaria. *Malar J* 2014;13:369.
- [6] Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:156–63.
- [7] Althabe F, Belizan JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, Berrueta M, Mazzoni A, et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet* 2015;385:629–39.
- [8] Anyachukwu CC, Onyeso OKK. Efficacy of adjunct (laser) therapy to topical agents among Southern Nigerian acne vulgaris patients. *Acupuncture Relat Therapies* 2014;2:66–70.
- [9] Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2014;371:411–23.
- [10] Ashorn P, Alho L, Ashorn U, Cheung YB, Dewey KG, Harjunmaa U, et al. The impact of lipid-based nutrient supplement provision to pregnant women on newborn size in rural Malawi: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;101:387–97.
- [11] Awadzi K, Opoku NO, Attah SK, Lazdins-Helds J, Kuesel AC. A randomized, single-ascending-dose, ivermectin-controlled, double-blind study of moxidectin in *Onchocerca volvulus* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(6):e2953.
- [12] Baatjies R, Meijster T, Heederik D, Sander I, Jeebhay MF. Effectiveness of interventions to reduce flour dust exposures in supermarket bakeries in South Africa. *Occup Environ Med* 2014;71:811–8.
- [13] Benn CS, Diness BR, Balde I, Rodrigues A, Lausch KR, Martins CL, et al. Two different doses of supplemental vitamin A did not affect mortality of normal-birth-weight neonates in Guinea-Bissau in a randomized controlled trial. *J Nutr* 2014;144:1474–9.
- [14] Betancourt TS, McBain R, Newnham EA, Akinsulure-Smith AM, Brennan RT, Weisz JR, et al. A behavioral intervention for war-affected youth in Sierra Leone: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1288–97.
- [15] Bigna JJ, Noubiap JJ, Kouanfack C, Plottel CS, Koulla-Shiro S. Effect of mobile phone reminders on follow-up medical care of children exposed to or infected with HIV in Cameroon (MORE CARE): a multicentre, single-blind, factorial, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:600–8.
- [16] Botha UA, Koen L, Galal U, Jordaan E, Niehaus DJ. The rise of assertive community interventions in South Africa: a randomized control trial assessing the impact of a modified assertive intervention on readmission rates; a three year follow-up. *BMC Psychiatry* 2014; 14:56.
- [17] Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;370: 2487–98.
- [18] Bruxvoort K, Festo C, Kalolella A, Cairns M, Lyaruu P, Kenani M, et al. Cluster randomized trial of text message reminders to retail staff in Tanzanian drug shops dispensing artemether-lumefantrine: effect on dispenser knowledge and patient adherence. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91:844–53.
- [19] Chagaluka G, Stanley C, Banda K, Depan S, Nijram'madzi J, Katangwe T, et al. Kaposi's sarcoma in children: an open randomised trial of vincristine, oral etoposide and a combination of vincristine and bleomycin. *Eur J Cancer* 2014;50(8):1472–81.
- [20] Chigbu CO, Onyebuchi AK. See-and-treat management of high-grade squamous intraepithelial lesions in a resource-constrained African setting. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:204–6.
- [21] Constant D, Tolly K, Harries J, Myer L. Mobile phone messages to provide support to women during the home phase of medical abortion in South Africa: a randomised controlled trial. *Contraception* 2014; 90:226–33.
- [22] Danno K, Rerolle F, de Sigalony S, Colas A, Terzan L, Bordet MF. China rubra for side-effects of quinine: a prospective, randomised study in pregnant women with malaria in Cotonou, Benin. *Homeopathy* 2014;103:165–71.
- [23] Deressa W, Yihdego YY, Kebede Z, Batisso E, Tekalegne A, Dagne GA. Effect of combining mosquito repellent and insecticide treated net on malaria prevalence in Southern Ethiopia: a cluster-randomised trial. *Parasit Vectors* 2014;7:132.
- [24] Desrochers RE, Siekmans K, Berti PR, Bramhill K, Buchan SA, Battah GK, et al. Effectiveness of post-campaign, door-to-door, hang-up, and communication interventions to increase long-lasting, insecticidal bed net utilization in Togo (2011-2012): A cluster randomized, control trial. *Malar J* 2014;13:260.
- [25] Djalle D, Njuimo SP, Manirakiza A, Laganier R, Le Faou A, Rogier C, et al. Efficacy and safety of artemether + lumefantrine, artesunate + sulphamethoxypyrazine-pyrimethamine and artesunate + amodiaquine and sulphadoxine-pyrimethamine + amodiaquine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Bangui, Central African Republic: a randomized trial. *Malar J* 2014;13:9.
- [26] Ezeama CO, Eleje GU, Ezeama NN, Igwegbe AO, Ikechebelu JI, Ugboaja JO, et al. A comparison of prophylactic intramuscular ergometrine and oxytocin for women in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:67–71.
- [27] Ezema CI, Onwunali AA, Lamina S, Ezugwu UA, Amaeze AA, Nwankwo MJ, et al. Effect of aerobic exercise training on cardiovascular parameters and CD4 cell count of people living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome: a randomized controlled trial. *Niger J Clin Pract* 2014;17(5):543–8.
- [28] Eziefula AC, Bousema T, Yeung S, Kanya M, Owaraganise A, Gabagaya G, et al. Single dose primaquine for clearance of *Plasmodium falciparum* gametocytes in children with uncomplicated malaria in Uganda: a randomised, controlled, double-blind, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:130–9.
- [29] Falade CO, Dada-Adegbola HO, Ogunkunle OO, Oguike MC, Nash O, Ademowo OG. Evaluation of the comparative efficacy and safety of artemether-lumefantrine, artesunate-amodiaquine and artesunate-amodiaquine-chlorpheniramine (Artemoclo) for the treatment of acute uncomplicated malaria in Nigerian children. *Med Princ Pract* 2014;23(3):204–11.
- [30] Fataki MR, Kisenge RR, Sudfeld CR, Aboud S, Okuma J, Mehta S, et al. Effect of zinc supplementation on duration of hospitalization in Tanzanian children presenting with acute pneumonia. *J Trop Pediatr* 2014;60:104–11.
- [31] Feikin DR, Bigogo G, Audi A, Pals SL, Aol G, Mbakaya C, et al. Village-randomized clinical trial of home distribution of zinc for treatment of childhood diarrhea in rural Western Kenya. *PLoS One* 2014;9:e94436.

- [32] Fisker AB, Bale C, Rodrigues A, Balde I, Fernandes M, Jørgensen MJ, et al. High-dose vitamin A with vaccination after 6 months of age: a randomized trial. *Pediatrics* 2014;134:e739–48.
- [33] Flax VL, Bentley ME, Combs Jr GF, Chasela CS, Kayira D, Tegha G, et al. Plasma and breast-milk selenium in HIV-infected Malawian mothers are positively associated with infant selenium status but are not associated with maternal supplementation: results of the Breastfeeding, Antiretrovirals, and Nutrition study. *Am J Clin Nutr* 2014;99:950–6.
- [34] Flax VL, Negerie M, Ibrahim AU, Leatherman S, Daza EJ, Bentley ME. Integrating group counseling, cell phone messaging, and participant-generated songs and dramas into a microcredit program increases Nigerian women's adherence to international breastfeeding recommendations. *J Nutr* 2014;144:1120–4.
- [35] Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014;205:135–44.
- [36] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–9.
- [37] Gonzalez R, Mombo-Ngo G, Ouédraogo S, Kakolwa MA, Abdulla S, Accombessima M, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-negative women: a multicentre randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11(9):e1001733.
- [38] Groome MJ, Moon SS, Velasquez D, Jones S, Koen A, van Niekerk N, et al. Effect of breastfeeding on immunogenicity of oral live-attenuated human rotavirus vaccine: a randomized trial in HIV-uninfected infants in Soweto, South Africa. *Bull World Health Organ* 2014;92:238–45.
- [39] Grossman D, Constant D, Lince-Deroche N, Harries J, Kluge J. A randomized trial of misoprostol versus laminaria before dilation and evacuation in South Africa. *Contraception* 2014;90:234–41.
- [40] Halliday KE, Okello G, Turner EL, Njagi K, Mcharo C, Kengo J, et al. Impact of intermittent screening and treatment for malaria among school children in Kenya: a cluster randomised trial. *PLoS Med* 2014;11(1):e1001594.
- [41] Hammitt LL, Ojal J, Bashraheil M, Morpeth SC, Karani A, Habib A, et al. Immunogenicity, impact on carriage and reactogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Kenyan children aged 1–4 years: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e85459.
- [42] Harilall Y, Adam JK, Biccadd BM, Reddi A. The effect of optimising cerebral tissue oxygen saturation on markers of neurological injury during coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung Circ* 2014;23:68–74.
- [43] Ibinda F, Mbuba CK, Kariuki SM, Chengo E, Ngugi AK, Odhiambo R, et al. Evaluation of Kilifi epilepsy education programme: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014;55:344–52.
- [44] Idehen HO, Amadasun FE, Ekwere IT. Comparison of intravenous colloid and colloid-crystalloid combination in hypotension prophylaxis during spinal anesthesia for cesarean section. *Niger J Clin Pract* 2014;17(3):309–13.
- [45] Jacob N, Neuner F, Maedi A, Schaal S, Elbert T. Dissemination of psychotherapy for trauma spectrum disorders in postconflict settings: a randomized controlled trial in Rwanda. *Psychother Psychosom* 2014;83:354–63.
- [46] Jemmott IJ, Jemmott LS, Ngwane Z, Zhang J, Heeren GA, Icard LD, et al. Theory-based behavioral intervention increases self-reported physical activity in South African men: a cluster-randomized controlled trial. *Prev Med* 2014;64:114–20.
- [47] Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S, et al. High-dose rifampentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1599–608.
- [48] Johnson JL, Geldenhuy H, Thiel BA, Toefy A, Suliman S, Pienaar B, et al. Effect of isoniazid therapy for latent TB infection on QuantiFERON-TB gold in-tube responses in adults with positive tuberculin skin test results in a high TB incidence area: a controlled study. *Chest* 2014;145:612–7.
- [49] Jones D, Kashy D, Chitalu N, Kankasa C, Mumbi M, Cook R, et al. Risk reduction among HIV-seroconcordant and -discordant couples: the Zambia NOW2 intervention. *AIDS Patient Care STDS* 2014;28:433–41.
- [50] Joray ML, Yu TW, Ho E, Clarke SL, Stanga Z, Gebreegziabher T, et al. Zinc supplementation reduced DNA breaks in Ethiopian women. *Nutr Res* 2015;35(1):49–55.
- [51] Juan-Giner A, Domicent C, Langendorf C, Roper MH, Baoundoh P, Fermon F, et al. A cluster randomized non-inferiority field trial on the immunogenicity and safety of tetanus toxoid vaccine kept in controlled temperature chain compared to cold chain. *Vaccine* 2014;32(47):6220–6.
- [52] Malu CKK, Kahamba DM, Walker TD, Mukampunga C, Musalu EM, Kokolomani J, et al. Efficacy of sublingual lorazepam versus intrarectal diazepam for prolonged convulsions in sub-Saharan Africa. *J Child Neurol* 2014;29:895–902.
- [53] Keiser J, Silue KD, Adiossan LK, N'Guessan NA, Monsan N, Utzinger J, et al. Praziquantel, mefloquine-praziquantel, and mefloquine-artesunate-praziquantel against Schistosoma haematobium: a randomized, exploratory, open-label trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(7):e2975.
- [54] Keogh SC, Fry K, Mbugua E, Ayallo M, Quinn H, Otieno G, et al. Vocal local versus pharmacological treatments for pain management in tubal ligation procedures in rural Kenya: a non-inferiority trial. *BMC Womens Health* 2014;14:21.
- [55] Khalil EA, Weldegebr T, Younis BM, Omollo R, Musa AM, Hailu W, et al. Safety and efficacy of single dose versus multiple doses of Am-Bisome for treatment of visceral leishmaniasis in eastern Africa: a randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(1):e2613.
- [56] Kiondo P, Wamuyu-Maina G, Wandabwa J, Bimenya GS, Tumwesigye NM, Okong P. The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:283.
- [57] Klement E, Pitche P, Kendjo E, Singo A, D'Almeida S, Akouete F, et al. Effectiveness of co-trimoxazole to prevent plasmodium falciparum malaria in HIV-positive pregnant women in sub-Saharan Africa: an open-label randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2014;58:651–9.
- [58] Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155–61.
- [59] Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz N, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2223–33.
- [60] Kutamba E, Mupere E, Mugalu J, Ouma J, Mupere E. Dextrose boluses versus burette dextrose infusions in prevention of hypoglycemia among preterms admitted at Mulago Hospital: an open label randomized clinical trial. *Afr Health Sci* 2014;14:502–9.
- [61] L'Engle KL, Mwarogo P, Kingola N, Sinkele W, Weiner DH. A randomized controlled trial of a brief intervention to reduce alcohol use among female sex workers in Mombasa, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:446–53.
- [62] Lund S, Nielsen BB, Hemed M, Boas IM, Said A, Said K, et al. Mobile phones improve antenatal care attendance in Zanzibar: a cluster randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:29.
- [63] MacPherson P, Laloo DG, Webb EL, Maheswaran H, Choko AT, Makombe SD, et al. Effect of optional home initiation of HIV care following HIV self-testing on antiretroviral therapy initiation among

- adults in Malawi: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:372–9.
- [64] Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 2014;371:918–31.
- [65] Maman S, Moodley D, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Efficacy of enhanced HIV counseling for risk reduction during pregnancy and in the postpartum period: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e97092.
- [66] Manyando C, Njunju EM, Mwakazanga D, Chongwe G, Mkandawire R, Champo D, et al. Safety of daily co-trimoxazole in pregnancy in an area of changing malaria epidemiology: a phase 3b randomized controlled clinical trial. *PLoS One* 2014;9:e96017.
- [67] Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509–18.
- [68] Mbacham WF, Mangham-J L, Cundill B, Achonduh OA, Chandler CI, Ambebila JN, et al. Basic or enhanced clinician training to improve adherence to malaria treatment guidelines: a cluster-randomised trial in two areas of Cameroon. *Lancet Glob Health* 2014;2(6):e346–58.
- [69] Mbada CE, Ayanniyi O, Ogunlade SO, Orimolade EA, Oladiran AB, Ogundele AO. Influence of Mckenzie protocol and two modes of endurance exercises on health-related quality of life of patients with long-term mechanical low-back pain. *Pan Afr Med J* 2014;17(Suppl 1):5.
- [70] Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1588–98.
- [71] Mertens JR, Ward CL, Bresick GF, Broder T, Weisner CM. Effectiveness of nurse-practitioner-delivered brief motivational intervention for young adult alcohol and drug use in primary care in South Africa: a randomized clinical trial. *Alcohol* 2014;49(4):430–8.
- [72] Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:563–71.
- [73] Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snavely DB, Hutzelmann J, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:461–71.
- [74] Millard PS, Wilson HR, Goldstuck ND, Anaso C. Rapid, minimally invasive adult voluntary male circumcision: a randomised trial of Unisirc, a novel disposable device. *S Afr Med J* 2013;104(1):52–7.
- [75] Mivumbi VN, Little SE, Rulisa S, Greenberg JA. Prophylactic ampicillin versus cefazolin for the prevention of post-caesarean infectious morbidity in Rwanda. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:244–7.
- [76] Molyneux EM, Kawaza K, Phiri A, Chimalizeni Y, Mankhambo L, Schwalbe E, et al. Glycerol and acetaminophen as adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):214–6.
- [77] Mosha TCE, Laswai HH, Assey J, Bennink MR. Efficacy of a low-dose ferric-EDTA in reducing iron deficiency anaemia among under five children living in malaria-holoendemic district of mvomero, Tanzania. *Tanzan J Health Res* 2014;16(2):1–10.
- [78] Muhumuza S, Olsen A, Katahoire A, Kiragga AN, Nuwaha F. Effectiveness of a pre-treatment snack on the uptake of mass treatment for schistosomiasis in Uganda: a cluster randomized trial. *PLoS Med* 2014;11(5):e1001640.
- [79] Nankabirwa JI, Wandera B, Amuge P, Kiwanuka N, Dorsey G, Rosenthal PJ, et al. Impact of intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperazine on Malaria in Ugandan schoolchildren: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2014;58:1404–12.
- [80] Nicol AJ, Navsaria PH, Hommes M, Ball CG, Edu S, Kahn D. Sternotomy or drainage for a hemopericardium after penetrating trauma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2014;259(3):438–42.
- [81] Nkengfack GN, Torimiro JN, Ngogang J, Binting S, Roll S, Tinnemann P, et al. Effects of an HIV-Care-Program on immunological parameters in HIV-positive patients in Yaounde, Cameroon: a cluster-randomized trial. *Int J Public Health* 2014;59(3):509–17.
- [82] Ntagiribiri R, Harerimana S, Makuraza F, Ndirahisha E, Kaze H, Moibeni A. Helicobacter pylori au Burundi: première évaluation de la prévalence en endoscopie et de l'éradication. *J Afr Hépatol Gastro-entérol* 2014;8:217–22.
- [83] Oguche S, Okafor HU, Watila I, Meremikwu M, Agomo P, Ogala W, et al. Efficacy of artemisinin-based combination treatments of uncomplicated falciparum malaria in under-five-year-old Nigerian children. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91:925–35.
- [84] Ogutu BR, Onyango KO, Koskei N, Omondi EK, Ongecha JM, Otieno GA, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperazine in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Kenyan children aged less than five years: results of an open-label, randomized, single-centre study. *Malar J* 2014;13:33.
- [85] Olaleye OA, Hamzat TK, Owolabi MO. Stroke rehabilitation: should physiotherapy intervention be provided at a primary health care centre or the patients' place of domicile? *Disabil Rehabil* 2014;36:49–54.
- [86] Olsen MF, Abdissa A, Kæstel P, Tesfaye M, Yilma D, Girma T, et al. Effects of nutritional supplementation for HIV patients starting antiretroviral treatment: randomised controlled trial in Ethiopia. *BMJ* 2014;348:g3187.
- [87] Onyamboko MA, Fanello CI, Wongsan K, Tarning J, Cheah PY, Tshetu KA, et al. Randomized comparison of the efficacies and tolerabilities of three artemisinin-based combination treatments for children with acute Plasmodium falciparum malaria in the Democratic Republic of the Congo. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5528–36.
- [88] Osoti AO, John-Stewart G, Kiarie J, Richardson B, Kinuthia J, Krakowiak D, et al. Home visits during pregnancy enhance male partner HIV counselling and testing in Kenya: a randomized clinical trial. *AIDS* 2014;28:95–103.
- [89] Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014;371:234–47.
- [90] Penfold S, Manzi F, Mkumbo E, Temu S, Jaribu J, Shamba DD, et al. Effect of home-based counselling on newborn care practices in southern Tanzania one year after implementation: a cluster-randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2014;14:187.
- [91] Petry N, Egli I, Gahutu JB, Tugirimana PL, Boy E, Hurrell R. Phytic acid concentration influences iron bioavailability from biofortified beans in Rwandese women with low iron status. *J Nutr* 2014;144:1681–7.
- [92] Polis CB, Nakigozi GF, Nakawooya H, Mondo G, Makumbi F, Gray RH, et al. Preference for Sayana Press versus intramuscular Depo-Provera among HIV-positive women in Rakai, Uganda: a randomized crossover trial. *Contraception* 2014;89:385–95.
- [93] Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCCCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569–79.
- [94] ENCORE1 Study Group; Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, Orrell C, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;383:1474–82.
- [95] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341–50.
- [96] Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331–40.
- [97] Raifman JRG, Lanthorn HE, Rokicki S, Fink G. The impact of text message reminders on adherence to antimalarial treatment in northern Ghana: a randomized trial. *PLoS One* 2014;9:e109032.
- [98] Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:682–90.
- [99] Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143–55.
- [100] Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014;384:1265–72.
- [101] Richter L, Rotheram-Borus MJ, Van Heerden A, Stein A, Tomlinson M, Harwood JM, et al. Pregnant women living with HIV (WLH) supported at clinics by peer WLH: a cluster randomized controlled trial. *AIDS Behav* 2014;18:706–15.
- [102] Rosa G, Majorin F, Boisson S, Barstow C, Johnson M, Kirby M, et al. Assessing the impact of water filters and improved cook stoves on drinking water quality and household air pollution: a randomised controlled trial in Rwanda. *PLoS One* 2014;9:e91011.
- [103] Ryan KN, Stephenson KB, Trehan I, Shulman RJ, Thakwalakwa C, Murray E, et al. Zinc or albendazole attenuates the progression of environmental enteropathy: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(9):1507–1513.e1.
- [104] Shekalaghe S, Rutaihwa M, Billingsley PF, Chemba M, Daubenberger CA, James ER, et al. Controlled human malaria infection of Tanzanians by intradermal injection of aseptic, purified, cryopreserved *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91:471–80.
- [105] Sjouke B, Langslet G, Ceska R, Nicholls SJ, Nissen SE, Öhlander M, et al. Eprotrirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:455–63.
- [106] Sokal DC, Li PS, Zulu R, Awori QD, Combes SL, Simba RO, et al. Randomized controlled trial of the shang ring versus conventional surgical techniques for adult male circumcision: safety and acceptability. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:447–55.
- [107] Sossauer G, Zbinden M, Tebeu PM, Fosso GK, Untiet S, Vassilakos P, et al. Impact of an educational intervention on women's knowledge and acceptability of human papillomavirus self-sampling: a randomized controlled trial in Cameroon. *PLoS One* 2014;9:e109788.
- [108] Speich B, Ame SM, Ali SM, Alles R, Huwyler J, Hattendorf J, et al. Oxantel pamoate-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. *N Engl J Med* 2014;370:610–20.
- [109] Sumner SA, Pallangyo AJ, Reddy EA, Maro V, Pence BW, Lynch C, et al. Effect of free distribution of safety equipment on usage among motorcycle-taxi drivers in Tanzania—a cluster randomised controlled trial. *Injury* 2014;45:1681–6.
- [110] Sundry JS, Schumache HR, Kivitz A, Weinstein SP, Wu R, King-Davis S, et al. Riloncept for gout flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study. *J Rheumatol* 2014;41:1703–11.
- [111] Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2014;99:807–11.
- [112] Thakwalakwa C, Phiri A, Rollins N, Heikens GT, Barnell EK, Manary M, et al. Growth and HIV-free survival of HIV-exposed infants in Malawi: a randomized trial of two complementary feeding interventions in the context of maternal antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:181–7.
- [113] Tinto H, Diallo S, Zongo I, Guiraud I, Valea I, Kazienga A, et al. Effectiveness of artesunate-amodiaquine vs. artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Nanoro, Burkina Faso: a non-inferiority randomised trial. *Trop Med Int Health* 2014;19:469–75.
- [114] Tiono AB, Kangoye DT, Rehman AM, Kargougou DG, Kaboré Y, Diarra A, et al. Malaria incidence in children in South-West Burkina Faso: comparison of active and passive case detection methods. *PLoS One* 2014;9:e86936.
- [115] Tol WA, Komproe IH, Jordans MJ, Ndayisaba A, Ntamutumba P, Sipsma H, et al. School-based mental health intervention for children in war-affected Burundi: a cluster randomized trial. *BMC Med* 2014;12:56.
- [116] Tomlinson M, Doherty T, Ijumba P, Jackson D, Lawn J, Persson LA, et al. Goodstart: a cluster randomised effectiveness trial of an integrated, community-based package for maternal and newborn care, with prevention of mother-to-child transmission of HIV in a South African township. *Trop Med Int Health* 2014;19:256–66.
- [117] Ugwu EO, Obi SN, Iferikigwe ES, Dim CC, Ezugwu FO. Membrane stripping to prevent post-term pregnancy in Enugu, Nigeria: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(1):29–34.
- [118] West PA, Protopopoff N, Wright A, Kivaju Z, Tigererwa R, Moshia FM, et al. Indoor residual spraying in combination with insecticide-treated nets compared to insecticide-treated nets alone for protection against malaria: a cluster randomised trial in Tanzania. *PLoS Med* 2014;11(4):e1001630.
- [119] Westen EH, Kolk PR, van Velzen CL, Unkels R, Mmuni NS, Hamisi AD, et al. Single-dose compared with multiple day antibiotic prophylaxis for cesarean section in low-resource settings, a randomized controlled, noninferiority trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(1):43–9.
- [120] Yan H, Prista A, Ranadive SM, Damasceno A, Caupers P, Kanaley JA, et al. Effect of aerobic training on glucose control and blood pressure in T2DDM East African males. *ISRN Endocrinol* 2014;2014:864897.
- [121] Yeka A, Lameyre V, Afizi K, Fredrick M, Lukwago R, Kanya MR, et al. Efficacy and safety of fixed-dose artesunate-amodiaquine vs. artemether-lumefantrine for repeated treatment of uncomplicated malaria in Ugandan children. *PLoS One* 2014;9:e113311.

4. Risque de biais et description des interventions évaluées dans les essais randomisés conduits en Afrique Sub-Saharienne

4.1. Justification de l'étude

Compte tenu des capacités limitées de recherche en ASS, il est judicieux d'optimiser la qualité méthodologique et le « reporting » de la recherche réalisée dans ce contexte afin d'éviter le « gâchis de la recherche ». Ce gâchis pose un problème éthique souligné par la déclaration d'Helsinki ⁷³, à savoir que : « la recherche médicale sur les humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement admis et être basée sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique (...) » et que « les chercheurs ont le devoir de rendre publique les résultats de leur recherche sur les humains et sont responsables du caractère complet et de l'exactitude de leurs rapports ».

4.2. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer la qualité méthodologique des ECR conduits en ASS ainsi que la qualité du « reporting » des interventions. D'une part, nous avons déterminé le risque de biais des méthodes et dans quelle mesure des ajustements simples permettraient d'améliorer la qualité méthodologique des essais. D'autre part, nous avons évalué à quel point les interventions évaluées étaient complètement décrites dans les articles publiés.

4.3. Méthodes

A partir du même échantillon d'ECR identifiés dans la revue systématique sur les caractéristiques des ECR conduits en ASS, deux chercheurs ont évalué de manière indépendante les informations suivantes :

- Le risque de biais : nous avons utilisé l'outil développé par la collaboration Cochrane pour l'évaluation du risque de biais ¹⁰⁸. Les domaines méthodologiques évalués étaient : les méthodes de randomisation, d'assignation secrète, d'aveugle (participants, personnel de

l'étude et évaluateur(s) du critère de jugement principal, ainsi que de gestion des données manquantes (perdus de vue).

Pour chaque domaine évalué, nous avons identifié les problèmes méthodologiques susceptibles d'induire un risque de biais élevé. Nous avons ensuite déterminé si des ajustements méthodologiques simples pouvaient changer un risque de biais élevé en un faible risque de biais. Dans le contexte des capacités limitées de recherche en ASS, nous nous sommes uniquement focalisés sur les ajustements méthodologiques sans coût ou ayant un coût mineur, c'est-à-dire inférieur à 5% du coût total de l'essai ¹¹⁰.

- La description complète des interventions dans les articles intégraux d'ECR inclus. Pour cela, nous nous sommes basés les recommandations CONSORT ¹³⁸, leur extension pour les interventions non pharmacologiques ¹⁶³, ainsi que les éléments essentiels du guide de description et de réplcation des interventions (TIDieR) ¹⁴⁰.

Les éléments extraits pour chaque type d'interventions sont rapportés dans le tableau 1 (article).

Nous avons considéré une intervention complètement décrite lorsque, pour chaque type d'intervention, tous les éléments du tableau étaient rapportés dans l'article. Par ailleurs, nous avons systématiquement contacté par email les auteurs correspondants des publications ayant des informations incomplètes pour obtenir des détails complémentaires sur les interventions. Une relance était à chaque fois envoyée après un mois sans réponse.

- L'adhérence des journaux aux recommandations CONSORT : nous avons cherché sur les sites web des journaux ayant publiés les articles d' ECR considérés, l'exigence de l'adhérence aux recommandations CONSORT dans les instructions aux auteurs, ou au moins une référence au réseau EQUATOR ^{138 144}.

L'analyse des données était descriptive avec des évaluations avant et après : (1) évaluation du risque de biais initial et réévaluation après ajustements méthodologiques, 2) évaluation du « reporting » initial des interventions et réévaluation après intégration des informations recueillies auprès des auteurs correspondants. En outre, nous avons testé le lien entre l'adhérence aux recommandations CONSORT et la qualité du « reporting » des interventions.

4.4. Résultats

Les ECR inclus dans notre analyse avaient des plans expérimentaux en groupe parallèle dans 80% des cas, suivi de clusters (15%). Les « interventions contrôles » les plus fréquentes étaient des interventions actives (35%) ou des soins courants (26%). Les interventions évaluées décrivaient aussi bien des interventions pharmacologiques (médicament ou suppléments nutritionnels) que non pharmacologiques (interventions médico-psychologiques ou de réhabilitation fonctionnelle, dispositifs médicaux portables ou jetables, chirurgie ou autre stratégie thérapeutique) : 61% versus 39%.

Concernant les méthodes utilisées, nous avons relevé un risque de biais élevé ou « unclear » (détails insuffisants pour émettre un jugement) dans 38% (34% « unclear ») des ECR pour la méthode de génération de la séquence de randomisation, 61% (53%) pour la méthode d'assignation secrète, 71% pour l'absence d'aveugle des participants et du personnel de l'étude respectivement, 62% (42%) pour l'absence d'aveugle de l'évaluateur du critère principal (12%), et 36% (23%) pour la gestion des données manquantes.

Pour les 92 ECR (76%) ayant au moins un domaine méthodologique à haut risque de biais, des ajustements méthodologiques simples et peu coûteux permettraient de changer les domaines biaisés en faible risque de biais dans 24 ECR (19%). Cette modification du risque de biais concernait les méthodes de génération de la séquence de randomisation, d'assignation secrète et

de gestion des données manquantes. Les ajustements possibles sont représentés dans le tableau 2 (article).

A propos du « reporting » des interventions évaluées, 60% des interventions étaient rapportés de manière complète : 68% des interventions pharmacologiques et 46% des interventions non-pharmacologiques. Le recueil des informations complémentaires (éléments du « reporting » pour les 48 ECR incomplètement décrites) auprès des auteurs correspondants avait permis d'améliorer la description pour 22% des essais en questions (11 ERC : 3 interventions pharmacologiques et 8 non-pharmacologiques), soit 69% au total.

Les interventions publiées dans des journaux exigeant aux auteurs d'adhérer au CONSORT étaient complètement décrites dans 62% (n=51/82) des cas contre 51% (n=20/39) pour celles publiées dans les journaux sans référence explicite au CONSORT (Chi²=1,29 ; P=0.25).

4.5. Discussion et limites

Cette étude montre qu'il est possible de changer les domaines méthodologiques à haut risque de biais en domaines à faible risque de biais en appliquant des ajustements simples et à faible coût. De plus, la qualité du « reporting » des interventions évaluées dans ces essais peut être amélioré notamment au moyen de l'adhérence aux recommandations CONSORT.

Deux revues méthodologiques ont auparavant évalué la qualité méthodologique des ECR conduits en ASS et ont trouvé des résultats cohérents. Toutefois celles-ci portaient uniquement sur des essais relatifs au VIH-sida ou au paludisme, et aucune de ces revues ne s'était intéressée au risque de biais évitable dans les ECR inclus ^{58 164}.

Concernant le « reporting » des interventions dans les ECR, Paul Glasziou et collaborateurs avaient déjà constaté que la description incomplète des interventions était une importante barrière

à leur transposition en pratique clinique courante ¹³⁵. Ce « reporting » incomplet touche majoritairement les interventions non-pharmacologiques ^{136 165 166}.

Dans notre étude, 15% des ECR avaient un plan expérimental en cluster et évaluaient surtout des interventions pragmatiques ou complexes, surtout de type préventif et non-pharmacologique. En comparaison aux essais en « groupe parallèle », le risque de biais était plus élevé dans ces essais, sauf pour la gestion des données manquantes. Des évaluations empiriques ont montré que les prérequis méthodologiques liés aux ECR en cluster étaient souvent mal pris en compte ou décrits de manière inadéquate dans les essais conduits en ASS ¹⁵⁸.

Les résultats de cette étude impliquent la nécessité d'éviter des méthodes biaisés dans la conduite des ECR et de communiquer les résultats de manière plus transparente ¹³⁸, en particulier en ASS où les capacités de recherche (financement et expertise) sont limitées ¹⁵⁹.

Il y a plusieurs limites à cette étude. Le nombre relativement faible d'ECR inclus limite la généralisation de nos résultats. En outre, l'absence de biais de publication n'est pas totalement garantie malgré une stratégie de recherche validée et l'utilisation d'une base de données spécifiquement africaine ^{80 117}. De plus, l'évaluation des méthodes et du « reporting » des interventions reposent uniquement sur les articles publiés, même si les auteurs correspondants ont été contactés.

4.6. Article

REVIEW

Open Access



Avoidable waste related to inadequate methods and incomplete reporting of interventions: a systematic review of randomized trials performed in Sub-Saharan Africa

Lee Aymar Ndounga Diakou^{1,2,3*}, Francine Ntoumi^{1,4,5}, Philippe Ravaud^{2,3,6} and Isabelle Boutron^{2,3,6}

Abstract

Background: Randomized controlled trials (RCTs) are needed to improve health care in Sub-Saharan Africa (SSA). However, inadequate methods and incomplete reporting of interventions can prevent the transposition of research in practice which leads waste of research. The aim of this systematic review was to assess the avoidable waste in research related to inadequate methods and incomplete reporting of interventions in RCTs performed in SSA.

Methods: We performed a methodological systematic review of RCTs performed in SSA and published between 1 January 2014 and 31 March 2015. We searched PubMed, the Cochrane library and the African Index Medicus to identify reports. We assessed the risk of bias using the Cochrane Risk of Bias tool, and for each risk of bias item, determined whether easy adjustments with no or minor cost could change the domain to low risk of bias. The reporting of interventions was assessed by using standardized checklists based on the Consolidated Standards for Reporting Trials, and core items of the Template for Intervention Description and Replication. Corresponding authors of reports with incomplete reporting of interventions were contacted to obtain additional information. Data were descriptively analyzed.

Results: Among 121 RCTs selected, 74 (61%) evaluated pharmacological treatments (PTs), including drugs and nutritional supplements; and 47 (39%) nonpharmacological treatments (NPTs) (40 participative interventions, 1 surgical procedure, 3 medical devices and 3 therapeutic strategies). Overall, the randomization sequence was adequately generated in 76 reports (62%) and the intervention allocation concealed in 48 (39%). The primary outcome was described as blinded in 46 reports (38%), and incomplete outcome data were adequately addressed in 78 (64%). Applying easy methodological adjustments with no or minor additional cost to trials with at least one domain at high risk of bias could have reduced the number of domains at high risk for 24 RCTs (19%). Interventions were completely reported for 73/121 (60%) RCTs: 51/74 (68%) of PTs and 22/47 (46%) of NPTs. Additional information was obtained from corresponding authors for 11/48 reports (22%).

Conclusion: Inadequate methods and incomplete reporting of published SSA RCTs could be improved by easy and inexpensive methodological adjustments and adherence to reporting guidelines.

Keywords: Sub-Saharan Africa, Randomized controlled trials, Risk of bias, Reporting, Research implementation

* Correspondence: leeyamar@gmail.com

¹Fondation Congolaise pour la Recherche Médicale (FCRM), Brazzaville, République du Congo

²INSERM, UMR 1153 Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), METHODS Team, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Sub-Saharan Africa (SSA) is characterized by extensive morbidity and mortality mainly due to infectious diseases as well as chronic and noncommunicable diseases [1, 2]. As the standard for establishing the effectiveness of two interventions or more, randomized controlled trials (RCTs) are needed to overcome the global burden of disease and to improve health care in SSA.

Results of RCTs performed in high-income countries (HICs) cannot easily be transposed to SSA because of differences of contexts [3, 4]. In fact, the social and cultural environment, infrastructure organization and availability of facilities differ greatly [5]. For instance, in SSA, people often consult a physician late, frequently use self-medication and have several comorbidities (malnourishment, anemia, malaria, etc.) and do not always adhere to treatment [6, 7].

Recently, Chalmers and colleagues raised an important debate by highlighting that up to 85% of current research is wasted and that most of this waste is avoidable [8]. For example, a recent study showed that 43% of RCTs included in Cochrane systematic reviews had at least one domain at high risk of bias; while simple methodological adjustments with no or minor cost could have been applied to reduce this risk [9]. For example, the use of sequentially numbered, opaque, sealed envelopes to conceal the treatment allocation or performing an intention-to-treat analysis are simple low-cost methods that would avoid bias [9]. Similarly, Glasziou and colleagues demonstrated that inadequate reporting of interventions for RCTs was frequently a barrier to the transposition of research results to practice [10, 11].

This avoidable waste in research raises an important concern because such RCTs are not consistent with the Declaration of Helsinki which requires that “Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature (...)” and that “Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports.”

In a first study on the epidemiology of published RCTs performed in SSA, we showed that most RCTs focused on diseases with a high burden in SSA. However, the leadership and funding sources of these trials were mainly from high-income countries (HICs) [12]. The objective of the current study was to assess the avoidable waste in research related to inadequate methods (i.e., those leading to a high risk of bias) and incomplete reporting of interventions for RCTs performed in SSA.

Methods

This methodological systematic review was conducted and reported according to the Preferred Reporting Items

for Systematic reviews and Meta-Analyses Statements (PRISMA) [13]. The checklist items pertain to the content of the review is available in Additional file 1. As the study did not concern human or clinical data, we did not record the protocol on PROSPERO.

Searches

We performed a methodological systematic review of all RCTs conducted in SSA and published from 1 January 2014 to 31 March 2015. We relied on a sample of RCTs that was used in a previous work which aimed to describe the epidemiology of RCTs in SSA [13]. In brief, we searched for all reports of published RCTs indexed in PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and the African Index Medicus (AIM) based on the Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials [14] combined to a geographic search filter to identify RCTs in Africa [15]. The core search string was varied depending on the database (see Additional file 2). The AIM database was developed by the World Health Organization (WHO) in collaboration with the Association for Health Information and Libraries in Africa (AHILA). It gives access to information published in, or related to Africa and includes about 140 African journals [16]. The search strategy for the AIM database was carried out with the help of the head librarian of the WHO regional office for Africa (WHO-Afro). LAND searched PubMed and CENTRAL.

Study inclusion and exclusion criteria

We downloaded all retrieved references in Endnote and all duplicates were deleted. First, one of us (LAND) screened all titles and abstracts to identify the relevant studies based on defined eligibility criteria. Another researcher (CL or RH or AB) confirmed the trials' eligibility. If the information was unclear or insufficient in the abstract, the full-text article was systematically retrieved to confirm eligibility. Then, the same researcher (LAND) retrieved all full texts and assessed their eligibility. We included RCTs with at least one center located in SSA. International multicenter trials including both participants from SSA and non-SSA countries were also eligible. We defined an RCT as a clinical study that randomly allocated participants to different interventions: pharmacological treatments (PTs) including drugs or nutritional supplements; and nonpharmacological treatments (NPTs) such as education and training (e.g., exercise program), service delivery, rehabilitation, devices or surgery. We excluded reports of secondary publications of RCTs, phase I/II trials, pilot studies, nonrandomized and pseudo-randomized studies, observational studies, and reports of studies pooling data from more than one RCT. Protocols of RCTs, meeting abstracts, letters, comments and books were also excluded. We did not apply any language restriction for study eligibility.

Data extraction strategy

Two review authors independently recorded data by using a standardized data extraction form. Disagreements were resolved by discussion and consensus. We systematically assessed and recorded the following:

1. General characteristics of RCT reports
We recorded the study location, the medical area, study design, type of experimental interventions (PTs or NPTs) and the comparator, and sample size.
2. Risk of bias of the RCTs

Table 1 Definition of the domains of the Risk of Bias tool and the support for judgement according to the *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*

Domains (type of bias)	Review authors' judgement		
	Low risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias.
Random sequence generation (selection bias)	The investigators describe a random component in the sequence generation process such as drawing of lots	The investigators describe a nonrandom component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, nonrandom approach	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of "low risk" or "high risk"
Allocation concealment (selection bias)	Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because of the use of, for example, sequentially numbered, opaque, sealed envelopes to conceal allocation	Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on assignment envelopes used without appropriate safeguards (e.g., if envelopes were unsealed or nonopaque or not sequentially numbered)	Insufficient information to permit judgement of "low risk" or "high risk". This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example, if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding • Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding • Blinding of key study participants and personnel attempted but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient information to permit judgement of "low risk" or "high risk" • The study did not address this outcome
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding • Blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding • Blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient information to permit judgement of "low risk" or "high risk" • The study did not address this outcome
Incomplete outcome data (attrition bias)	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No missing outcome data • Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias) • Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups • For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate • For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size • Missing data have been imputed using appropriate methods. 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups • For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate • For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size • "As-treated" analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization • Potentially inappropriate application of simple imputation. 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of "low risk" or "high risk" (e.g., number randomized not stated, no reasons for missing data provided) • The study did not address this outcome.

We used the Risk of Bias (RoB) tool developed by the Cochrane Collaboration [17] to assess the following key domains: sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, care providers and outcome assessors, and incomplete outcome data. Two researchers (LAND and (CL or RH or AB)) independently assessed the risk of bias and then discussed the assessment to reach consensus. A third assessor (IB) was involved if needed. For each domain, we evaluated whether the risk of bias was high (i.e., may alter the results seriously), low (i.e., if present, unlikely to alter the results seriously), or unclear (i.e., insufficient information reported to permit judgement) [17]. The definition of the domains of the RoB tool and the support for judgement are reported in Table 1 [18]. For each trial with at least one domain at high risk of bias, we identified the methodological problem(s) and determined whether easy adjustments with no or minor cost could change the domains to low risk of bias according to the

classification proposed by Yordanov and colleagues [9]. We focused on easy methodological adjustments with no or minor costs because of funding constraints related to research in the context of SSA. Minor cost was defined as $\leq 5\%$ of the total cost of the trial [9]

3. Completeness of reporting characteristics of health care interventions

To evaluate the completeness of reporting of the interventions, we used a standardized data extraction form based on the Consolidated Standards for Reporting Trials (CONSORT) statement, its extension for NPTs as well as core items of the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) Checklist [19–21]. The data extraction for each type of interventions is reported in Table 2.

We considered an intervention completely reported when the fields listed in Table 2 were reported and when applicable [22]. Then, we systematically emailed the corresponding authors of reports with incomplete reporting of the intervention and asked

Table 2 Extraction fields across different types of health care interventions

Extraction fields	Type of interventions			
	Pharmacological (drugs and nutritional supplements)	Nonpharmacological (rehabilitation, behavioral treatment, education, psychotherapy)	Surgical procedures and medical devices (disposal or implementable)	Other (e.g., therapeutic strategies)
Setting (location and type of infrastructure delivering the intervention)	x	x	x	x
Dose	x			
Mode of administration (e.g., oral versus intravenous)	x			
Timing	x			
Duration of treatment	x			
Treatment adherence	x	x		
Intervention development process		x		
Intervention content (components)		x		
Equipment or materials used or provided (physical or informational)		x		x
Mode of implementation (e.g., individually versus in groups)		x		
Schedule (frequency or intensity, timing and duration)		x		
Care provider background		x	x	x
Pre-(operative) care			x	x
Anesthesia			x	
Procedure (sequencing of the technique)			x	x
Post-(operative) care			x	x

them to send us any missing details. One reminder was systematically sent after 1 month of no reply. We concluded no response when any reply was received to that reminder 3 months later.

4. Endorsement of CONSORT by journals
We systematically searched all journal’s websites for instructions to authors to check whether it required adherence to the CONSORT statement or to the EQUATOR Website.

Data analysis

We entered the details of initial and follow-up ratings of reports into a customized Excel database. All analyses involved the use of SAS for Windows 9.3 (SAS Inst., Cary, NC, USA). For each item assessed, and by intervention type, data were summarized descriptively as frequency and percentage or median and interquartile range (IQR). We performed a post hoc analysis, using a chi-square test for categorical data, to assess the link between the endorsement of CONSORT by journals and the completeness of intervention reporting (alpha = 0.05).

Results

Reports identification

The screening process is described in Fig. 1. The search identified 1827 reports after removing duplicates. The initial screening excluded 1627 records. For the remaining

200 reports, the full-text articles were retrieved for analysis. We declared 79 reports ineligible because they concerned secondary analyses of primary RCT reports (81%, *n* = 64) or were conducted in northern Africa (19%, *n* = 15). Overall, 121 reports were included for data extraction. All the selected references are reported in the Additional file 3.

Study characteristics

General characteristics of the studies are in Table 3. Most RCTs focused on malaria (20%, *n* = 25), HIV/AIDS (19%, *n* = 24), tuberculosis (3.3%; *n* = 4), diarrheal diseases (2.4%; *n* = 3), preterm birth complications (1.6%; *n* = 2) and other diseases (52.2%, *n* = 63).

The median (IQR) sample size was 346 [160–932]. The study design was mainly parallel individual groups (80%, *n* = 97) and cluster RCTs (15%, *n* = 19). Interventions evaluated both PTs (61%, *n* = 74) and NPTs (39%, *n* = 47), including participative interventions (85%, *n* = 40), surgical procedures (2%, *n* = 1), implementable or disposal devices (2%, *n* = 3) and therapeutic strategies (2%, *n* = 3). The comparator interventions were active interventions (35%, *n* = 43), usual care (26%, *n* = 32) or placebo (19%, *n* = 24).

Inadequate methods and risk of bias in RCTs

The risk of bias in reports of RCTs is in Fig. 2. Overall, 92/121 trials (76%) had at least one domain at high risk of bias. Included RCTs were at high risk

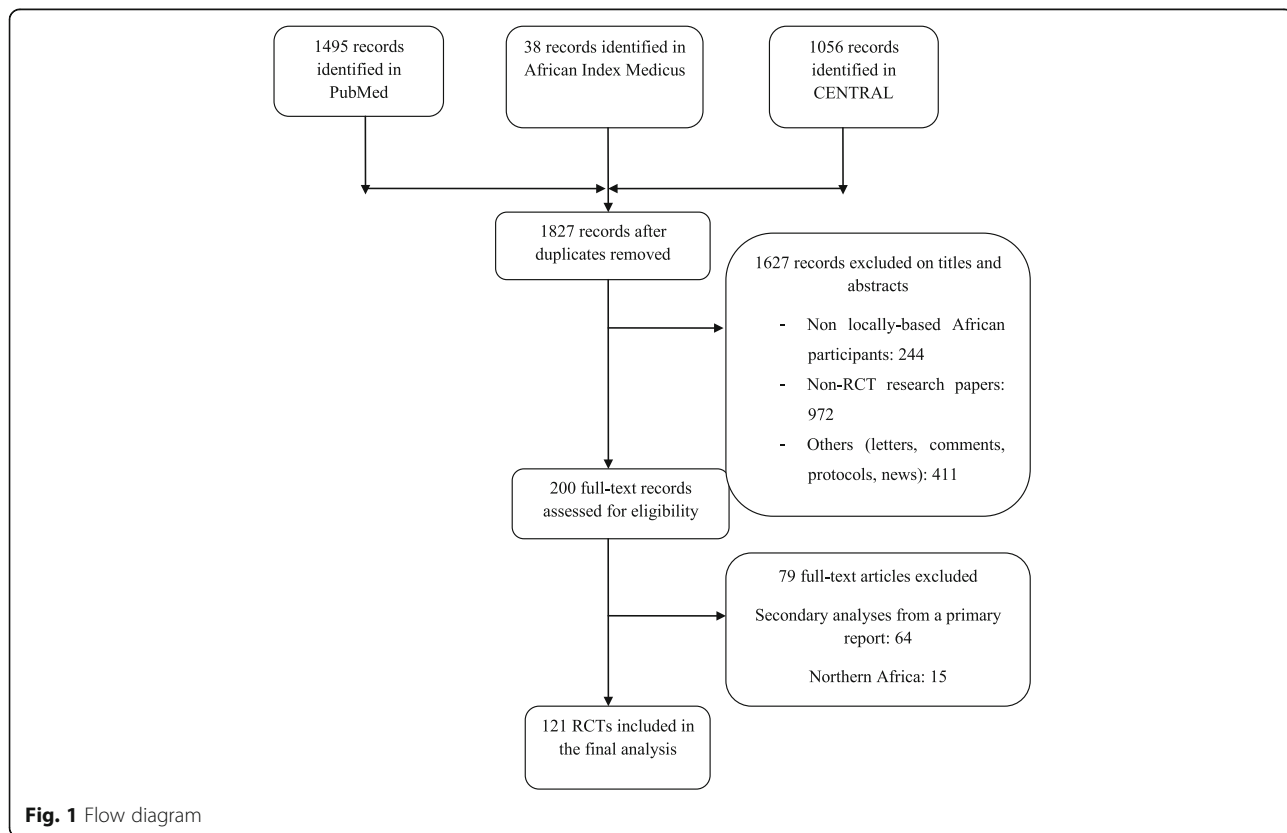


Fig. 1 Flow diagram

Table 3 General characteristics of the included randomized controlled trial reports

Characteristics	N = 121
Trial location	
Sub-Saharan countries only	104 (85.9)
• South Africa	20 (19.2)
• Nigeria	12 (11.5)
• Tanzania	10 (9.6)
• Kenya	8 (7.6)
• Uganda	8 (7.6)
• Malawi	6 (5.7)
• Rwanda	4 (3.8)
• Ethiopia	3 (2.8)
Several Sub-Saharan countries	5 (4.1)
Sub-Saharan African countries and high-income countries (HICs) or other countries (not HICs)	12 (8.9)
Medical area	
Malaria	25 (20.6)
HIV/AIDS	24 (19.9)
Tuberculosis	4 (3.3)
Diarrheal diseases	3 (2.4)
Preterm birth complications	2 (1.6)
Other diseases	63 (52.2)
Study design	
Parallel groups	97 (80.1)
Clusters	19 (15.8)
Factorial design	3 (2.4)
Cross-over	2 (1.7)
Experimental intervention	
Pharmacological (drugs and nutritional supplements)	74 (61.1)
Nonpharmacological	47 (38.9)
• Participative interventions	40 (85.1)
• Devices	3 (6.3)
• Surgical procedures	1 (2.3)
• Therapeutic strategies	3 (6.3)
Comparator	
Active treatment	43 (35.5)
Usual care	32 (26.4)
Placebo	24 (19.9)
Other	22 (18.2)
Sample size (median [IQR])	346 [160–932]

Data are number. (%) unless indicated. IQR interquartile range

of bias for 5 (4%) for generation of randomization sequence, 10 (8%) for allocation concealment, 87 (71%) for both blinding of participants and personnel, and 61 (50%) for blinding of outcome

assessor. Incomplete outcome data were inadequately addressed in 16 (13%).

Applying easy methodological adjustments with no or minor additional cost to trials with at least one domain at high risk of bias could have reduced the number of domains at high risk for 24 trials (19%). These adjustments could correct all trials at high risk of bias for sequence generation, allocation concealment and incomplete outcome data especially. None of the RCTs at high risk of bias for blinding status of participants, personnel or outcome assessors could be corrected because this would involve a medium or difficult adjustment with major cost [9]. All methodological adjustments applied to each identified problem according to the domain of risk of bias are described in Table 4.

Completeness of the intervention reporting

Reporting of each intervention item for included RCTs is described in Fig. 3. The information needed was completely reported in 60% ($n = 73/121$) of the articles; 68% ($n = 51/74$) of PTs and 46% ($n = 22/47$) of NPTs. None of the RCTs evaluating surgical procedures ($n = 1$), medical devices ($n = 3$), or therapeutic strategies ($n = 3$) was completely reported. Request for additional information for reports with incomplete reporting provided data for 11/48 RCTs (22%).

Overall, we found that 68% ($n = 82/121$) of RCTs were published in a journal requiring adherence to CONSORT. Reporting was complete in 62% ($n = 51/82$) of RCTs published in journals requiring adherence to the guidelines versus 51% ($n = 20/39$) when published in a journal not requiring CONSORT adherence; $\chi^2 = 1.29$; $P = 0.25$.

Discussion

We evaluated the avoidable waste in research related to inadequate methods and incomplete reporting of interventions in reports of RCTs performed in SSA and published over 1 year. Applying easy and methodological adjustments with no or minor cost could have limited the number of domains at high risk of bias for 19% of trials with at least one domain at high risk. Moreover, additional information requested of the corresponding authors of reports with incomplete descriptions overall improved the completeness of trial reporting from 60% to 69%.

Comparison with other studies

Most studies evaluating the reporting and methods of RCTs conducted in SSA focused on specific diseases, and to our knowledge, none evaluated the impact of methodological adjustments [23–26]. In a review of 76 RCTs of HIV/AIDS conducted in Africa, the generation of the randomization sequence and the allocation concealment were judged

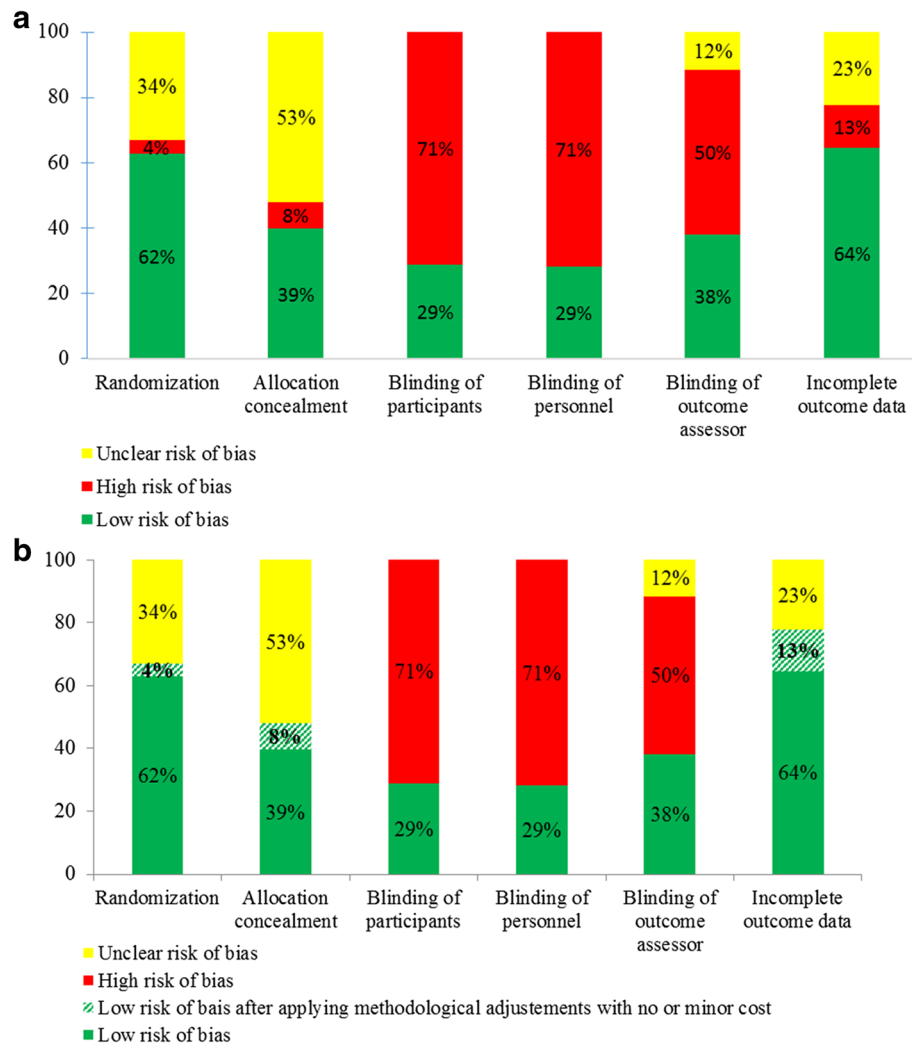


Fig. 2 Risk of bias in 121 randomized controlled trials (RCTs) performed in Sub-Saharan Africa. Initial risk of bias (a) and risk of bias after applying easy methodological adjustments with no or minor additional cost (b). Vertical bars represent domains assessed according to the Risk of Bias tool of the Cochrane Collaboration

Table 4 Problems identified in randomized controlled trials confirmed to be at high risk of bias and methodological adjustments with no or minor cost applied

Domains	Type of problem in original trial report	N = 121 No. (%)	Methodological adjustment	Cost
Generation of randomization sequence	Inappropriate randomization methods including sequence generated by some rule based on date/day of admission or on hospital or clinic record number	5 (4)	Referring to a random number table; Using a computer random-number generator Coin tossing Shuffling cards or envelopes Throwing dice Drawing of lots	No cost
Allocation concealment	No explicitly unconcealed procedure or unsealed or nonopaque or not sequentially numbered envelopes	10 (8)	Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization) or sequentially numbered, opaque, sealed envelopes	Minor
Incomplete outcome data	Exclusion of patients from the analysis	14 (11)	Intention-to-treat analysis	No cost
	Intention-to-treat analysis but inadequate missing data imputation	2 (1)	Intention-to-treat analysis with a multiple imputation method	Minor

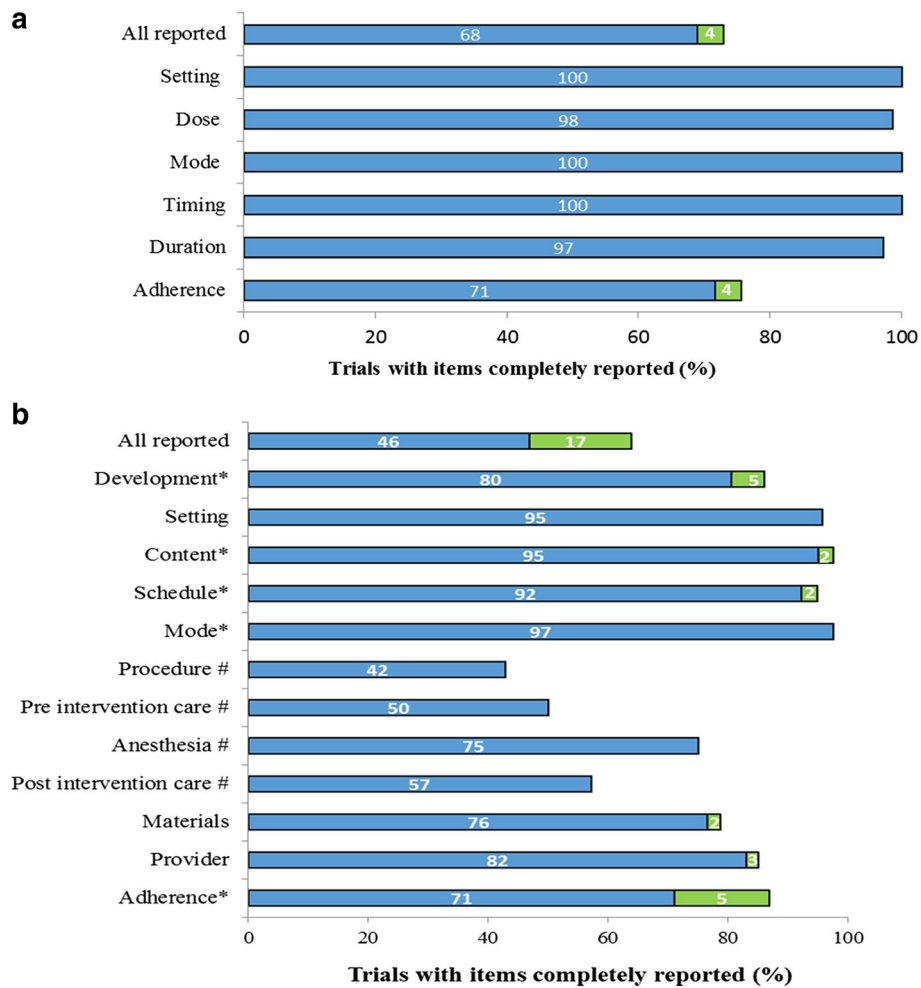


Fig. 3 Reporting of interventions evaluated in randomized controlled trials (RCTs) performed in Sub-Saharan African ($n = 121$). Pharmacological treatments, $n = 74$ RCTs (a) and nonpharmacological treatments, $n = 47$ RCTs (b). For both type of interventions, the percentage of interventions rated as completely reported for each item in initial trial reports is illustrated in *blue*. The additional percentage after author reply is in *green*. (*) items assessed only for participative interventions. (#) items assessed only for devices or surgical procedures

adequate for only 41% and 51% of trials respectively, and 33% of trials reported blinded outcome assessors [24]. Another descriptive analysis of 60 African RCTs of malaria reported adequate generation of random sequence and allocation concealment for 58% and 23% respectively, with participants or providers adequately blinded in 38% and loss to follow-up accounted for in 81% of reports [26]. Even though results vary to some extent among studies, these reviews raised substantial issues related to inadequate methods in SSA trials.

Furthermore, the concern of poor trial reporting remains a long-told story [27, 28]. Although we did not find any study specifically focusing on how completely interventions are described in reports of SSA RCTs, the inadequate description of interventions in trial reports has been pointed out for many years [9, 11, 12].

In their early analysis, Glasziou and colleagues concluded that poor reporting was an important barrier to the replication of interventions in clinical practice [9]. Recently, Hoffmann and colleagues showed inadequate descriptions for more than 60% of NPTs [29]. In another cross-sectional study of published trials, Schröter and colleagues highlighted that the most poorly described aspects of interventions in trial reports were the actual procedures involved, including the sequencing of the technique (what happened, how and when) and the physical or informational materials used [30]. These results were confirmed in our analysis of trials conducted in SSA. To increase research value, we must develop specific tools and support accessibility to researchers based in SSA. Furthermore, we need to work on specific solutions and tools to decrease this waste in SSA.

Perspectives and implications

The CONSORT statement was developed to improve the reporting of RCTs [19]. However, even if the quality of reporting for RCTs has significantly increased since the publication and the endorsement of CONSORT by many journals [31–33], the reporting of interventions remains insufficient, particularly for NPTs [34–36]. To address this issue, the extension of the CONSORT statement for NPTs and the TIDieR Checklist were developed to improve the implementation of interventions in clinical practice [20, 21]. Nevertheless, adherence to these reporting guidelines must be improved at different levels, first by helping authors adherence to the CONSORT statement when writing the first draft of the manuscript. Second, editors should require and enforce adherence to the CONSORT statement. Third, the completeness of reporting should be monitored at the peer-review process by the submission of checklists or other types of interventions such as the development of tools to combine the CONSORT checklist and its extensions [37].

The implications of this work are important for SSA because of the small number of RCTs performed in this part of the world [38], and the shortage of research resources. For this reason, waste must be addressed. In accordance previous works [9, 39], our results highlight that waste in RCTs in SSA could be avoided with simple and inexpensive methodological adjustments as well as a better reporting of interventions. Investigators should be informed of the feasibility of these adjustments and reporting guidelines when planning their trials and drafting their reports to limit the number of flaws in trial methods and poor descriptions of interventions at an early stage [10, 12, 40]. The Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) network is an international initiative created to improve the reliability and value of published health research literature by promoting transparent and accurate reporting and wider use of robust reporting guidelines (<http://www.equator-network.org/>). In our study, articles journals recommending reporting guidelines in their instructions to authors have a better description of interventions than those that did not recommend any reporting guidelines.

Limitations

This study has limitations. First, our results are based on a sample of published RCTs over 1 year, which could limit generalization. Although our search strategy was large, we cannot ensure that we identified all published RCTs performed in SSA. Second, the assessment of methods and reporting quality relies on what was reported in the published RCT reports, and a gap could exist between what was reported and what was done.

Conclusion

Inadequate methods and incomplete reporting of published RCTs performed in SSA could be improved by easy and inexpensive methodological adjustments and adherence to reporting guidelines.

Additional files

Additional file 1: PRISMA Checklist. (DOC 64 kb)

Additional file 2: Search strategy for randomized controlled trials' (RCTs) reports. (DOC 26 kb)

Additional file 3: References for the selected randomized controlled trials' (RCTs) reports. (DOC 128 kb)

Abbreviations

AHILA: Association for Health Information and Libraries in Africa; AIM: African Index Medicus; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EQUATOR: Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research; HICs: High-income countries; HIV/AIDS: Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome; IQR: Interquartile range; NPTs: Nonpharmacological treatments; PTs: Pharmacological treatments; RCT: Randomized controlled trial; RoB: Risk of bias; SSA: Sub-Saharan Africa; TIDieR: Template for Intervention Description and Replication; WHO: World Health Organization

Acknowledgements

We thank all the corresponding authors for additional data provided. We also thank Clément Lazarus, Romana Haneef and Aïda Bafeta (all from Centre d'Épidémiologie Clinique, Hôpital Hôtel Dieu, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris) who participated in the confirmation of the report's eligibility and data extraction; as well as Laura Smales (BioMedEditing, Toronto, Canada) for editing this manuscript.

Funding

LAND received a training grant on implementation research (Tims ID: B40091) from the Special Program for Research and Training in Tropical Diseases, World Health Organization (TDR-WHO).

Availability of supporting data

All data generated or analyzed during this study are included in this published article (and its supplementary information files).

Authors' contributions

IB, LAND, FN and PR designed the study. LAND collected and analyzed the data. IB, LAND, FN and PR interpreted the data and IB. LAND wrote the draft. FN helped in obtaining research funding. FN and PR critically reviewed the manuscript for intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

PR is director of the French Cochrane Center and the French Equator Centre. IB is deputy director of the French Equator Centre, co-convenor of the Cochrane Bias Methods Group and senior editor of *Trials*. All authors declare no financial relationships with any organizations that could appear to have influenced the submitted work.

Consent for publication

Not applicable

Ethics approval and consent to participate

Not applicable

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Fondation Congolaise pour la Recherche Médicale (FCRM), Brazzaville, République du Congo. ²INSERM, UMR 1153 Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), METHODS Team, Paris, France. ³Paris Descartes University, Paris, France. ⁴Marien Ngouabi University, Brazzaville, Democratic Republic of the Congo. ⁵Institute for Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen, Germany. ⁶Centre d'Épidémiologie Clinique, Hôpital Hôtel Dieu, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France.

Received: 7 December 2016 Accepted: 17 May 2017

Published online: 05 July 2017

References

- Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71.
- Mensah GA, Roth GA, Sampson UK, Moran AE, Feigin VL, Forouzanfar MH, Naghavi M, Murray CJ, GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Mortality from cardiovascular diseases in sub-Saharan Africa, 1990–2013: a systematic analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2013. *Cardiovasc J Afr*. 2015;26(2 Suppl 1):S6–10.
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?”. *Lancet*. 2005;365(9453):82–93.
- Burchett HE, Dobrow MJ, Lavis JN, Mayhew SH. The applicability and transferability of public health research from one setting to another: a survey of maternal health researchers. *Glob Health Promot*. 2013;20(1):16–24. doi:10.1177/1757975913476904.
- Garner P, Kale R, Dickson R, Dans T, Salinas R. Getting research findings into practice: implementing research findings in developing countries. *BMJ*. 1998;317(7157):531–5.
- Anglaret X, Scott CA, Walensky RP, Ouattara E, Losina E, Moh R, Becker JE, Uhler L, Danel C, Messou E, Eholié S, Freedberg KA. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. *Antivir Ther*. 2013;18(1):45–55. doi:10.3851/IMP2231. Epub 2012 Jul 18.
- Seyler C, Adjé-Touré C, Messou E, Dakoury-Dogbo N, Rouet F, Gabillard D, Nolan M, Toure S, Anglaret X. Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa. *AIDS*. 2007;21(9):1157–64.
- Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374(9683):86–9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9. Epub 2009 Jun 12.
- Yordanov Y, Dechartres A, Porcher R, Boutron I, Altman DG, Ravaud P. Avoidable waste of research related to inadequate methods in clinical trials. *BMJ*. 2015;350:h809.
- Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008;336(7659):1472–4.
- Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, Michie S, Moher D, Wager E. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014;383(9913):267–76.
- Ndounga Diakou LA, Francine Ntoumi, Philippe Ravaud, Isabelle Boutron. Published randomized trials performed in Sub-Saharan Africa focus on high burden diseases but are frequently funded and led by high income countries. *J Clin Epidemiol*. 2016. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.10.008.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21.
- Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stepinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(2):130–6.
- Pienaar E, Grobler L, Busgeeth K, Eisinga A, Siegfried N. Developing a geographic search filter to identify randomized controlled trials in Africa: finding the optimal balance between sensitivity and precision. *Health Info Libr J*. 2011;28(3):210–5.
- Atani M, Kabore MP. African Index Medicus: improving access to African health information. *SA Fam Pract*. 2007;49(2):4–7.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration; 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
- Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):295–309.
- Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, Altman DG, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687.
- Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M, Medical Research Council Guidance. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008;337:a1655.
- Isaakidis P, Ioannidis JPA. Evaluation of cluster randomized controlled trials in Sub-Saharan Africa. *Am J Epidemiol*. 2003;158:921–6.
- Siegfried N, Clarke M, Volmink J, Van der Merwe L. African HIV/AIDS trials are more likely to report adequate allocation concealment and random generation than North American trials. *PLoS One*. 2008;3(10):e3491.
- Zani B, Pienaar ED, Oliver J, Siegfried N. Randomized controlled trials of HIV/AIDS prevention and treatment in Africa: results from the Cochrane HIV/AIDS Specialized Register. *PLoS One*. 2011;6(12):e28759. doi:10.1371/journal.pone.0028759.
- Lutje V, Gerritsen A, Siegfried N. Randomized controlled trials of malaria intervention trials in Africa, 1948 to 2007: a descriptive analysis. *Malar J*. 2011;10:61.
- Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ*. 2010;340:c723.
- Dechartres A, Charles P, Hopewell S, Ravaud P, Altman DG. Reviews assessing the quality or the reporting of randomized controlled trials are increasing over time but raised questions about how quality is assessed. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2):136–44. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.015.
- Hoffmann TC, Eructi C, Glasziou PP. Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomized trials. *BMJ*. 2013;347:f3755.
- Schroter S, Glasziou P, Heneghan C. Quality of descriptions of treatments: a review of published randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2012;2:6.
- Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, Gaboury I. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185(5):263–7.
- Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, Dias S, Schulz KF, Plint AC, Moher D. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:MR000030.
- To MJ, Jones J, Emará M, Jadad AR. Are reports of randomized controlled trials improving over time? A systematic review of 284 articles published in high-impact general and specialized medical journals. *PLoS One*. 2013;8(12):e84779.
- Hopewell S, Altman DG, Moher D, Schulz KF. Endorsement of the CONSORT Statement by high impact factor medical journals: a survey of journal editors and journal “Instructions to Authors”. *Trials*. 2008;9:20.
- Hoffmann T, English T, Glasziou P. Reporting of interventions in randomised trials: an audit of journal instructions to authors. *Trials*. 2014;15:20.
- Nagendran M, Harding D, Teo W, Camm C, Maruthappu M, McCulloch P, Hopewell S. Poor adherence of randomised trials in surgery to CONSORT guidelines for non-pharmacological treatments (NPT): a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003898.
- Barnes C, Boutron I, Giraudeau B, Porcher R, Altman DG, Ravaud P. Impact of an online writing aid tool for writing a randomized trial report: the COBWEB (Consort-based WEB tool) randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015;13:221.
- Ahmad N, Boutron I, Dechartres A, Durieux P, Ravaud P. Geographical representativeness of published and ongoing randomized controlled trials.

The example of: Tobacco consumption and HIV infection. *PLoS One*. 2011; 6(2):e16878. doi:10.1371/journal.pone.0016878.

39. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, Schulz KF, Tibshirani R. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):166–75.
40. Cook A, Douet L, Boutron I. Descriptions of non-pharmacological interventions in clinical trials. *BMJ*. 2013;347:f5212. doi:10.1136/bmj.f5212.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



5. Synthèse et perspectives

5.1. Principaux résultats

Nos travaux ont montré que le nombre d'essais randomisés publiés réalisés en ASS est limité (121 sur une période de 14 mois), avec une contribution inégale des pays ; certains pays n'ayant publié aucun ECR pendant la période considérée. Nos résultats soulignent le rôle très important des pays à haut revenu pour le financement et la responsabilité scientifique (auteur correspondant) de ces études. En effet, plus de 80% des ECR sont financés par des pays à haut revenu et 49% des auteurs correspondants étaient affiliés aux structures de recherche de ces mêmes pays. En revanche, les questions de recherche abordées dans ces ECR ciblent les problématiques représentant la charge de morbidité la plus élevée en ASS.

L'évaluation de la qualité méthodologique des ECR conduits en ASS a montré un risque de biais relativement faible (sauf pour la méthode d'aveugle), même si pour de nombreux essais, cette évaluation n'était pas faisable à cause du manque d'information sur les méthodes (risque de biais « unclear »). Des ajustements méthodologiques simples et d'un coût mineur permettraient d'éviter des ECR à haut risque de biais dans 19% des cas. Ces ajustements sont particulièrement applicables aux domaines de la randomisation, de l'assignation secrète et de la gestion des données manquantes. Enfin, l'évaluation de la qualité du « reporting » des interventions évaluées dans les ECR conduits en ASS a montré une description insuffisamment complète qui peut constituer un obstacle pour la transposition des résultats dans la pratique clinique^{167 168}.

5.2. Implications

5.2.1. Planification des essais contrôlés randomisés

Le rôle des pays à haut revenu en ASS soulève plusieurs questions^{164 58}.

L'implication ces pays et de leurs institutions de recherche joue actuellement un rôle majeur dans la lutte contre la charge de morbidité en ASS⁶⁵. Elle a permis la planification et la mise en œuvre d'ECR répondant à des questions pertinentes^{169 170 164 12 171} qui n'auraient peut-être pas été conduits sans cette implication. Par ailleurs, on peut espérer un transfert d'expertise entre les institutions des pays à haut revenus et des pays d'ASS où sont réalisés ces ECR¹⁵⁹. En revanche, cette situation peut avoir des inconvénients pour le développement de la recherche au niveau local^{170 164} avec le risque potentiel d'une perte de contrôle par l'ASS de son agenda de recherche et donc des priorités de recherche telles que perçus par les patients, professionnels et chercheurs locaux, ainsi qu'un désengagement total des autorités locales à financer la recherche¹⁷². De plus, les essais cliniques conduits en ASS par des investigateurs affiliés aux structures de recherche des pays à haut revenu peut priver les pays hôtes des opportunités de renforcer leurs capacités de recherche et de répondre efficacement aux défis de santé auxquels ils font face^{168 159 173}. Par conséquent, il est primordial de trouver des mécanismes encourageant les gouvernements d'ASS à s'impliquer financièrement dans la planification des ECR locaux pour garantir non seulement une autonomie et un leadership propres à la région^{174 149}, mais également pour disposer d'interventions de santé applicables localement^{54 55}.

La contribution des pays d'ASS aux ECR et à la recherche clinique en général reste limitée à des pays comme l'Afrique du Sud, le Nigéria, le Kenya ou la Tanzanie qui semblent avoir des structures beaucoup plus opérationnelles^{175 169 176}. Il est de ce fait fondamental d'examiner les disparités organisationnelles et socio-culturelles des différents pays d'ASS pour comprendre les facteurs associés à la contribution supérieure de certains pays par rapport à d'autres. Le niveau de

dépenses de santé ainsi que la mise en place de programmes académiques d'épidémiologie et de santé publique ont par exemple été cités comme des facteurs importants^{177 175}. Par ailleurs, il est nécessaire d'accroître le nombre d'ECR en ASS pour apporter des preuves fiables aux professionnels de santé concernant l'efficacité ou l'innocuité des interventions^{48 178}.

D'autres interventions spécifiques sont indispensables pour renforcer les capacités de recherche en ASS : une coordination et un monitoring local de la recherche, une structuration de la recherche autour de partenariats locaux ou régionaux, l'accès facile à l'information, la représentation dans les conseils éditoriaux des journaux, le soutien aux individus via des perspectives intéressantes de carrières^{159 78 179 180 181}. Ces actions doivent être portées par les décideurs politiques, les médias et le public^{182 159 183}.

5.2.2. Conduite des essais contrôlés randomisés

La qualité méthodologique des ECR conduits en ASS a principalement été évaluée dans des revues méthodologiques d'essais sur le VIH-sida et sur le paludisme^{58 164}. Par exemple, dans la revue des ECR sur le VIH-sida, le risque de biais était élevé ou difficilement évaluable (« unclear ») dans aucun essai (44% unclear), 1% (47%), 6% (48%) respectivement pour les méthodes de randomisation, d'assignation secrète et d'aveugle (évaluateur du critère principal)⁵⁸. Dans la seconde revue des ECR sur le paludisme, le risque de biais élevé (ou « unclear ») dans 6% (35%), 16% (60%), 16% (45%) des essais respectivement pour les méthodes de randomisation, d'assignation secrète et d'aveugle (participants et fournisseurs de soins)¹⁶⁴.

Globalement le risque de biais n'est à priori pas plus important dans les ECR conduits en ASS que dans ceux réalisés dans ou par les pays à haut revenu¹¹¹. Il a par exemple été estimé dans le domaine du VIH-sida, que les ECR conduits en ASS avaient 3 fois et 2 fois plus de chance de rapporter de manière adéquate respectivement les méthodes de génération de la séquence de randomisation et d'assignation secrète, en comparaison aux essais conduits en Amérique du Nord

¹⁸⁴. Les auteurs de cette étude ont expliqué leurs résultats notamment du fait de la conduite d'ECR en ASS par des investigateurs à la réputation éventuellement internationale (source de financement, expertise méthodologique et travail largement collaboratif ou compétitif), ainsi que par un possible biais éditorial ou de publication favorisant la sélection de manuscrits d'essais de meilleure qualité méthodologique ^{184 185}.

Des travaux antérieurs montrent que la qualité méthodologique des ECR tend globalement à s'améliorer avec le temps (réduction de la proportion d'essais à haut risque de biais), mais la qualité du « reporting » des méthodes reste insuffisante ^{111 138}.

Notre travail a permis de souligner que les problèmes méthodologiques identifiés dans les ECR à risque de biais élevé pouvaient être corrigés au moyen d'ajustements simples (séquence de randomisation générée par ordinateur, utilisation d'enveloppes opaques scellées pour l'assignation secrète ou l'analyse en intention de traiter pour la prise en compte des écarts aux protocoles) et à moindre coût (<5% du coût de l'essai), dans le contexte des pays à capacités de recherche limitées ^{110 186}. Des méthodes biaisées entraînent une surestimation de l'effet traitement et peuvent impacter négativement la sécurité des patients en pratique ¹⁰². Il est donc nécessaire de vulgariser les méthodes sûres auprès des chercheurs (dont ceux d'ASS) pour éviter le « gâchis de la recherche » en rapport avec des méthodes inadéquates ^{82 85}. L'élaboration de stratégies et d'outils méthodologiques adaptés au contexte local des pays d'ASS favoriserait l'adoption des standards de l'évaluation thérapeutique ⁴⁶.

A l'instar de certaines analyses bibliographiques sur les ECR conduits en ASS ^{169 184 187}, notre étude a rapporté une proportion non négligeable d'ECR évaluant des interventions préventives, dans des circonstances complémentaires ou non à l'utilisation de médicaments. Ces essais révèlent un volet interventionnel tout aussi pertinent dans une région où la mortalité maternelle et infantile et la charge de morbidité liées aux infections restent élevées, avec un accès limité aux

services et soins de santé ^{7 149}. Ces essais de ciblaient notamment la mortalité périnatale et néonatale (détection de grossesses à risque, promotion de l'allaitement, conseils nutritionnels), le VIH/sida (prévention de la transmission mère-enfant, réduction de comportements à risque, incitation au diagnostic et accès au traitement), le paludisme (utilisation de la moustiquaire imprégnée et d'insecticides répulsifs, amélioration de l'observance) ; en d'autres termes des maladies importantes en ASS. En conséquence, il est important de veiller à la bonne qualité méthodologique de ce type d'essais souvent complexes à mettre en place. En outre, une réflexion globale sur les barrières et facilitateurs à la conduite des ECR en ASS est nécessaire.

5.2.3. « Reporting » ou description des interventions

Un « reporting » adéquat (transparent et sans ambiguïté) est essentiel pour la transposition de la recherche en pratique clinique ⁸⁸. En particulier, une description complète des interventions évaluées est indispensable pour reproduire l'intervention. Cependant, les interventions de santé demeurent incomplètement décrites dans les articles d'ECR. Ceci est particulièrement le cas pour les essais évaluant des interventions non-pharmacologiques et complexes ^{135 136 166 188 189}. Par exemple, une étude méta-épidémiologique a montré une description incomplète des interventions dans 60% des cas ¹³⁶. Le déficit d'information concerne surtout le développement des interventions, le contenu des procédures ou les composantes de l'intervention (ce qui a été fait ou ce qui s'est passé, comment et quand ?) , le matériel ou les outils utilisés ainsi que le niveau d'adhérence des participants à l'intervention ^{136 165 166}. Les résultats de notre étude confirment ces observations pour les ECR conduits en ASS avec plus de la moitié des interventions non-pharmacologiques incomplètement décrites.

Les recommandations CONSORT existent maintenant depuis presque deux décennies et ont pour vocation de guider les auteurs dans la description des ECR ^{138 163 140}. Les recommandations CONSORT disposent de nombreuses extensions permettant de rapporter de manière adéquate

les ECR en fonction du plan expérimental de l'étude, du type d'intervention ou de la spécialité. Une extension - TiDier - a été spécifiquement développée pour la description des interventions¹⁴⁰. Toutes les recommandations existantes à ce jour sont répertoriées par l'initiative EQUATOR¹⁴⁴ ¹³⁷. Des améliorations considérables du « reporting » des ECR ont été constatées depuis la publication des recommandations CONSORT¹⁹⁰ ¹⁹¹ ¹¹¹. Cependant, des insuffisances subsistent et d'importants efforts restent à faire pour assurer leur large diffusion, en particulier par les journaux, et pour les faire respecter des auteurs de la recherche. Il est donc utile de faire pression auprès des éditeurs pour exiger le respect de ces recommandations lors de la soumission des manuscrits de recherche ou pendant le processus de l'évaluation par les pairs. Dans notre étude, il existe une association entre l'exigence du respect des recommandations CONSORT dans les instructions aux auteurs des journaux et la description complète des interventions dans les articles publiés.

5.3. Perspectives

Les perspectives de ce travail visent dans un premier temps d'explorer comment améliorer la qualité méthodologique (risque de biais et « reporting ») des ECR conduits en ASS. Le *Lancet* dans une série d'articles dédiée au « gâchis de la recherche »⁸⁴ ⁸⁵ ⁸⁶ ⁸⁷ ⁸⁸ publié en 2014 a proposé des recommandations⁸⁹ pour limiter ce gâchis aux différentes étapes de production de la recherche : de la planification à la dissémination. Ces recommandations ont été essentiellement développées dans un contexte de recherche réalisée dans des pays à haut revenu. Nous souhaitons explorer la perception des chercheurs d'ASS sur la problématique du « gâchis de la recherche » en évaluant les barrières et facilitateurs à l'adoption de chaque recommandation proposée (Annexe 5). Cela nous permettra de collecter des solutions dans le contexte de l'ASS. Ce travail s'appuiera sur une enquête qualitative en ligne avec des questions ouvertes dont l'exploitation des réponses se fera au moyen d'une analyse textuelle favorisant l'émergence de « thèmes » liés à la problématique

explorée ¹⁹². Les participants à cette enquête seront des investigateurs ou des auteurs correspondants d'ECR en cours en ASS ou déjà publiés. Nous les identifierons au moyen des registres (PACTR et ClinicalTrials.gov) et des bases d'indexation des publications d'essais cliniques (PubMed et l'AIM) sur une période donnée. Les résultats de cette enquête pourront constituer un levier important pour accroître la valeur des ECR en ASS.

6. Conclusion

Ce travail de thèse rapporte une description de certaines caractéristiques des essais contrôlés randomisés (ECR) conduits en Afrique Sub-Saharienne (ASS), la qualité des méthodes ainsi que celle du « reporting » des interventions évaluées.

L'analyse de ces ECR montrent une dépendance de l'ASS vis-à-vis des financements et de l'expertise des chercheurs des pays à haut revenu (Europe occidentale et Amérique du Nord). Néanmoins les priorités actuelles de recherche se concentrent sur les maladies ayant la charge de morbidité la plus élevée en ASS (Paludisme, VIH, infections respiratoires et diarrhéiques).

Concernant la méthodologie de ces ECR, nous avons montré que des méthodes à haut risque de biais étaient évitables grâce à des ajustements méthodologiques simples et au coût mineur.

Par ailleurs, l'évaluation du « reporting » des interventions évaluées a montré une insuffisance de détails nécessaires à la transposition des résultats en pratique clinique courante. L'adhérence aux recommandations CONSORT est associée à une description complète des interventions dans les ECR. En conséquence, ces recommandations devraient être disséminées de manière plus large en ASS afin d'éviter le « gâchis de la recherche » dû à une description incomplète des interventions évaluées dans cette région.

Références bibliographiques

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9859):2197-2223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
2. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
3. Programme des Nations Unies pour le Développement. Rapport sur le développement humain. 2016. http://hdr.undp.org/sites/default/files/HDR2016_FR_Overview_Web.pdf.
4. Kirigia JM, Ota MO, Senkubuge F, Wiysonge CS, Mayosi BM. Developing the African national health research systems barometer. *Health Research Policy and Systems*. 2016;14(1). doi:10.1186/s12961-016-0121-4.
5. Adebayo EF, Uthman OA, Wiysonge CS, Stern EA, Lamont KT, Ataguba JE. A systematic review of factors that affect uptake of community-based health insurance in low-income and middle-income countries. *BMC Health Services Research*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12913-015-1179-3.
6. Cenciarelli O, Pietropaoli S, Malizia A, et al. Ebola Virus Disease 2013-2014 Outbreak in West Africa: An Analysis of the Epidemic Spread and Response. *International Journal of Microbiology*. 2015;2015:1-12. doi:10.1155/2015/769121.
7. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *The Lancet*. 2015;386(10009):2145-2191. doi:10.1016/S0140-6736(15)61340-X.
8. Chopra M, Mason E. Millennium Development Goals: background. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(Suppl 1):S2-S4. doi:10.1136/archdischild-2013-305437.
9. Sachs JD. From Millennium Development Goals to Sustainable Development Goals. *The Lancet*. 2012;379(9832):2206-2211. doi:10.1016/S0140-6736(12)60685-0.
10. World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. 2017.
11. Alkema L, Chou D, Hogan D, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10017):462-474. doi:10.1016/S0140-6736(15)00838-7.
12. Lachat C, Roberfroid D, Van den Broeck L, et al. A decade of nutrition research in Africa: assessment of the evidence base and academic collaboration. *Public Health Nutrition*. 2015;18(10):1890-1897. doi:10.1017/S1368980014002146.
13. Akombi BJ, Agho KE, Merom D, Renzaho AM, Hall JJ. Child malnutrition in sub-Saharan Africa: A meta-analysis of demographic and health surveys (2006-2016). Wieringa F, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177338. doi:10.1371/journal.pone.0177338.
14. World Health Organization. World Malaria Report 2016. Geneva: World Health Organization. 2016.

15. Gething PW, Casey DC, Weiss DJ, et al. Mapping Plasmodium falciparum Mortality in Africa between 1990 and 2015. *The New England journal of medicine*. 2016;375(25):2435-2445. doi:10.1056/NEJMoa1606701.
16. O'Meara WP, Mangeni JN, Steketee R, Greenwood B. Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(8):545-555. doi:10.1016/s1473-3099(10)70096-7.
17. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004;(2):Cd000363. doi:10.1002/14651858.CD000363.pub2.
18. Bhatt S, Weiss DJ, Mappin B, et al. Coverage and system efficiencies of insecticide-treated nets in Africa from 2000 to 2017. *eLife*. 2015;4. doi:10.7554/eLife.09672.
19. Theisen M, Adu B, Mordmüller B, Singh S. The GMZ2 malaria vaccine: from concept to efficacy in humans. *Expert Review of Vaccines*. July 2017:1-11. doi:10.1080/14760584.2017.1355246.
20. Mahmoudi S, Keshavarz H. Efficacy of phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine: The need for an alternative development plan. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. March 2017:1-4. doi:10.1080/21645515.2017.1295906.
21. World Health Organization. Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030. 2015.
22. ONUSIDA. FICHE D'INFORMATION — DERNIÈRES STATISTIQUES SUR L'ÉTAT DE L'ÉPIDÉMIE DE SIDA. 2016. <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>.
23. Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2016;316(2):191-210. doi:10.1001/jama.2016.8900.
24. Organisation Mondiale de la Santé. *STRATÉGIE MONDIALE DU SECTEUR DE LA SANTÉ CONTRE LE VIH 2016-2021. Vers l'élimination Du SIDA.*; 2016.
25. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the Epidemiology of population change. 1971. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(2):161-170.
26. Atiim GA, Elliott SJ. The Global Epidemiologic Transition: Noncommunicable Diseases and Emerging Health Risk of Allergic Disease in Sub-Saharan Africa. *Health Education & Behavior*. 2016;43(1_suppl):37S-55S. doi:10.1177/1090198115606918.
27. Defo BK. Demographic, epidemiological, and health transitions: are they relevant to population health patterns in Africa? *Global Health Action*. 2014;7(1):22443. doi:10.3402/gha.v7.22443.
28. Rasmussen C, Nyunt MM, Ringwald P. Artemisinin-Resistant Plasmodium falciparum in Africa. *N Engl J Med*. 2017;377(3):305-306. doi:10.1056/NEJMc1705789.
29. Karagiannis-Voules DA, Biedermann P, Ekpo UF, et al. Spatial and temporal distribution of soil-transmitted helminth infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and geostatistical meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(1):74-84. doi:10.1016/s1473-3099(14)71004-7.
30. Sudeep AB, Parashar D. Chikungunya: an overview. *Journal of biosciences*. 2008;33(4):443-449.

31. Grard G, Caron M, Mombo IM, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? Charrel R, ed. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(2):e2681. doi:10.1371/journal.pntd.0002681.
32. Allen L. Are we facing a noncommunicable disease pandemic? *Journal of epidemiology and global health*. 2017;7(1):5-9. doi:10.1016/j.jegh.2016.11.001.
33. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9747):1186-1193. doi:10.1016/s0140-6736(10)61152-x.
34. Dalal S, Beunza JJ, Volmink J, et al. Non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: what we know now. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40(4):885-901. doi:10.1093/ije/dyr050.
35. Opie LH, Mayosi BM. Cardiovascular disease in sub-Saharan Africa. *Circulation*. 2005;112(23):3536-3540. doi:10.1161/circulationaha.105.597765.
36. Mensah GA. Ischaemic heart disease in Africa. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(7):836-843. doi:10.1136/hrt.2007.136523.
37. Onen CL. Epidemiology of ischaemic heart disease in sub-Saharan Africa. *Cardiovascular journal of Africa*. 2013;24(2):34-42. doi:10.5830/cvja-2012-071.
38. Ataklte F, Erqou S, Kaptoge S, Taye B, Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Burden of Undiagnosed Hypertension in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2015;65(2):291-298. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04394.
39. Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9841):611-619. doi:10.1016/s0140-6736(12)60861-7.
40. Connor MD, Walker R, Modi G, Warlow CP. Burden of stroke in black populations in sub-Saharan Africa. *The Lancet Neurology*. 2007;6(3):269-278. doi:10.1016/s1474-4422(07)70002-9.
41. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9735):112-123. doi:10.1016/s0140-6736(10)60834-3.
42. Mbanya JCN, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *The Lancet*. 2010;375(9733):2254-2266. doi:10.1016/S0140-6736(10)60550-8.
43. Parkin DM, Sitas F, Chirenje M, Stein L, Abratt R, Wabinga H. Part I: Cancer in Indigenous Africans--burden, distribution, and trends. *The Lancet Oncology*. 2008;9(7):683-692. doi:10.1016/s1470-2045(08)70175-x.
44. Sitas F, Parkin DM, Chirenje M, Stein L, Abratt R, Wabinga H. Part II: Cancer in Indigenous Africans--causes and control. *The Lancet Oncology*. 2008;9(8):786-795. doi:10.1016/s1470-2045(08)70198-0.
45. Rahman M, Fukui T. Biomedical publication—global profile and trend. *Public Health*. 2003;117(4):274-280. doi:10.1016/S0033-3506(03)00068-4.
46. Altman DG. What randomized trials and systematic reviews can offer decision makers. *Hormone research*. 1999;51 Suppl 1:36-43.

47. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996;312(7023):71-72.
48. Guyatt G. EBM has not only called out the problems but offered solutions. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;84:8-10. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.004.
49. Salvador-Carulla L, Lukersmith S, Sullivan W. From the EBM pyramid to the Greek temple: a new conceptual approach to Guidelines as implementation tools in mental health. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2017;26(02):105-114. doi:10.1017/S2045796016000767.
50. Fraser DW. Overlooked opportunities for investing in health research and development. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78(8):1054-1061.
51. Carazo Perez S, Folkesson E, Anglaret X, et al. Challenges in preparing and implementing a clinical trial at field level in an Ebola emergency: A case study in Guinea, West Africa. Schibler M, ed. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2017;11(6):e0005545. doi:10.1371/journal.pntd.0005545.
52. Rothwell PM. Factors That Can Affect the External Validity of Randomised Controlled Trials. *PLoS Clinical Trials*. 2006;1(1):e9. doi:10.1371/journal.pctr.0010009.
53. Dekkers OM, von Elm E, Algra A, Romijn JA, Vandenbroucke JP. How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. *International journal of epidemiology*. 2010;39(1):89-94. doi:10.1093/ije/dyp174.
54. Ahmad N, Boutron I, Dechartres A, Durieux P, Ravaud P. Applicability and generalisability of the results of systematic reviews to public health practice and policy: a systematic review. *Trials*. 2010;11(1). doi:10.1186/1745-6215-11-20.
55. Schwartz AL, Friedman AB. Geographic Variations in Controlled Trials. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1196. doi:10.1056/NEJMc1700529.
56. Casale MA, Flicker S, Nixon SA. Fieldwork challenges: lessons learned from a north-south public health research partnership. *Health promotion practice*. 2011;12(5):734-743. doi:10.1177/1524839910369201.
57. N Narváez-Berthelemot JR R Arvanitis, Roland Waast, Jacques Gaillard. Science in Africa: An overview of mainstream scientific output. *Scientometrics*. 2002;54(2):229-241. doi:10.1023/A:1016033528117.
58. Siegfried N. Randomised controlled trials in Africa of HIV and AIDS: descriptive study and spatial distribution. *BMJ*. 2005;331(7519):742-0. doi:10.1136/bmj.331.7519.742.
59. Matee MI, Manyando C, Ndumbe PM, et al. European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP): the path towards a true partnership. *BMC public health*. 2009;9:249. doi:10.1186/1471-2458-9-249.
60. Mayhew SH, Doherty J, Pitayarangsarit S. Developing health systems research capacities through north-south partnership: an evaluation of collaboration with South Africa and Thailand. *Health research policy and systems*. 2008;6:8. doi:10.1186/1478-4505-6-8.
61. Costello A, Zumla A. Moving to research partnerships in developing countries. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7264):827-829.

62. Zumla A, Huggett J, Dheda K, Green C, Kapata N, Mwaba P. Trials and tribulations of an African-led research and capacity development programme: the case for EDCTP investments. *Tropical medicine & international health: TM & IH*. 2010;15(4):489-494. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02479.x.
63. Ogutu BR, Baiden R, Diallo D, Smith PG, Binka FN. Sustainable development of a GCP-compliant clinical trials platform in Africa: the malaria clinical trials alliance perspective. *Malaria journal*. 2010;9:103. doi:10.1186/1475-2875-9-103.
64. Miiro GM, Oukem-Boyer OO, Sarr O, et al. EDCTP regional networks of excellence: initial merits for planned clinical trials in Africa. *BMC public health*. 2013;13:258. doi:10.1186/1471-2458-13-258.
65. Swingler GH, Pillay V, Pienaar ED, Ioannidis JPA. International collaboration, funding and association with burden of disease in randomized controlled trials in Africa. *Bull World Health Organ*. 2005;83(7):511-517.
66. Gottlieb S. Companies reduce prices for HIV drugs in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2000;78(6):862.
67. Annas GJ. Globalized Clinical Trials and Informed Consent. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(20):2050-2053. doi:10.1056/NEJMp0901474.
68. Lenzer J. Pfizer settles with victims of Nigerian drug trial. *BMJ*. 2011;343(aug16 3):d5268-d5268. doi:10.1136/bmj.d5268.
69. Vray M, Simon F, Bompard F, et al. Guidelines for Clinical Research in Developing Countries. *Thérapie*. 2007;62(3):223-227. doi:10.2515/therapie:2007045.
70. Anglaret X, Msellati P. Éthique contextuelle ou éthique universelle: un faux débat? Réflexions issues de la pratique d'essais cliniques en Côte d'Ivoire. *AUTREPART*. 2003;(28):71-80. doi:10.3917/autr.028.0071.
71. Vischer N, Pfeiffer C, Limacher M, Burri C. "You can save time if..."—A qualitative study on internal factors slowing down clinical trials in Sub-Saharan Africa. Diemert DJ, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0173796. doi:10.1371/journal.pone.0173796.
72. Ravinetto R, Buve A, Halidou T, et al. Double ethical review of North-South collaborative clinical research: hidden paternalism or real partnership? *Tropical medicine & international health: TM & IH*. 2011;16(4):527-530. doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02732.x.
73. Giordano S. The 2008 Declaration of Helsinki: some reflections. *Journal of medical ethics*. 2010;36(10):598-603. doi:10.1136/jme.2009.034132.
74. Pienaar ED. The availability of health information in South Africa. *Medinfo*. 1995;8 Pt 2:1638.
75. Abrams AL. One of a kind--the Pan African Clinical Trials Registry, a regional registry for Africa. *The Pan African medical journal*. 2011;9:42.
76. Winkmann G, Schlutius S, Schweim H. Publikationssprachen der Impact Faktor-Zeitschriften und medizinischer Literaturdatenbanken. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2002;127(04):131-137. doi:10.1055/s-2002-19715.
77. Singer PA. Recent advances. Medical ethics. *BMJ*. 2000;321(7256):282-285.

78. Horton R. North and South: bridging the information gap. *The Lancet*. 2000;355(9222):2231-2236. doi:10.1016/S0140-6736(00)02414-4.
79. Atani M, Kabore MP. African Index Medicus: improving access to African health information. 2007;49(2):4-7.
80. Bertrand I, Hunter L. African Index Medicus--a cooperative undertaking. *Health Libr Rev*. 1998;15(1):17-20.
81. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ*. 1994;308(6924):283-284.
82. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *The Lancet*. 2009;374(9683):86-89. doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9.
83. Kleinert S, Horton R. How should medical science change? *The Lancet*. 2014;383(9913):197-198. doi:10.1016/S0140-6736(13)62678-1.
84. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *The Lancet*. 2014;383(9912):156-165. doi:10.1016/S0140-6736(13)62229-1.
85. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *The Lancet*. 2014;383(9912):166-175. doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8.
86. Salman RA-S, Beller E, Kagan J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *The Lancet*. 2014;383(9912):176-185. doi:10.1016/S0140-6736(13)62297-7.
87. Chan A-W, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *The Lancet*. 2014;383(9913):257-266. doi:10.1016/S0140-6736(13)62296-5.
88. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *The Lancet*. 2014;383(9913):267-276. doi:10.1016/S0140-6736(13)62228-X.
89. Moher D, Glasziou P, Chalmers I, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening? *The Lancet*. 2016;387(10027):1573-1586. doi:10.1016/S0140-6736(15)00307-4.
90. Collins FS. NIH Basics. *Science*. 2012;337(6094):503-503. doi:10.1126/science.1227820.
91. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC, Ioannidis JPA. Life Cycle of Translational Research for Medical Interventions. *Science*. 2008;321(5894):1298-1299. doi:10.1126/science.1160622.
92. Chalmers I. Descriptive survey of non-commercial randomised controlled trials in the United Kingdom, 1980-2002. *BMJ*. 2003;327(7422):1017-0. doi:10.1136/bmj.327.7422.1017.
93. Ioannidis JPA. More time for research: Fund people not projects. *Nature*. 2011;477(7366):529-531. doi:10.1038/477529a.
94. Gillum LA, Gouveia C, Dorsey ER, et al. NIH Disease Funding Levels and Burden of Disease. Ross J, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e16837. doi:10.1371/journal.pone.0016837.
95. Chang SM, Carey TS, Kato EU, Guise J-M, Sanders GD. Identifying research needs for improving health care. *Ann Intern Med*. 2012;157(6):439-445. doi:10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00515.

96. Nasser M, Welch V, Tugwell P, Ueffing E, Doyle J, Waters E. Ensuring relevance for Cochrane reviews: evaluating processes and methods for prioritizing topics for Cochrane reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013;66(5):474-482. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.01.001.
97. Jones AP, Conroy E, Williamson PR, Clarke M, Gamble C. The use of systematic reviews in the planning, design and conduct of randomised trials: a retrospective cohort of NIHR HTA funded trials. *BMC Medical Research Methodology*. 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2288-13-50.
98. Robinson KA, Goodman SN. A Systematic Examination of the Citation of Prior Research in Reports of Randomized, Controlled Trials. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(1):50. doi:10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00007.
99. Altman DG. Poor-quality medical research: what can journals do? *JAMA*. 2002;287(21):2765-2767.
100. Ioannidis JPA, Khoury MJ. Improving Validation Practices in “Omics” Research. *Science*. 2011;334(6060):1230-1232. doi:10.1126/science.1211811.
101. Ten Hagen KG. Novel or reproducible: That is the question. *Glycobiology*. 2016;26(5):429-429. doi:10.1093/glycob/cww036.
102. Savović J, Jones HE, Altman DG, et al. Influence of Reported Study Design Characteristics on Intervention Effect Estimates From Randomized, Controlled Trials. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(6):429. doi:10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00537.
103. Hrobjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, et al. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e1119. doi:10.1136/bmj.e1119.
104. Hrobjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, et al. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(4):E201-11. doi:10.1503/cmaj.120744.
105. Akl EA, Briel M, You JJ, et al. Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomised controlled trials (LOST-IT): systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e2809. doi:10.1136/bmj.e2809.
106. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Boers M, van den Brandt PA. The art of quality assessment of RCTs included in systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2001;54(7):651-654.
107. Boutron I, Ravaud P. Classification systems to improve assessment of risk of bias. *Journal of clinical epidemiology*. 2012;65(3):236-238. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.09.006.
108. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(oct18 2):d5928-d5928. doi:10.1136/bmj.d5928.
109. Higgins and Green. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley.; 2008. <https://dhosth.files.wordpress.com/2011/12/cochrane-handbook-for-systematic-reviews-of-interventions.pdf>. Accessed August 1, 2017.

110. Yordanov Y, Dechartres A, Porcher R, Boutron I, Altman DG, Ravaud P. Avoidable waste of research related to inadequate methods in clinical trials. *BMJ*. 2015;350(mar24 20):h809-h809. doi:10.1136/bmj.h809.
111. Dechartres A, Trinquart L, Atal I, et al. Evolution of poor reporting and inadequate methods over time in 20 920 randomised controlled trials included in Cochrane reviews: research on research study. *BMJ*. June 2017;j2490. doi:10.1136/bmj.j2490.
112. Shaw S. Research governance: regulating risk and reducing harm? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2006;99(1):14-19. doi:10.1258/jrsm.99.1.14.
113. Slowther A. Research governance: ethical issues. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2006;99(2):65-72. doi:10.1258/jrsm.99.2.65.
114. Ndebele P, Blanchard-Horan C, Shahkolahi A, Sanne I. Regulatory Challenges Associated With Conducting Multicountry Clinical Trials in Resource-Limited Settings: *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014;65:S29-S31. doi:10.1097/QAI.0000000000000037.
115. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290(12):1624-1632. doi:10.1001/jama.290.12.1624.
116. Alsheikh-Ali AA, Qureshi W, Al-Mallah MH, Ioannidis JPA. Public Availability of Published Research Data in High-Impact Journals. Boutron I, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24357. doi:10.1371/journal.pone.0024357.
117. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(12):1277-1282. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.01.011.
118. Hrobjartsson A. Why did it take 19 months to retrieve clinical trial data from a non-profit organisation? *BMJ*. 2013;347(dec02 3):f6927-f6927. doi:10.1136/bmj.f6927.
119. Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. Publication and related biases. *Health Technol Assess*. 2000;4(10):1-115.
120. Sinha MK, Montori VM. Reporting bias and other biases affecting systematic reviews and meta-analyses: a methodological commentary. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2006;6(5):603-611. doi:10.1586/14737167.6.5.603.
121. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. doi:10.1002/14651858.MR000006.pub3.
122. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA*. 1992;267(3):374-378.
123. Hopewell S, Clarke M, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):MR000011. doi:10.1002/14651858.MR000011.pub2.

124. Song F, Parekh, S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technology Assessment*. 2010;14(8). doi:10.3310/hta14080.
125. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ*. 1997;315(7109):640-645.
126. Saini P, Loke YK, Gamble C, Altman DG, Williamson PR, Kirkham JJ. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 2014;349(nov21 3):g6501-g6501. doi:10.1136/bmj.g6501.
127. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. Siegfried N, ed. *PLoS ONE*. 2008;3(8):e3081. doi:10.1371/journal.pone.0003081.
128. Chan A-W, Pello A, Kitchen J, et al. Association of Trial Registration With Reporting of Primary Outcomes in Protocols and Publications. *JAMA*. September 2017. doi:10.1001/jama.2017.13001.
129. Xia J, Wright J, Adams CE. Five large Chinese biomedical bibliographic databases: accessibility and coverage. *Health Information and Libraries Journal*. 2008;25(1):55-61. doi:10.1111/j.1471-1842.2007.00734.x.
130. Proehl JA, Alexander S, Manton A. Integrity and Transparency in Reporting Clinical Trials. *Journal of Emergency Nursing*. 2017;43(2):96-97. doi:10.1016/j.jen.2017.01.009.
131. Goldacre B. Make journals report clinical trials properly. *Nature*. 2016;530(7588):7-7. doi:10.1038/530007a.
132. Bradford Hill A. Reasons for writing. *BMJ*. 1965;2:870.
133. Goodman SN, Fanelli D, Ioannidis JPA. What does research reproducibility mean? *Science Translational Medicine*. 2016;8(341):341ps12-341ps12. doi:10.1126/scitranslmed.aaf5027.
134. Austin P, Robertson M. Transparency, reproducibility, credibility: announcing a pilot. *BMC Biology*. 2015;13(1). doi:10.1186/s12915-015-0175-8.
135. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008;336(7659):1472-1474. doi:10.1136/bmj.39590.732037.47.
136. Hoffmann TC, Eructi C, Glasziou PP. Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ*. 2013;347(sep10 1):f3755-f3755. doi:10.1136/bmj.f3755.
137. Simera I, Moher D, Hirst A, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. *BMC Medicine*. 2010;8(1). doi:10.1186/1741-7015-8-24.
138. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of clinical epidemiology*. 2010;63(8):e1-37. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.03.004.

139. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Systematic Reviews*. 2012;1(1). doi:10.1186/2046-4053-1-60.
140. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348(mar07 3):g1687-g1687. doi:10.1136/bmj.g1687.
141. Cobo E, Cortes J, Ribera JM, et al. Effect of using reporting guidelines during peer review on quality of final manuscripts submitted to a biomedical journal: masked randomised trial. *BMJ*. 2011;343(nov22 2):d6783-d6783. doi:10.1136/bmj.d6783.
142. Kiritchenko S, de Bruijn B, Carini S, Martin J, Sim I. ExaCT: automatic extraction of clinical trial characteristics from journal publications. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2010;10(1). doi:10.1186/1472-6947-10-56.
143. Schriger DL, Altman DG. Inadequate post-publication review of medical research. *BMJ*. 2010;341(aug11 3):c3803-c3803. doi:10.1136/bmj.c3803.
144. Simera I, Altman DG. Writing a research article that is “fit for purpose”: EQUATOR Network and reporting guidelines. *Evidence-Based Medicine*. 2009;14(5):132-134. doi:10.1136/ebm.14.5.132.
145. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Carr S. Trial Reporting in ClinicalTrials.gov — The Final Rule. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1998-2004. doi:10.1056/NEJMs1611785.
146. Goldacre B. The WHO joint statement from funders on trials transparency. *BMJ*. June 2017;j2816. doi:10.1136/bmj.j2816.
147. Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, et al. Data sharing statements for clinical trials: a requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017;95(7):482-483. doi:10.2471/BLT.17.196733.
148. Hotez PJ, Kamath A. Neglected tropical diseases in sub-saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. *PLoS neglected tropical diseases*. 2009;3(8):e412. doi:10.1371/journal.pntd.0000412.
149. Kilima WL. The 10/90 gap in sub-Saharan Africa: Resolving inequities in health research. *Acta Tropica*. 2009;112:S8-S15. doi:10.1016/j.actatropica.2009.08.015.
150. Kruk ME, Myers M, Varpilah ST, Dahn BT. What is a resilient health system? Lessons from Ebola. *The Lancet*. 2015;385(9980):1910-1912. doi:10.1016/S0140-6736(15)60755-3.
151. Evans JA, Shim J-M, Ioannidis JPA. Attention to Local Health Burden and the Global Disparity of Health Research. Shamji M, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e90147. doi:10.1371/journal.pone.0090147.
152. Ahmad N, Boutron I, Dechartres A, Durieux P, Ravaud P. Geographical Representativeness of Published and Ongoing Randomized Controlled Trials. The Example of: Tobacco Consumption and HIV Infection. Chêne G, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e16878. doi:10.1371/journal.pone.0016878.
153. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?” *The Lancet*. 2005;365(9453):82-93. doi:10.1016/S0140-6736(04)17670-8.

154. Page MJ, Higgins JPT, Clayton G, Sterne JAC, Hróbjartsson A, Savović J. Empirical Evidence of Study Design Biases in Randomized Trials: Systematic Review of Meta-Epidemiological Studies. Scherer RW, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159267. doi:10.1371/journal.pone.0159267.
155. Schulz KF. Unbiased research and the human spirit: the challenges of randomized controlled trials. *CMAJ*. 1995;153(6):783-786.
156. Glanville JM, Lefebvre C, Miles JNV, Camosso-Stepinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(2):130-136.
157. Kana MA. "Publish or perish" is good for African research. *BMJ*. January 2016:i121. doi:10.1136/bmj.i121.
158. Isaakidis P, Ioannidis JPA. Evaluation of cluster randomized controlled trials in sub-Saharan Africa. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):921-926.
159. Chu KM, Jayaraman S, Kyamanywa P, Ntakiyiruta G. Building Research Capacity in Africa: Equity and Global Health Collaborations. *PLoS Medicine*. 2014;11(3):e1001612. doi:10.1371/journal.pmed.1001612.
160. Holmes MD, Dalal S, Volmink J, et al. Non-Communicable Diseases in Sub-Saharan Africa: The Case for Cohort Studies. *PLoS Medicine*. 2010;7(5):e1000244. doi:10.1371/journal.pmed.1000244.
161. Magrath I. Building capacity for cancer control in developing countries: the need for a paradigm shift. *The Lancet Oncology*. 2007;8(7):562-563. doi:10.1016/S1470-2045(07)70179-1.
162. Vandembroucke JP. Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science. *PLoS Medicine*. 2008;5(3):e67. doi:10.1371/journal.pmed.0050067.
163. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):295-309.
164. Lutje V, Gerritsen A, Siegfried N. Randomized controlled trials of malaria intervention trials in Africa, 1948 to 2007: a descriptive analysis. *Malaria Journal*. 2011;10(1):61. doi:10.1186/1475-2875-10-61.
165. Schroter S, Glasziou P, Heneghan C. Quality of descriptions of treatments: a review of published randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2012;2(6):e001978. doi:10.1136/bmjopen-2012-001978.
166. Nagendran M, Harding D, Teo W, et al. Poor adherence of randomised trials in surgery to CONSORT guidelines for non-pharmacological treatments (NPT): a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003898. doi:10.1136/bmjopen-2013-003898.
167. Edejer TT. North-South research partnerships: the ethics of carrying out research in developing countries. *BMJ*. 1999;319(7207):438-441.
168. Heymann DL, Liu J, Lillywhite L. Partnerships, Not Parachutists, for Zika Research. *The New England journal of medicine*. 2016;374(16):1504-1505. doi:10.1056/NEJMp1602278.
169. Isaakidis P, Swingle GH, Pienaar E, Volmink J, Ioannidis JPA. Relation between burden of disease and randomised evidence in sub-Saharan Africa: survey of research. *BMJ*. 2002;324(7339):702.

170. Falagas ME, Bliziotis IA, Kondilis B, Soteriades ES. Eighteen years of research on AIDS: contribution of and collaborations between different world regions. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(12):1199-1205. doi:10.1089/aid.2006.22.1199.
171. Chersich M, Blaauw D, Dumbaugh M, et al. Mapping of research on maternal health interventions in low- and middle-income countries: a review of 2292 publications between 2000 and 2012. *Globalization and Health*. 2016;12(1). doi:10.1186/s12992-016-0189-1.
172. Nordling L. African nations vow to support science. *Nature*. 2010;465(7301):994-995. doi:10.1038/465994a.
173. Smith E, Hunt M, Master Z. Authorship ethics in global health research partnerships between researchers from low or middle income countries and high income countries. *BMC Medical Ethics*. 2014;15(1). doi:10.1186/1472-6939-15-42.
174. Kilama W. From research to control: Translating research findings into health policies, operational guidelines and health products. *Acta Tropica*. 2009;112:S91-S101. doi:10.1016/j.actatropica.2009.08.014.
175. Uthman OA, Wiysonge CS, Ota MO, et al. Increasing the value of health research in the WHO African Region beyond 2015--reflecting on the past, celebrating the present and building the future: a bibliometric analysis. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006340-e006340. doi:10.1136/bmjopen-2014-006340.
176. Hofman KJ, Kanyengo CW, Rapp BA, Kotzin S. Mapping the health research landscape in Sub-Saharan Africa: a study of trends in biomedical publications. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*. 2009;97(1):41-44. doi:10.3163/1536-5050.97.1.007.
177. Klipstein-Grobusch K, Chirwa T, Fonn S. Current status and future prospects of epidemiology and public health training and research in the WHO African region. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42(5):1522-1523. doi:10.1093/ije/dyt099.
178. Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;84:11-13. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.001.
179. Volmink J. Addressing inequalities in research capacity in Africa. *BMJ*. 2005;331(7519):705-706. doi:10.1136/bmj.331.7519.705.
180. Binka F. Editorial: North-South research collaborations: a move towards a true partnership? *Tropical Medicine and International Health*. 2005;10(3):207-209. doi:10.1111/j.1365-3156.2004.01373.x.
181. Ruggeri K. Disseminating health research in sub-Saharan Africa through journal partnerships. *The Lancet Global Health*. 2014;2(4):e193-e194. doi:10.1016/S2214-109X(13)70158-X.
182. Whitworth JA, Kokwaro G, Kinyanjui S, et al. Strengthening capacity for health research in Africa. *The Lancet*. 2008;372(9649):1590-1593. doi:10.1016/S0140-6736(08)61660-8.
183. Käser M, Maure C, Halpaap BMM, et al. Research Capacity Strengthening in Low and Middle Income Countries – An Evaluation of the WHO/TDR Career Development Fellowship Programme. Mwinzi P, ed. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(5):e0004631. doi:10.1371/journal.pntd.0004631.

184. Siegfried N, Clarke M, Volmink J, Van der Merwe L. African HIV/AIDS Trials Are More Likely to Report Adequate Allocation Concealment and Random Generation than North American Trials. Evans SR, ed. *PLoS ONE*. 2008;3(10):e3491. doi:10.1371/journal.pone.0003491.
185. Yousefi-Nooraie R, Shakiba B, Mortaz-Hejri S. Country development and manuscript selection bias: a review of published studies. *BMC Medical Research Methodology*. 2006;6(1). doi:10.1186/1471-2288-6-37.
186. Swingler GH, Zwarenstein M. An effectiveness trial of a diagnostic test in a busy outpatients department in a developing country: issues around allocation concealment and envelope randomization. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(7):702-706.
187. Zani B, Pienaar ED, Oliver J, Siegfried N. Randomized Controlled Trials of HIV/AIDS Prevention and Treatment in Africa: Results from the Cochrane HIV/AIDS Specialized Register. Kissinger P, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28759. doi:10.1371/journal.pone.0028759.
188. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Hoffmann TC, Moseley AM. How completely are physiotherapy interventions described in reports of randomised trials? *Physiotherapy*. 2016;102(2):121-126. doi:10.1016/j.physio.2016.03.001.
189. Sakzewski L, Reedman S, Hoffmann T. Do we really know what they were testing? Incomplete reporting of interventions in randomised trials of upper limb therapies in unilateral cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities*. 2016;59:417-427. doi:10.1016/j.ridd.2016.09.018.
190. Turner L, Shamseer L, Altman DG, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:MR000030. doi:10.1002/14651858.MR000030.pub2.
191. Hopewell S, Dutton S, Yu L-M, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ*. 2010;340(mar23 1):c723-c723. doi:10.1136/bmj.c723.
192. Braun V, Clarke V. What can “thematic analysis” offer health and wellbeing researchers? *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being*. 2014;9(1):26152. doi:10.3402/qhw.v9.26152.

Annexes

Annexe 1 : Recommandations du *Lancet* contre le gâchis de la recherche ⁸⁹.

	Monitoring	Examples of groups who can take action
Research priorities		
1. More investigations into research should be done to identify factors associated with successful replication of basic research and translation to application in health care, and how to achieve the most productive ratio of basic to applied research	Periodic surveys of the distribution of funding for research and analyses of yields from basic research	EBRN, NIH, and HIRO
2. Research funders should make information available about how decisions are made about what research to support and fund investigations into the effects of initiatives to engage potential users of research in research prioritisation	Periodic surveys of information on research funders' websites about their principles and methods used to decide what research to support	HIRO, JLA, EBRN, and Cochrane
3. Research funders and regulators should demand that proposals for additional primary research are justified by systematic reviews, showing what is already known, and increase funding for the syntheses of existing evidence	Audit proposals for and reports of new primary research	HIRO
4. Research funders and research regulators should strengthen and develop sources of information about in progress research, ensure that this information is used by researchers, insist on publication of protocols at study inception, and encourage collaboration to reduce waste	Periodic surveys of progress in publishing protocols and analyses to expose redundant research	EBRN and HIRO
Research design, conduct, and analysis		
5. Make publicly available the full protocols, analysis plans or sequence of analytical choices, and raw data for all designed and undertaken biomedical research	Proportion of reported studies with publicly available (ideally preregistered) protocol and analysis plans, and proportion with raw data and analytical algorithms publicly available within 6 months after publication of a study report	HIRO, PROSPERO, PRISMA-P, SPIRIT, ClinicalTrials.gov, ISRCTN, and WHO platform
6. Maximise the effect-to-bias ratio in research through: defensible design and conduct standards, a well-trained methodological research workforce, continuing professional development, and involvement of non-conflicted stakeholders	Proportion of publications without conflicts of interest, as attested by declaration statements and then checked by reviewers; the proportion of publications with associated scientists who are methodologically well qualified (eg, people who are formally trained in areas such as epidemiology or statistics) is also important, but difficult to document	Trial Forge, CTTI, HIRO, COMET, OMERACT, and STaRChild Health
7. Reward (with funding and academic or other recognition) reproducibility practices and reproducible research and enable an efficient culture for replication of research	Proportion of research studies undergoing rigorous independent replication and reproducibility checks, and proportion replicated and reproduced	HIRO, ICMJE, WAME, and NIH
Research regulation and management		
8. People regulating research should use their influence to reduce other causes of waste and inefficiency in research	People regulating, governing, and managing research should measure the extent to which the research they approve and manage complies with the other recommendations in this Series ^{29,24}	Trial Forge, CTTI, Health Research Authorities, and Research Ethics Boards
9. Regulators and policy makers should work with researchers, patients, and health professionals to streamline and harmonise the laws, regulations, guidelines, and processes that govern whether and how research can be done, and ensure that these factors are proportionate to the plausible risks associated with the research	Regulators, individuals who govern and manage research, and researchers should measure and report delays and inconsistencies that result from failures to streamline and harmonise regulations	PCORI, SPOR, Patients Canada, JLA, and Research Ethics Boards
10. Researchers and research managers should increase the efficiency of recruitment and retention of participants, data monitoring, and data sharing in research through the use of research designs known to reduce inefficiencies, and do additional research to learn how efficiency can be increased	Researchers and methodologists should do research to identify various ways to improve the efficiency of biomedical research	Trial Forge and CTTI
11. Everyone, particularly individuals responsible for health-care systems, can help to improve the efficiency of clinical research by promoting integration of research in everyday clinical practice	People responsible for management of health-care systems or research should measure the proportions of patients who are enrolled in research	Government ministries of health, hospital chief executive officers, Trial Forge, and CTTI

(Table 1 continues on next page)

	Monitoring	Examples of groups who can take action
(Continued from previous page)		
Accessibility		
12. Institutions and funders should adopt performance metrics that recognise full dissemination of research and reuse of original datasets by external researchers	Assessment of the proportion of institutional and funding-agency policies that explicitly reward dissemination of study protocols, reports, and participant-level data	HIRO, Altmetric, and U15 (Canada)
13. Investigators, funders, sponsors, regulators, research ethics committees, and journals should systematically develop and adopt standards for the content of study protocols and full study reports, and for data sharing practices	Surveys of how many stakeholders adopt international standards	Alltrials, HIRO, Clinicaltrials.gov, ISRCTN, and WHO platform
14. Funders, sponsors, regulators, research ethics committees, journals, and legislators should endorse and enforce study registration policies, wide availability of full study information, and sharing of participant-level data for all health research	Assessment of the proportion of stakeholder policies that endorse dissemination activities, and the proportion of studies that are registered and reported with protocols, full study reports, and participant-level data	HIRO, COPE, IRBs, ICMJE, and WAME
Reporting		
15. Funders and research institutions must shift research regulations and rewards to align with better and more complete reporting	Funders and research institutions should assess research (or researchers) and consider the accessibility and use of research protocols, study materials, study data	HIRO and individual funding agencies
16. Research funders should take responsibility for reporting infrastructure that supports good reporting and archiving	Funders and research institutions should regularly report expenditures for reporting infrastructure and archiving	HIRO and individual funding agencies
17. Funders, institutions, and publishers should improve for authors and reviewers the capability and capacity for high-quality and complete reporting	Researchers should use reporting guidelines, registries, archives, and take up training opportunities on these topics	HIRO, CSE, EASE, EQUATOR, ICMJE, WAME, COPE, CONSORT, PRISMA, and STaR Child Health
<p>EBRN—Evidence Based Research Network. NIH—National Institutes of Health. HIRO—Heads of Research Organizations. JLA—James Lind Alliance. PRISMA—Preferred Reporting Items For Systematic Review And Meta-Analysis Protocols. SPIRIT—Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials. ISRCTN—International Standard Randomised Controlled Trial Number. CTRI—Clinical Trials Transformation Initiative. COMET—Communications, Media and Electronic Technologies. OMERACT—Outcome Measures in Rheumatology. STaRChild Health—Standards for Research in Child Health. ICMJE—International Committee of Medical Journal Editors. WAME—World Association of Medical Editors. PCORI—Patient-Centered Outcomes Research Institute. SPOR—Strategy for Patient-Oriented Research. Altmetrics—Alternative metrics. COPE—Committee on Publication Ethics. IRBs—Institutional review board. CSE—Council of Science Editors. EASE—European Association of Medical Editors. EQUATOR—Enhancing the quality and transparency of health research. CONSORT—Consolidated Standards of Reporting Trials.</p>		
<p>Table 1: The Lancet Series recommendations by number and examples of groups who can take action to discuss, endorse, and implement the recommendations and monitor progress</p>		

Annexe 2 : Outil de la Collaboration Cochrane pour évaluer le risque de biais dans les essais contrôlés randomisés ¹⁰⁸.

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Selection bias	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence
	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations before assignment
Performance bias	Blinding of participants and personnel*	Describe all measures used, if any, to blind trial participants and researchers from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study
Detection bias	Blinding of outcome assessment*	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessment from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessment
Attrition bias	Incomplete outcome data*	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomised participants), reasons for attrition or exclusions where reported, and any reinclusions in analyses for the review	Attrition bias due to amount, nature, or handling of incomplete outcome data
Reporting bias	Selective reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found	Reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Anything else, ideally prespecified	State any important concerns about bias not covered in the other domains in the tool	Bias due to problems not covered elsewhere

*Assessments should be made for each main outcome or class of outcomes.

Annexe 3 : Recommandations CONSORT pour décrire les essais contrôlés randomisés ¹³⁸.

Table 1 | CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts ^{45,46})	
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms ⁴⁷)	
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials,⁴⁸ non-inferiority and equivalence trials,³⁹ non-pharmacological treatments,⁴³ herbal interventions,⁴⁴ and pragmatic trials.⁴¹ Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

Annexe 4 : Recommandations TIDieR pour la description des interventions ¹⁴⁰.

Table 1 | Items included in the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist: information to include when describing an intervention. Full version of checklist provides space for authors and reviewers to give location of the information (see appendix 3)

Item No	Item
Brief name	
1	Provide the name or a phrase that describes the intervention
Why	
2	Describe any rationale, theory, or goal of the elements essential to the intervention
What	
3	Materials: Describe any physical or informational materials used in the intervention, including those provided to participants or used in intervention delivery or in training of intervention providers. Provide information on where the materials can be accessed (such as online appendix, URL)
4	Procedures: Describe each of the procedures, activities, and/or processes used in the intervention, including any enabling or support activities
Who provided	
5	For each category of intervention provider (such as psychologist, nursing assistant), describe their expertise, background, and any specific training given
How	
6	Describe the modes of delivery (such as face to face or by some other mechanism, such as internet or telephone) of the intervention and whether it was provided individually or in a group
Where	
7	Describe the type(s) of location(s) where the intervention occurred, including any necessary infrastructure or relevant features
When and How Much	
8	Describe the number of times the intervention was delivered and over what period of time including the number of sessions, their schedule, and their duration, intensity, or dose
Tailoring	
9	If the intervention was planned to be personalised, titrated or adapted, then describe what, why, when, and how
Modifications	
10*	If the intervention was modified during the course of the study, describe the changes (what, why, when, and how)
How well	
11	Planned: If intervention adherence or fidelity was assessed, describe how and by whom, and if any strategies were used to maintain or improve fidelity, describe them
12*	Actual: If intervention adherence or fidelity was assessed, describe the extent to which the intervention was delivered as planned

*If checklist is completed for a protocol, these items are not relevant to protocol and cannot be described until study is complete.

Annexe 5 : Enquête sur les gâchis de la recherche à différents niveaux du processus de production de la recherche.

It was estimated that 85% of biomedical research investment is wasted i.e., \$200 billion of investment. This waste concerned all types of research from basic science to clinical trials.

The Lancet series published in January 2014 identified different reasons for this waste and proposed some solutions.

Particularly, the waste could occur

- ✓ when research priorities are set
- ✓ in research design, conduct, and analysis
- ✓ in biomedical research regulation and management
- ✓ because of inaccessible research
- ✓ from incomplete or unusable reports in biomedical research

Your opinion and experience are crucial to reduce the waste of research and improve research value, in the context of SSA especially.

Please indicate your opinion (comments) of each recommendation, whether you believe it will be easy to implement and what could be the barriers and enablers to clinical researchers' adherence to these recommendations.

- *Do you think the waste of research is a very important issue in your field? Do you have some examples?*
- *What solutions would you propose to increase the value of research and reduce this waste?*

You will find below some proposals to reduce the waste of research and increase research value. **Please indicate whether you agree with these proposals on a scale from 0** (completely disagree) **to 10** (completely agree) **and indicate what could be the barriers and facilitators to each proposal.**

- *Do you think researchers should work with consumers when planning a study?*
- *Do you think researchers should perform a systematic review before planning a study?*
- *Do you think researchers should make publicly available the full protocols, analysis plans or sequence of analytical choices, and raw data for all designed and undertaken trial?*
- *Do you think researchers should perform a blinded outcome assessment?*
- *Do you think researchers should report their study according to reporting guidelines (e.g., CONSORT the reporting guidelines for randomized controlled trials)?*
- *Do you think institutions and funders should adopt performance metrics that recognise full dissemination of research and reuse of original datasets by external researchers?*